L'hologramme situé sur la première de couverture de ce tome et le numéro d'identification EDQM (EPID) situé sur la deuxième de couverture du tome 1 vous apportent la garantie que la publication que vous avez achetée bénéficie de la licence officielle de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (EDQM), Strasbourg, France. Pour pouvoir bénéficier de notre support utilisateur ou en cas de doute sur l'authenticité de cette publication, veuillez consulter notre site internet

http://www.edqm.eu

pour enregistrer votre copie ou valider le numéro d'identification EPID.

Imprimé sur papier sans acide par Druckerei C. H. Beck, Nördlingen (Allemagne)

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 7e ÉDITION

publiée le 15 juillet 2010

remplace la 6e Edition à date du 1er janvier 2011

Les tomes 1 et 2 de cet ouvrage 7.0 constituent la 7e Edition de la Pharmacopée Européenne. Ils seront complétés par des **suppléments non cumulatifs** qui doivent tous être conservés pendant la durée de la 7e Edition. 2 suppléments paraîtront en 2010 et 3 suppléments paraîtront chaque année en 2011 et 2012. Une liste cumulative des réactifs sera publiée dans les suppléments 7.4 et 7.7.

Pour des raisons réglementaires, la date officielle de publication d'un supplément de la Pharmacopée Européenne précède de 6 mois sa date de mise en application. Cependant, il se peut qu'en pratique un supplément soit disponible avant sa date officielle de publication. Veuillez noter que cette disponibilité anticipée ne modifie pas les dates officielles de publication et de mise en application.

Si vous utilisez la 7e Edition après le 1er avril 2011, assurez-vous que vous disposez de tous les suppléments parus et consultez l'index du dernier d'entre eux pour vérifier que vous vous référez aux versions les plus récentes des monographies et chapitres généraux.

Les **archives** de la Pharmacopée Européenne contiennent les 6 premières Editions en format PDF. Elles sont accessibles à tous les abonnés à la Pharmacopée Européenne ayant une souscription à jour (livre, internet ou clé USB) et un code EPID enregistré. Pour y accéder, veuillez enregistrer le code EPID figurant sur la 2e de couverture du tome 1.

La page d'enregistrement est accessible sur le site internet de la DEQM à http://www.edqm.eu/register.

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE - VERSION ÉLECTRONIQUE

La 7e Edition est également disponible sous forme électronique (internet et clé USB) reprenant tous les textes, monographies et chapitres généraux, publiés dans la version imprimée. Elle fait l'objet d'une mise à jour cumulative à chaque publication d'un supplément.

En plus des textes officiels en anglais et en français, une version des textes en **espagnol** est disponible pour le confort des utilisateurs.

PHARMEUROPA

Forum de la Pharmacopée Européenne, à publication trimestrielle

Tous les projets de monographies (nouvelles ou révisées) sont publiés dans Pharmeuropa, ce qui permet à toutes les parties intéressées de commenter les spécifications proposées avant leur adoption. Pharmeuropa contient également des informations relatives au programme de travail et des articles d'intérêt général. L'abonnement à Pharmeuropa peut être souscrit auprès de la DEQM. Il comprend l'abonnement à Pharmeuropa Bio & Scientific Notes (articles scientifiques traitant de sujets en relation avec la pharmacopée). L'ensemble des numéros de Pharmeuropa publiés est aussi accessible en ligne, en tant que service complémentaire aux abonnés à la version imprimée de Pharmeuropa.

HARMONISATION DES PHARMACOPÉES

Voir informations figurant dans le chapitre *5.8. Harmonisation des pharmacopées*.

INTERNET

http://www.edqm.eu
http://www.edqm.eu/store (pour prix et commandes)

HELPDESK

Pour poser une question ou contacter la DEQM, utiliser le système d'aide en ligne Helpdesk qui est accessible sur le site internet de la DEQM (consulter http://www.edqm.eu/site/FAQ_Helpdesk-261.html).

KNOWLEDGE

Consulter la base de données gratuite Knowledge disponible sur http://www.edqm.eu pour obtenir des informations sur le programme de travail de la Pharmacopée Européenne, les numéros de Pharmeuropa et de suppléments dans lesquels un texte a été publié, des noms de marque de réactifs (notamment colonnes chromatographiques) utilisés lors de l'élaboration des monographies, l'historique des révisions d'un texte depuis sa publication dans la 5e Edition, les chromatogrammes représentatifs, la liste des étalons de référence utilisés et la liste des certificats de conformité délivrés.

COMBISTATS

CombiStats est un logiciel dédié à l'analyse statistique des résultats de titrages biologiques, conformément au chapitre *5.3* de la 7e Edition de la Pharmacopée Européenne. Pour plus d'informations, consulter http://www.edqm.eu/combistats.

CLÉ DES MONOGRAPHIES

Date de version du texte

Numéro de référence du texte

Modification à prendre en compte dès la date de publication de l'ouvrage 7.0

01/2008:0884
corrigé 7.0

CARBIMAZOL

Carbimazolum

$C_7H_{10}N_2O_2S$ M_r 186,2

Numéro CAS

[22232-54-8]

DÉFINITION

Dénomination chimique selon les règles de nomenclature IUPAC

3-Méthyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazole-1-carboxylate d'éthyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

L'application de la première et de la seconde identification est définie sous Prescriptions générales (chapitre 1)

Première identification : B.
Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 122 °C à 125 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *carbimazol SCR.*

Etalon de référence disponible auprès de la DEQM (voir www.edqm.eu)

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de carbimazol dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *carbimazol SCR* dans du chlorure de *méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Réactif décrit au chapitre 4

Phase mobile : *acétone R*, *chlorure de méthylène R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air pendant 30 min.

Informations complémentaires disponibles sur www.edqm.eu (KNOWLEDGE)

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Référence à un chapitre général

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 mg de carbimazol dans 10,0 mL d'un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*. Utilisez cette solution dans les 5 min qui suivent sa préparation.

Trait dans la marge indiquant la partie du texte qui a été modifiée (modification technique)

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *thiamazol R* et 0,10 g de *carbimazol SCR* dans un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*, et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *thiamazol R* dans un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*, et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R*, *eau R* (10:90 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du carbimazol.

Temps de rétention : carbimazol = environ 6 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté A et au carbimazol.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé dans un dessiccateur sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 24 h sur 1,000 g de carbimazol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de carbimazol.

DOSAGE

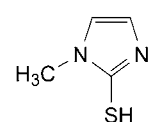
Dissolvez 50,0 mg de carbimazol dans de l'*eau R* et complétez à 500,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution, ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 291 nm.

Calculez la teneur en $C_7H_{10}N_2O_2S$ en prenant 557 comme valeur de l'absorbance spécifique.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B.*



A. 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-thiol (thiamazol),

INFORMATIONS IMPORTANTES

MONOGRAPHIES GÉNÉRALES

La Pharmacopée Européenne contient un certain nombre de monographies générales couvrant des classes de produits. Ces monographies générales renferment des exigences qui sont applicables à tous les produits de la classe donnée ou, dans certains cas, à tout produit de la classe donnée pour lequel existe une monographie spécifique dans la Pharmacopée (voir *1. Prescriptions générales*, Monographies générales). Si aucune restriction concernant la portée d'une monographie générale n'est fournie en préambule, elle est applicable à tous les produits de la classe définie, que le produit fasse ou non l'objet d'une monographie spécifique dans la Pharmacopée.

A chaque utilisation d'une monographie, il est essentiel de vérifier s'il existe une monographie générale applicable au produit en question. Les monographies générales présentées ci-après sont publiées dans la section Monographies générales (sauf indication contraire). Cette liste est mise à jour, si nécessaire, et republiée dans chaque supplément.

ADN recombinant (produits obtenus par la méthode dite de l') (0784)

Anticorps monoclonaux pour usage humain (2031)

Drogues végétales (1433)

Drogues végétales pour préparations homéopathiques (2045)
(publiée dans la section Préparations homéopathiques)

Extraits (0765)

Formes pharmaceutiques
(publiées dans la section Formes pharmaceutiques)

Huiles essentielles (2098)

Huiles grasses végétales (1579)

Immunosérums d'origine animale pour usage humain (0084)

Immunosérums pour usage vétérinaire (0030)

Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration (2371)
(publiée dans la section Préparations homéopathiques)

Plantes pour tisanes (1435)

Préparations à base de drogues végétales (1434)

Préparations homéopathiques (1038)
(publiée dans la section Préparations homéopathiques)

Préparations radiopharmaceutiques (0125)

Produits allergènes (1063)

Produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales (1483)

Produits de fermentation (1468)

Substances pour usage pharmaceutique (2034)

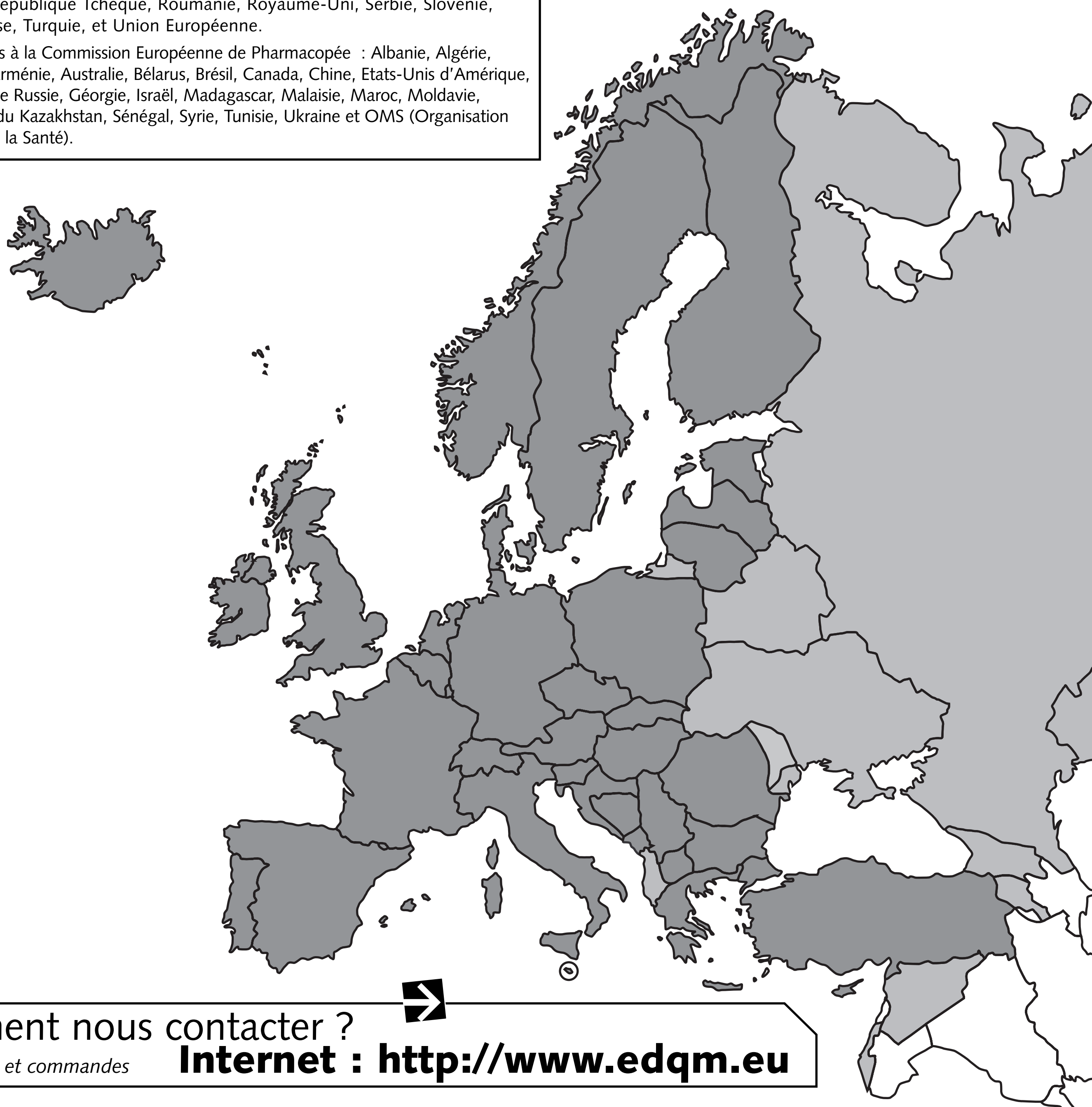
Teintures mères pour préparations homéopathiques (2029)
(publiée dans la section Préparations homéopathiques)

Vaccins pour usage humain (0153)

Vaccins pour usage vétérinaire (0062)

Membres de la Commission Européenne de Pharmacopée : Allemagne, Autriche, Belgique, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lettonie, « l'ex-République yougoslave de Macédoine », Lituanie, Luxembourg, Malte, Monténégro, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Slovaque, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Serbie, Slovénie, Suède, Suisse, Turquie, et Union Européenne.

Observateurs à la Commission Européenne de Pharmacopée : Albanie, Algérie, Argentine, Arménie, Australie, Bélarus, Brésil, Canada, Chine, Etats-Unis d'Amérique, Fédération de Russie, Géorgie, Israël, Madagascar, Malaisie, Maroc, Moldavie, République du Kazakhstan, Sénégal, Syrie, Tunisie, Ukraine et OMS (Organisation Mondiale de la Santé).



Comment nous contacter ?

Informations et commandes **Internet : http://www.edqm.eu**

Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (DEQM)
Conseil de l'Europe - 7 allée Kastner
CS 30026, F-67081 STRASBOURG, FRANCE
Tél: +33 (0)3 88 41 30 30
Fax: +33 (0)3 88 41 27 71

Correspondance .... Via Helpdesk (http://www.edqm.eu/site/FAQ_Helpdesk-521.html)

Commande

Publications .... https://www.edqm.eu/store

Etalons de référence .... http://www.edqm.eu

Bon de commande en ligne .... http://www.edqm.eu/site/EDQM_Reference_standards-649.html

Des informations complémentaires, notamment les réponses aux questions les plus fréquemment posées concernant les commandes, sont disponibles via Helpdesk.

Tout autre sujet .... info@edqm.eu

Tous les étalons de référence nécessaires à l'application des monographies peuvent être obtenus auprès de la DEQM.
Un catalogue des étalons de référence disponibles peut être consulté sur le site internet de la DEQM et imprimé directement.
La liste des étalons de référence les plus récents (nouveaux étalons de référence et nouveaux lots) est accessible sur le site internet http://crs.edqm.eu, en cliquant sur le lien «new».

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

SEPTIÈME ÉDITION

Tome 2

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE

SEPTIÈME ÉDITION

Tome 2

Publiée selon la
Convention relative à l'élaboration
d'une Pharmacopée Européenne
(Série des traités européens, n° 50)





Conseil de l'Europe
Strasbourg

La Pharmacopée Européenne est publiée par la Direction de la Qualité du Médicament & Soins de Santé du Conseil de l'Europe (DEQM).

ISBN 978-92-871-6699-9

TABLE DES MATIÈRES

TOME 1

I. PRÉFACE i

II. INTRODUCTION iii

III. COMMISSION EUROPÉENNE DE PHARMACOPÉE vii

IV. CONTENU DE LA SEPTIÈME ÉDITION xvii

CHAPITRES GÉNÉRAUX

1. Prescriptions générales 1

2. Méthodes analytiques 11

  - 2.1. Appareils 13
  - 2.2. Méthodes physiques et physico-chimiques 19
  - 2.3. Identification 113
  - 2.4. Essais limites des impuretés 121
  - 2.5. Méthodes de dosage 147
  - 2.6. Méthodes biologiques 165
  - 2.7. Titrages biologiques 219
  - 2.8. Méthodes de pharmacognosie 261
  - 2.9. Méthodes de pharmacotechnie 277

3. Matériaux pour récipients et Récipients 355

  - 3.1. Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients 357
  - 3.2. Récipients 393

4. Réactifs 411

5. Textes généraux 545

MONOGRAPHIES GÉNÉRALES 725

MONOGRAPHIES DES FORMES PHARMACEUTIQUES 765

MONOGRAPHIES DES VACCINS POUR USAGE HUMAIN 805

MONOGRAPHIES DES VACCINS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE 917

MONOGRAPHIES DES IMMUNOSÉRUMS POUR USAGE HUMAIN 1027

MONOGRAPHIES DES IMMUNOSÉRUMS POUR USAGE VÉTÉRINAIRE 1037

MONOGRAPHIES DES PRÉPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES ET MATIÈRES PREMIÈRES POUR PRÉPARATIONS RADIOPHARMACEUTIQUES 1045

MONOGRAPHIES DES FILS CHIRURGICAUX POUR USAGE HUMAIN 1111

MONOGRAPHIES DES FILS CHIRURGICAUX POUR USAGE VÉTÉRINAIRE 1123

MONOGRAPHIES DES DROGUES VÉGÉTALES ET PRÉPARATIONS À BASE DE DROGUES VÉGÉTALES 1131

MONOGRAPHIES DES PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES 1379

TOME 2

MONOGRAPHIES 1405

INDEX 3483

Note : la composition de chaque chapitre est indiquée sur la page de séparation.

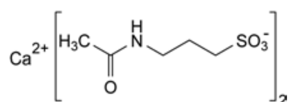
A

Acamprosate calcique.. 1407
Acarbose 1407
Acébutolol (chlorhydrate d') 1409
Acéclofénac 1411
Acémétacine.. 1413
Acésulfame potassique 1414
Acétazolamide 1415
Acétique glacial (acide).. 1417
Acétone 1417
Acétylcholine (chlorure d').. 1418
Acétylcystéine.. 1419
β-Acétyldigoxine.. 1421
Acétylsalicylique (acide).. 1423
N-Acétyltryptophane 1424
N-Acétyltyrosine.. 1426
Aciclovir 1427
Acitrétine.. 1429
Adapalène.. 1431
Adénine.. 1432
Adénosine.. 1433
Adipique (acide) 1434
Adrénaline.. 1435
Adrénaline (tartrate d').. 1436
Air médicinal.. 1438
Air médicinal reconstitué.. 1440
Alanine.. 1441
Albendazole.. 1441
Albumine humaine (solution d').. 1442
Alcools de graisse de laine.. 1444
Alcuronium (chlorure d') 1445
Alfacalcidol.. 1446
Alfadex.. 1447
Alfentanil (chlorhydrate d') 1449
Alfuzosine (chlorhydrate d').. 1450
Alginique (acide).. 1451
Allantoïne 1452
Allopurinol 1453
Almagate.. 1455
Alprazolam.. 1456
Alprénolol (chlorhydrate d').. 1458
Alprostadil.. 1459
Altéplase pour solution injectable.. 1461
Altizide.. 1465
Aluminium (chlorure d') hexahydraté.. 1466
Aluminium (hydroxyde d') hydraté pour adsorption.. 1467
Aluminium (oxyde d') hydraté 1468
Aluminium (phosphate d'), gel de.. 1468
Aluminium (phosphate d') hydraté.. 1469
Aluminium (silicate d') et de magnésium.. 1470
Aluminium (silicate d') et de sodium.. 1471
Aluminium (sulfate d').. 1472
Alun 1473
Alvérine (citrate d').. 1473
Amande (huile d') raffinée.. 1474
Amande (huile d') vierge.. 1475
Amantadine (chlorhydrate d').. 1475
Ambroxol (chlorhydrate d') 1476
Amfétamine (sulfate d') 1477
Amidon de blé.. 1478
Amidon de maïs.. 1479
Amidon de pois.. 1479
Amidon de pomme de terre.. 1480
Amidon de riz.. 1480
Amidon hydroxypropylé.. 1481
Amidon prégélatinisé.. 1482
Amidons hydroxyéthylés.. 1483
Amidotrizoïque (acide) dihydraté.. 1487
Amikacine.. 1488
Amikacine (sulfate d').. 1490
Amiloride (chlorhydrate d').. 1491
4-Aminobenzoïque (acide) 1492
Aminocaproïque (acide) 1494
Aminoglutéthimide.. 1495
Amiodarone (chlorhydrate d').. 1496
Amisulpride.. 1498
Amitriptyline (chlorhydrate d').. 1499
Amlodipine (bésilate d') 1500
Ammoniaque (solution concentrée d').. 1502
Ammonium (bicarbonate d').. 1502
Ammonium (bromure d') 1503
Ammonium (chlorure d') 1504
Ammonium (glycyrrhizate d') 1504
Amobarbital 1505
Amobarbital sodique.. 1506
Amoxicilline sodique.. 1507
Amoxicilline trihydratée.. 1509
Amphotéricine B.. 1512
Ampicilline anhydre 1514
Ampicilline sodique.. 1516
Ampicilline trihydratée.. 1518
Amylmétacrésol.. 1520
Antazoline (chlorhydrate d') 1522
Antithrombine III humaine (concentré d').. 1523
Apomorphine (chlorhydrate d').. 1524
Aprotinine.. 1525
Aprotinine (solution concentrée d').. 1527
Arachide (huile d') hydrogénée 1530
Arachide (huile d') raffinée.. 1531
Argent colloïdal pour usage externe.. 1531
Argent (nitrate d').. 1532
Arginine 1532
Arginine (aspartate d').. 1533
Arginine (chlorhydrate d') 1534
Argon.. 1535
Articaïne (chlorhydrate d') 1535
Ascorbate sodique 1537
Ascorbique (acide).. 1539
Ascorbyle (palmitate d') 1540
Asparagine monohydratée.. 1541
Aspartam 1542
Aspartate monopotassique hémihydraté.. 1543
Aspartique (acide).. 1544
Aténolol.. 1545
Atracurium (bésilate d') 1546
Atropine.. 1549
Atropine (sulfate d') 1550
Azapérone pour usage vétérinaire.. 1552
Azathioprine 1553
Azélastine (chlorhydrate d') 1554
Azithromycine 1555
Azote.. 1558
Azote (monoxyde d') 1559
Azote pauvre en oxygène.. 1560
Azote (protoxyde d').. 1560

01/2008:1585
corrigé 6.0

ACAMPROSATE CALCIQUE

Acamprosatum calcicum



$C_{10}H_{20}CaN_2O_8S_2$ M_r 400,5
[77337-73-6]

DÉFINITION

Bis[3-(acétylamino)propane-1-sulfonate] de calcium.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence de l'acamprosate calcique de la Ph. Eur.*

B. L'acamprosate calcique donne la réaction (a) du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'acamprosate calcique dans l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 7,0 pour la solution S.

Impureté A. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,40 g d'acamprosate calcique dans de l'*eau distillée R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de la *solution tampon borate pH 10,4 R*. Prélevez 3,0 mL de la solution obtenue, introduisez-les dans un tube en verre à bouchon rodé de 25 mL. Ajoutez 0,15 mL d'une solution récemment préparée de *fluorescamine R* à 5 g/L dans l'*acétonitrile R*. Agitez vigoureusement pendant 30 s dès l'addition du réactif. Chauffez dans un bain-marie à 50 °C durant 30 min. Refroidissez sous un courant d'eau froide. Centrifugez et filtrez le surnageant sur une membrane filtrante appropriée (diamètre nominal des pores 0,45 µm), d'un diamètre de 25 mm.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg d'*impureté A d'acamprosate SCR* dans de l'*eau distillée R* et complétez à 200,0 mL avec le même solvant. Prélevez 0,4 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de la *solution tampon borate pH 10,4 R*. Traitez 3,0 mL de la solution obtenue de la même façon que la solution à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques d'une surface spécifique de 170 m^2/g et d'un diamètre de pores de 12 nm.

Phase mobile : *acétonitrile R, méthanol R, solution tampon phosphate pH 6,5 (0,1 M) R* (10:10:80 *V/V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 261 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention de l'impureté A.

Temps de rétention : fluorescamine = environ 4 min ; impureté A = environ 8 min ; l'acamprosate n'est pas visible dans ce système.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'acamprosate calcique dans de l'*eau distillée R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,4 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acamprosate calcique.

DOSAGE

A 4 g de *résine échangeuse de cations R* (75-150 µm), ajoutez 20 mL d'*eau distillée R* et agitez pendant 10 min à l'aide d'un agitateur magnétique. Introduisez cette suspension dans une colonne de verre d'une longueur de 45 cm et d'un diamètre intérieur de 2,2 cm, équipée d'un robinet en polytétrafluoroéthylène surmonté d'un tampon de laine de verre. Laissez écouler quelques millilitres de solution, puis placez au-dessus de la résine un tampon de laine de verre. Faites passer à travers la colonne 50 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Le pH de l'éluat est voisin de 1. Lavez avec 3 fois 200 mL d'*eau distillée R*, jusqu'à obtention d'un éluat à pH 6. Dissolvez 0,100 g d'acamprosate calcique dans 15 mL d'*eau distillée R* et faites passer la solution à travers la colonne. Lavez avec 3 fois 25 mL d'*eau distillée R* en recueillant l'éluat. Laissez éluer jusqu'à obtention d'un éluat à pH 6. Titrez la solution obtenue par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 20,02 mg de $C_{10}H_{20}CaN_2O_8S_2$.

IMPURETÉS

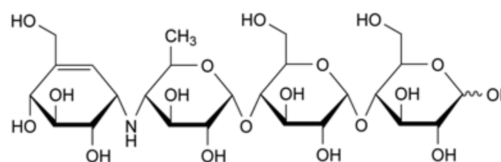


A. acide 3-aminopropane-1-sulfonique (homotaurine).

01/2008:2089

ACARBOSE

Acarbosum



$C_{25}H_{43}NO_{18}$ M_r 646
[56180-94-0]

DÉFINITION

O-4,6-Didésoxy-4-[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxyméthyl)cyclohex-2-ényl]amino]-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-D-glucopyranose, produit par certaines souches d'*Actinoplanes utahensis*.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, blanche à jaunâtre, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acarbose pour identification SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,00 g d'acarbose dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 7,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 168 à + 183 (substance anhydre).

Prélevez 2,0 mL de solution S et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,15 à 425 nm pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g d'acarbose dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*acarbose SCR* dans 5,0 mL d'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg d'*acarbose pour identification des pics SCR* (acarbose contenant les impuretés A, B, C, D, E, F, G et H) dans 1 mL d'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice aminopropylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile : mélangez 750 volumes d'*acétonitrile R1* et 250 volumes d'une solution contenant 0,60 g/L de *phosphate monopotassique R* et 0,35 g/L de *phosphate disodique dihydraté R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoin (b) et (c).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'acarbose.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*acarbose pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E, F, G et H.

Rétention relative par rapport à l'acarbose (temps de rétention = environ 16 min) : impureté D = environ 0,5 ; impureté H = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté A = environ 0,9 ; impureté C = environ 1,2 ; impureté E = environ 1,7 ; impureté F = environ 1,9 ; impureté G = environ 2,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,2, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'acarbose,
– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec l'*acarbose pour identification des pics SCR*.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,63 ; impureté D = 0,75 ; impureté E = 1,25 ; impureté F = 1,25 ; impureté G = 1,25 ;
– *impureté A* : au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,6 pour cent) ;
– *impureté B* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent) ;
– *impureté C* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,5 pour cent) ;
– *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent) ;
– *impureté E* : au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés F, G* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent) ;
– *impureté H* : au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent) ;
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (3,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,5 g d'acarbose dans de l'*eau R* et complétez à 15 mL avec le même solvant. Si la solution n'est pas limpide, procédez à la préfiltration et utilisez le filtrat. 10 mL satisfont à l'essai limite E. Préparez la solution témoin avec 20 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g d'acarbose.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acarbose.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

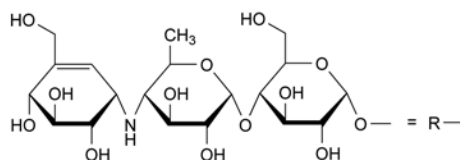
Calculez la teneur pour cent en $C_{25}H_{43}NO_{18}$ à partir de la surface des pics et de la teneur déclarée de l'*acarbose SCR*.

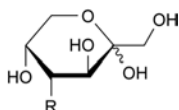
CONSERVATION

En récipient étanche.

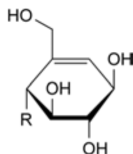
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H.

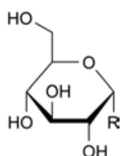




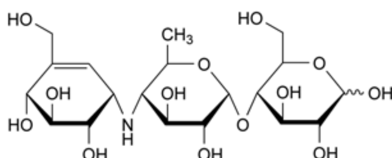
A. *O*-4,6-didésoxy-4-[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxyméthyl)cyclohex-2-ényl]amino]-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-D-*arabino*-hex-2-ulopyranose,



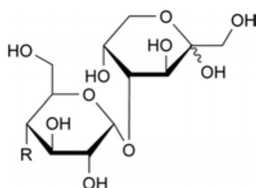
B. 4-*O*-[4,6-didésoxy-4-[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxyméthyl)cyclohex-2-ényl]amino]-α-D-glucopyranosyl]-α-D-glucopyranoside de (1*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4,5,6-trihydroxy-2-(hydroxyméthyl)cyclohex-2-ényle,



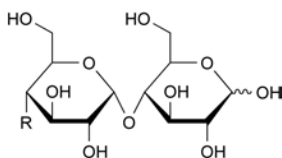
C. 4-*O*-[4,6-didésoxy-4-[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxyméthyl)cyclohex-2-ényl]amino]-α-D-glucopyranosyl]-α-D-glucopyranoside de α-D-glucopyranosyle,



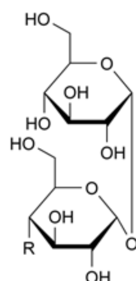
D. 4-*O*-[4,6-didésoxy-4-[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxyméthyl)cyclohex-2-ényl]amino]-α-D-glucopyranosyl]-D-glucopyranose,



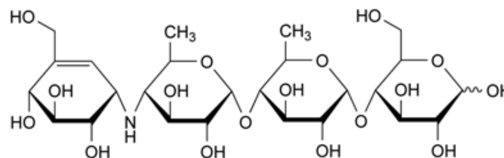
E. *O*-4,6-didésoxy-4-[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxyméthyl)cyclohex-2-ényl]amino]-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-D-*arabino*-hex-2-ulopyranose (4-*O*-α-acarbosyl-D-fructopyranose),



F. *O*-4,6-didésoxy-4-[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxyméthyl)cyclohex-2-ényl]amino]-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-D-glucopyranose (4-*O*-α-acarbosyl-D-glucopyranose),



G. *O*-4,6-didésoxy-4-[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxyméthyl)cyclohex-2-ényl]amino]-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-α-D-glucopyranoside de α-D-glucopyranosyle (α-acarboside de α-D-glucopyranosyle),

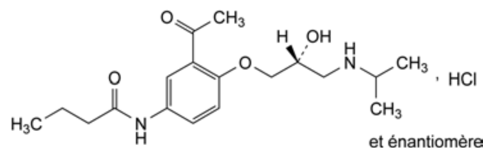


H. *O*-4,6-didésoxy-4-[[(1*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxyméthyl)cyclohex-2-ényl]amino]-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-6-désoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-D-glucopyranose.

01/2008:0871
corrigé 7.0

ACÉBUTOLOL (CHLORHYDRATE D')

Acebutololi hydrochloridum



$C_{18}H_{29}ClN_2O_4$ M_r 372,9
[34381-68-5]

DÉFINITION

Chlorhydrate de *N*-[3-acétyl-4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]phényl]butanamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101.0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.

F : environ 143 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate d'acébutolol dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,1 pour cent *V/V* et complétez à 100,0 mL avec la même solution acide. Prélevez 5,0 mL de la solution obtenue et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,1 pour cent *V/V*.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximums d'absorption : à 233 nm et 322 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 555 à 605 à 233 nm.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *chlorhydrate d'acébutolol SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de chlorhydrate d'acébutolol dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate d'acébutolol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *pindolol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. A 1 mL de cette solution, ajoutez 1 mL de solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide perchlorique R, méthanol R, eau R* (5:395:600 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Le chlorhydrate d'acébutolol donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate d'acébutolol dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,0.

Dissolvez 0,20 g de chlorhydrate d'acébutolol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate d'acébutolol dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate d'acébutolol dans la phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 0,5 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté I d'acébutolol SCR* dans 1,0 mL de phase mobile A.

Solution témoin (c). Mélangez 2,0 mL de solution témoin (a) et 1,0 mL de solution témoin (b), puis complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (d). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté C d'acébutolol SCR* dans 10 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 0,5 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (e). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté B d'acébutolol SCR* dans 10,0 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 2,0 mL d'*acide phosphorique R* et 3,0 mL de *triéthylamine R* puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R,*
– *phase mobile B* : préparez un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et de phase mobile A,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	98	2
2 - 30,5	98 → 10	2 → 90
30,5 - 41	10	90

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 25 µL.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 7,0 entre les pics dus à l'impureté I et à l'acébutolol.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,2 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent),
– *impureté I* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 0,50 g de chlorhydrate d'acébutolol dans 20,0 mL d'*eau R*. La solution satisfait à l'essai E. Préparez la solution témoin en prélevant 10,0 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R* et en complétant à 20,0 mL avec de l'*eau R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de chlorhydrate d'acébutolol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'acébutolol.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate d'acébutolol dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

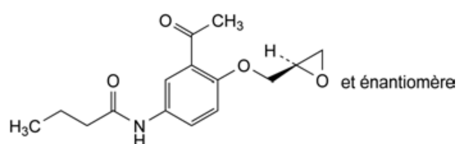
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 37,29 mg de $C_{18}H_{29}ClN_2O_4$.

CONSERVATION

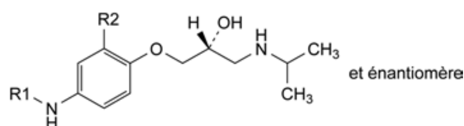
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K.



A. *N*-[3-acétyl-4-[(2*RS*)-oxiran-2-ylméthoxy]phényl]butanamide,



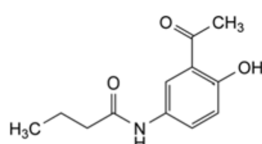
B. R1 = R2 = CO-CH_3 : *N*-[3-acétyl-4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]phényl]acétamide (diacétolol),

D. R1 = H, R2 = CO-CH_3 : 1-[5-amino-2-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]phényl]éthanone,

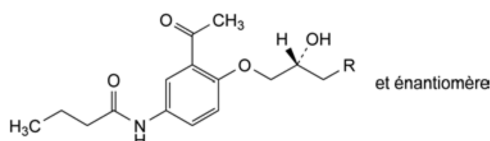
E. R1 = CO-CH_2-CH_2-CH_3, R2 = H : *N*-[4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]phényl]butanamide,

J. R1 = CO-CH_2-CH_3, R2 = CO-CH_3 : *N*-[3-acétyl-4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]phényl]propanamide,

K. R1 = R2 = CO-CH_2-CH_2-CH_3 : *N*-[3-butanoyl-4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]phényl]butanamide,

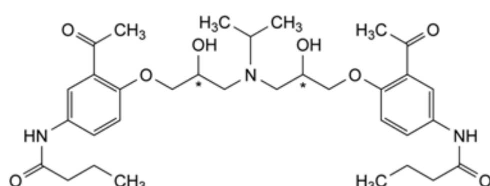


C. *N*-(3-acétyl-4-hydroxyphényl)butanamide,

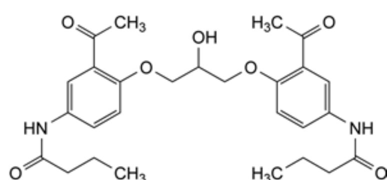


F. R = OH : *N*-[3-acétyl-4-[(2*RS*)-2,3-dihydroxypropoxy]phényl]butanamide,

I. R = NH-CH_2-CH_3 : *N*-[3-acétyl-4-[(2*RS*)-3-(éthylamino)-2-hydroxypropoxy]phényl]butanamide,



G. *N,N′*-[[(1-méthyléthyl)imino]bis[(2-hydroxypropane-1,3-diyl)oxy(3-acétyl-1,4-phénylène)]]dibutanamide (biamine),

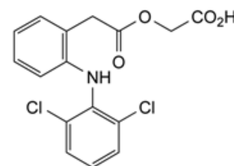


H. *N,N′*-[(2-hydroxypropane-1,3-diyl)bis[oxy(3-acétyl-1,4-phénylène)]]dibutanamide.

07/2009:1281

ACÉCLOFÉNAC

Aceclofenacum



$C_{16}H_{13}Cl_2NO_4$ M_r 354,2

[89796-99-6]

DÉFINITION

Acide [[[2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl]acétyl]oxy]acétique.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Dissolvez 50,0 mg d'acéclofénac dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*. Examinée de 220 nm à 370 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 275 nm. L'absorbance spécifique au maximum d'absorption est de 320 à 350.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : spectre de référence de l'acéclofénac de la Ph. Eur.

C. Dissolvez environ 10 mg d'acéclofénac dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. A 1 mL de solution, ajoutez 0,2 mL d'un mélange extemporané à volumes égaux d'une solution de *ferricyanure de potassium R* à 6 g/L et d'une solution de *chlorure ferrique R* à 9 g/L. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 5 min. Ajoutez 3 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,0 g/L. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min. Il se développe une coloration bleue et il se forme un précipité.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg d'acéclofénac dans un mélange de 30 volumes de phase mobile A et de 70 volumes de phase mobile B et complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 21,6 mg de *diclofénac sodique SCR* (impureté A) dans un mélange de 30 volumes de phase mobile A et de 70 volumes de phase mobile B et complétez à 50,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec un mélange de 30 volumes de phase mobile A et de 70 volumes de phase mobile B.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 30 volumes de phase mobile A et de 70 volumes de phase mobile B.

Solution témoin (d). Dissolvez 4,0 mg d'*impureté F d'acéclofénac SCR* et 2,0 mg d'*impureté H d'acéclofénac SCR* dans un mélange de 30 volumes de phase mobile A et de 70 volumes de phase mobile B, puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (e). Mélangez 1,0 mL de solution témoin (b) et 1,0 mL de solution témoin (d) et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 30 volumes de phase mobile A et de 70 volumes de phase mobile B.

Solution témoin (f). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté A de diclofénac SCR* (impureté I d'acéclofénac) dans 1,0 mL d'un mélange de 30 volumes de phase mobile A et de 70 volumes de phase mobile B, ajoutez 1,5 mL du même mélange de solvants et mélangez.

Solution témoin (g). Dissolvez 4 mg d'*acéclofénac pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés B, C, D, E et G) dans 2,0 mL d'un mélange de 30 volumes de phase mobile A et 70 volumes de phase mobile B.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 19 pour cent,
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*acide phosphorique R* à 1,12 g/L ajustée à pH 7,0 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 42 g/L,
– *phase mobile B* : *eau R*, *acétonitrile R* (1:9 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 25	70 → 50	30 → 50
25 - 30	50 → 20	50 → 80
30 - 50	20	80

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 275 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (c), (e), (f) et (g).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*acéclofénac pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (g) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C, D, E et G.

Rétention relative par rapport à l'acéclofénac (temps de rétention = environ 11 min) : impureté A = environ 0,8 ; impureté G = environ 1,3 ; impureté H = environ 1,5 ; impureté I = environ 2,3 ; impureté D = environ 3,1 ; impureté B = environ 3,2 ; impureté E = environ 3,3 ; impureté C = environ 3,5 ; impureté F = environ 3,7.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'acéclofénac.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *impuretés B, C, D, E, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'acéclofénac dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,2 pour cent),
– *impureté F* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,2 pour cent),
– *impureté H* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,1 pour cent),
– *impureté I* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : au maximum 0,5 fois la surface du pic dû à l'acéclofénac dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 0,7 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû à l'acéclofénac dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,02 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dans un creuset de silice, ajoutez à 2,0 g d'acéclofénac 2 mL d'*acide sulfurique R* pour humidifier la substance. Chauffez progressivement jusqu'à carbonisation, puis obtention de cendres pratiquement blanches ou au plus grisâtres, la température ne dépassant pas 800 °C. Refroidissez. Ajoutez 3 mL d'*acide chlorhydrique R* et 1 mL d'*acide nitrique R*. Chauffez et évaporez lentement à sec. Refroidissez, puis ajoutez 1 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 100 g/L et 10,0 mL d'*eau distillée R*. Neutralisez avec une solution d'*ammoniaque R* à 1,0 g/L en présence de 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Ajoutez 2,0 mL d'une solution d'*acide acétique anhydre R* à 60 g/L et complétez à 20 mL avec de l'*eau distillée R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acéclofénac.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acéclofénac.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g d'acéclofénac dans 40 mL de *méthanol R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

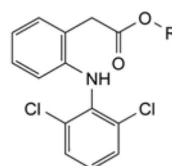
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 35,42 mg de $C_{16}H_{13}Cl_2NO_4$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

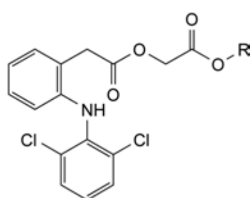
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I.



A. R = H : acide [2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl]acétique (diclofénac),

B. R = CH_3 : [2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl]acétate de méthyle (ester méthylique du diclofénac),

C. R = C_2H_5 : [2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl]acétate d'éthyle (ester éthylique du diclofénac),



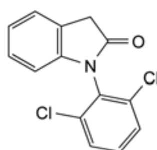
D. R = CH_3 : [[[2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl]-acétyl]oxy]acétate de méthyle (ester méthylique de l'acéclofénac),

E. R = C_2H_5 : [[[2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl]-acétyl]oxy]acétate d'éthyle (ester éthylique de l'acéclofénac),

F. R = CH_2-C_6H_5 : [[[2-[(2,6-dichlorophényl)amino]-phényl]acétyl]oxy]acétate de benzyle (ester benzylique de l'acéclofénac),

G. R = CH_2-CO_2H : acide [[[[[2-[(2,6-dichlorophényl)-amino]phényl]acétyl]oxy]acétyl]oxy]acétique (acide acéclofénac acétique),

H. R = CH_2-CO-O-CH_2-CO_2H : acide [[[[[[[2-[(2,6-dichloro-phényl)amino]phényl]acétyl]oxy]acétyl]oxy]acétyl]oxy]-acétique (acide acéclofénac diacétique),

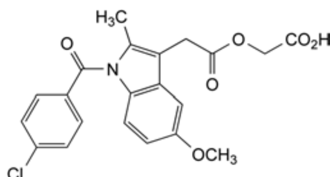


I. 1-(2,6-dichlorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

04/2008:1686
corrigé 7.0

ACÉMÉTACINE

Acemetacinum



$C_{21}H_{18}ClNO_6$ M_r 415,8
[53164-05-9]

DÉFINITION

Acide [[[1-(4-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1*H*-indol-3-yl]acétyl]oxy]acétique.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune ou jaune-vert.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

L'acémétacine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acémétacine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*acétone R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'acémétacine dans de l'*acétonitrile pour chromatographie R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile pour chromatographie R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile pour chromatographie R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A d'acémétacine SCR* et 10,0 mg d'*indométacine SCR* (impureté B) dans de l'*acétonitrile pour chromatographie R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 20,0 mL avec de l'*acétonitrile pour chromatographie R*.

Solution témoin (d). A 1 mL de solution témoin (b), ajoutez 10 mL de solution à examiner et complétez à 20 mL avec de l'*acétonitrile pour chromatographie R*.

Solution témoin (e). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés d'acémétacine SCR* (contenant les impuretés C, D, E et F) dans 1,0 mL de solution à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* à particules sphériques (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 1,0 g de *phosphate monopotassique R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 6,5 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	95	5
5 - 9	95 → 65	5 → 35
9 - 16	65	35
16 - 28	65 → 20	35 → 80
28 - 34	20	80

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés :

– utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés d'acémétacine SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) pour identifier les pics dus aux impuretés C, D, E et F,
– utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté B.

Rétention relative par rapport à l'acémétacine (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,7 ; impureté B = environ 0,9 ; impureté F = environ 1,2 ; impureté C = environ 1,3 ; impureté D = environ 1,5 ; impureté E = environ 2,2.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 15, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'acémétacine.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté C = 1,3 ; impureté D = 1,4 ; impureté F = 1,3 ;

– *impureté E* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent) ;
– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés C, D, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Mélange de solvants : *méthanol R, acétone R* (10:90 *V/V*).

0,250 g d'acémétacine satisfait à l'essai H. Préparez la solution témoin avec 0,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acémétacine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acémétacine.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g d'acémétacine dans 20 mL d'*acétone R* et ajoutez 10 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

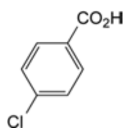
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 41,58 mg de $C_{21}H_{18}ClNO_6$.

CONSERVATION

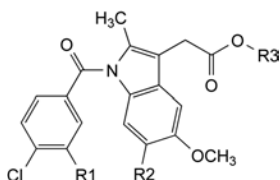
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.



A. acide 4-chlorobenzoïque,



B. R1 = R2 = R3 = H : acide [1-(4-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthylindol-3-yl]acétique (indométacine),

C. R1 = Cl, R2 = H, R3 = CH_2-CO_2H : acide [[[1-(3,4-dichlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1*H*-indol-3-yl]acétyl]oxy]acétique,

D. R1 = H, R2 = $C(CH_3)_3$, R3 = CH_2-CO_2H : acide [[[1-(4-chlorobenzoyl)-6-(1,1-diméthyléthyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1*H*-indol-3-yl]acétyl]oxy]acétique,

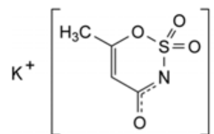
E. R1 = R2 = H, R3 = CH_2-CO-O-$C(CH_3)_3$: [[[1-(4-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1*H*-indol-3-yl]acétyl]oxy]acétate de 1,1-diméthyléthyle,

F. R1 = R2 = H, R3 = CH_2-CO-O-CH_2-CO_2H : acide [[[[[1-(4-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthyl-1*H*-indol-3-yl]acétyl]oxy]acétyl]oxy]acétique.

01/2008:1282
corrigé 6.0

ACÉSULFAME POTASSIQUE

Acesulfamum kalicum



$C_4H_4KNO_4S$ — M_r 201,2

[55589-62-3]

DÉFINITION

2,2-Dioxyde de 6-méthyl-1,2,3-oxathiazin-4-olate de potassium.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *acésulfame potassique SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 5 mg d'acésulfame potassique dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.
Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*acésulfame potassique SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.
Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*acésulfame potassique SCR* et 5 mg de *saccharine sodique R* dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.
Plaque : plaque recouverte de *cellulose pour chromatographie R*.
Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, acétone R, acétate d'éthyle R* (10:60:60 *V/V/V*).
Dépôt : 5 μL, en bandes.
Développement : 2 fois sur un parcours de 15 cm.
Séchage : dans un courant d'air chaud.
Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.
Conformité du système : solution témoin (b) :
– le chromatogramme présente 2 bandes nettement séparées.
Résultats : la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. 0,5 mL de solution S (voir Essai) donne la réaction (b) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g d'acésulfame potassique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 20 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,80 g d'acésulfame potassique dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg d'*acétylacétamide R* (impureté A) dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant. A 5 mL de solution, ajoutez 45 mL d'*eau R* et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 10 mL de solution témoin (a), ajoutez 1 mL de solution à examiner et complétez à 20 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, éthanol à 96 pour cent R, acétate d'éthyle R* (2:15:74 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air jusqu'à évaporation complète des solvants.

Détection : pulvérisez de la *solution de vanilline phosphorique R* et chauffez à 120 °C pendant environ 10 min ; examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) présente une tache nettement visible et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

Limite :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,125 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'acésulfame potassique dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 4,0 mg d'*impureté B d'acésulfame potassique SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,100 g d'acésulfame potassique dans la solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile : mélangez 40 volumes d'*acétonitrile R* et 60 volumes d'une solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 3,3 g/L.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 234 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'acésulfame.

Rétention relative par rapport à l'acésulfame (temps de rétention = environ 5,3 min) : impureté B = environ 1,6.

Conformité du système :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,2, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'acésulfame dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (20 ppm),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) sauf pour le pic dû à l'impureté B (0,05 pour cent).

Fluorures : au maximum 3 ppm.

Potentiométrie (*2.2.36, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 3,000 g d'acésulfame potassique dans de l'*eau distillée R*, ajoutez 15,0 mL de *solution tampon pour ajustement de la force ionique totale R1* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Solutions de référence. A respectivement 0,5 mL, 1,0 mL, 1,5 mL et 3 mL de *solution à 10 ppm de fluorure (F) R*, ajoutez 15,0 mL de *solution tampon pour ajustement de la force ionique totale R1* puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Electrode indicatrice : sélective de l'ion fluorure.

Electrode de référence : argent-chlorure d'argent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 5 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g d'acésulfame potassique.

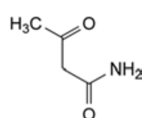
DOSAGE

Dissolvez 0,150 g d'acésulfame potassique dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

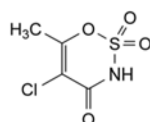
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,12 mg de $C_4H_4KNO_4S$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. 3-oxobutanamide (acétylacétamide),

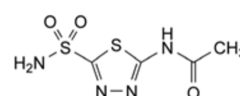


B. 2,2-dioxyde de 5-chloro-6-méthyl-1,2,3-oxathiazin-4(3*H*)-one.

04/2009:0454

ACÉTAZOLAMIDE

Acetazolamidum



$C_4H_6N_4O_3S_2$ M_r 222,2
[59-66-5]

DÉFINITION

N-(5-Sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acétamide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. L'acétazolamide se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

L'acétazolamide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

   Solution A. Dissolvez 30,0 mg d'acétazolamide dans de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M.*

   Solution B. Prélevez 25,0 mL de solution A et complétez à 100,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M.*

   Région spectrale : 230-260 nm pour la solution A ; 260-350 nm pour la solution B.

   Maximum d'absorption : à 240 nm pour la solution A ; à 292 nm pour la solution B.

   Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 162 à 176 pour la solution A ; 570 à 620 pour la solution B.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Comparaison : *acétazolamide SCR.*

   Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol à 96 pour cent R,* évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Dans un tube à essai, introduisez environ 20 mg d'acétazolamide, ajoutez 4 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 0,2 g de *poudre de zinc R.* Placez aussitôt un morceau de *papier à l'acétate de plomb R* au-dessus de l'orifice du tube. Le papier présente une coloration noir-brun.

D. Dissolvez environ 25 mg d'acétazolamide dans un mélange de 0,1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 5 mL d'*eau R.* Ajoutez 0,1 mL de *solution de sulfate de cuivre R.* Il se forme un précipité bleu-vert.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) ni plus fortement colorée que la solution témoin J_5 ou JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g d'acétazolamide dans 10 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M.*

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg d'acétazolamide dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*acétazolamide pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E et F) dans 1,0 mL de phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice propoxybenzène postgreffé pour chromatographie R* (4 µm).

Phase mobile : *acétonitrile pour chromatographie R,* solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L (10:90 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 265 nm.

Injection : 25 µl.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention de l'acétazolamide.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*acétazolamide pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dûs aux impuretés A, B, C, D, E et F.

Rétention relative par rapport à l'acétazolamide (temps de rétention = environ 8 min) : impureté E = environ 0,3 ; impureté D = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,6 ; impureté C = environ 1,4 ; impureté A = environ 2,1 ; impureté F = environ 2,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés E et D.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 2,3 ; impureté C = 2,6 ; impureté D = 1,6 ;
– *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm.

Dissolvez en chauffant à ébullition 0,4 g d'acétazolamide dans 20 mL d'*eau distillée R.* Laissez refroidir en agitant fréquemment et filtrez.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'acétazolamide satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acétazolamide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acétazolamide.

DOSAGE

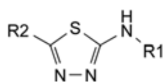
Dissolvez 0,200 g d'acétazolamide dans 25 mL de *diméthylformamide R.* Titrez par la *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 22,22 mg de $C_4H_6N_4O_3S_2$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: G.*



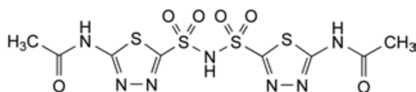
A. R1 = CO-CH_3, R2 = Cl : *N*-(5-chloro-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acétamide,

B. R1 = CO-CH_3, R2 = H : *N*-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)acétamide,

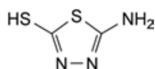
C. R1 = CO-CH_3, R2 = SH : *N*-(5-sulfanyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acétamide,

D. R1 = H, R2 = SO_2-NH_2 : 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide,

E. R1 = CO-CH_3, R2 = SO_2-OH : acide 5-acétamido-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonique,



F. *N*-[5-[(5-acétamido-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfonyl]-sulfamoyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acétamide,

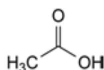


G. 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol.

01/2008:0590

ACÉTIQUE GLACIAL (ACIDE)

Acidum aceticum glaciale



$C_2H_4O_2$ *M*r 60,1
[64-19-7]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent *m/m* à 100,5 pour cent *m/m*.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, volatil, incolore ou masses cristallines.

Solubilité : miscible à l'eau, à l'éthanol à 96 pour cent et au chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Une solution d'acide acétique glacial à 100 g/L est fortement acide (*2.2.4*).

B. A 0,03 mL d'acide acétique glacial, ajoutez 3 mL d'*eau R* et neutralisez avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. La solution donne la réaction (b) des acétates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Prélevez 20 mL d'acide acétique glacial et complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aspect de la substance. L'acide acétique glacial est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Point de solidification (*2.2.18*) : au minimum 14,8 °C.

Substances réductrices. A 5,0 mL d'acide acétique glacial, ajoutez 10,0 mL d'*eau R* et mélangez. A 5,0 mL de cette solution, ajoutez 6 mL d'*acide sulfurique R*, refroidissez, puis ajoutez 2,0 mL de *dichromate de potassium 0,0167 M*. Laissez reposer pendant 1 min et ajoutez 25 mL d'*eau R* et 1 mL d'une solution récemment préparée d'*iodure de potassium R* à 100 g/L. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en utilisant 1,0 mL de *solution d'amidon R*. Le virage de l'indicateur nécessite au moins 1,0 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 25 mg/L.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 50 mg/L, déterminé avec la solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 5 ppm.

Prélevez 5,0 mL de la solution A obtenue dans l'essai des métaux lourds et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 5 ppm.

Dissolvez en chauffant le résidu obtenu dans l'essai du résidu à l'évaporation avec 2 fois 15 mL d'*eau R* et complétez à 50,0 mL (solution A). 12 mL de solution A satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Résidu à l'évaporation : au maximum 0,01 pour cent.

Evaporez au bain-marie 20 g d'acide acétique glacial, desséchez à l'étuve à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 2,0 mg.

DOSAGE

Pesez exactement une fiole conique à bouchon rodé contenant 25 mL d'*eau R*. Introduisez 1,0 mL d'acide acétique glacial et pesez à nouveau exactement. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* en présence de 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 60,1 mg de $C_2H_4O_2$.

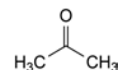
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0872

ACÉTONE

Acetonum



C_3H_6O *M*r 58,08
[67-64-1]

DÉFINITION

Propanone.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, volatil, incolore.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'éthanol à 96 pour cent.

Les vapeurs sont inflammables.

IDENTIFICATION

A. Densité (voir Essai).

B. A 1 mL d'acétone, ajoutez 3 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 0,3 mL d'une solution de *nitroprussiate de sodium R* à 25 g/L. Une coloration rouge intense apparaît, qui vire au violet par addition de 3,5 mL d'*acide acétique R*.

C. A 10 mL d'une solution d'acétone à 0,1 pour cent *V/V* dans l'*éthanol à 50 pour cent V/V R*, ajoutez 1 mL d'une solution de *nitrobenzaldéhyde R* à 10 g/L dans l'*éthanol à 50 pour cent V/V R*, puis 0,5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. Laissez reposer pendant environ 2 min et acidifiez avec de l'*acide acétique R*. Il apparaît une coloration bleu-vert.

ESSAI

Aspect de la solution. A 10 mL d'acétone, ajoutez 10 mL d'*eau R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 5 mL d'acétone, ajoutez 5 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, 0,15 mL de *solution de phénolphtaléine R* et 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est rose. Ajoutez 0,7 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est rouge ou orangé.

Densité (*2.2.5*) : 0,790 à 0,793.

Substances réductrices. A 30 mL d'acétone, ajoutez 0,1 mL de *permanganate de potassium 0,02 M*. Laissez reposer à l'obscurité pendant 2 h. Le mélange n'est pas complètement décoloré.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Acétone.

Solution témoin (a). A 0,5 mL de *méthanol R*, ajoutez 0,5 mL de *2-propanol R* et complétez à 100,0 mL avec la solution à examiner. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution à examiner.

Solution témoin (b). Prélevez 100 µL de *benzène R* et complétez à 100,0 mL avec la solution à examiner. Prélevez 0,20 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la solution à examiner.

Colonne :
- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : *l* = 50 m, Ø = 0,3 mm,
- *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 1 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Vitesse linéaire : 21 cm/s.

Rapport de division : 1:50.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 11	45 → 100
	11 - 20	100
Chambre à injection		150
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Temps de rétention : impureté C = environ 7,5 min.

Conformité du système :
- *résolution* : au minimum 5,0 entre le pic dû à l'impureté A (2nd pic) et le pic dû à l'impureté B (3e pic) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
- *rapport signal/bruit* : au minimum 5 pour le pic dû à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :
- *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la différence entre les surfaces des pics correspondants dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin (a) et la solution à examiner (0,05 pour cent *V/V*),
- *impureté C* : au maximum la différence entre la surface du pic dû à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) et la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (2 ppm *V/V*),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la différence entre la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (0,05 pour cent *V/V*).

Matières insolubles dans l'eau. Prélevez 1,0 mL d'acétone et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. La solution est limpide (*2.2.1*).

Résidu à l'évaporation : au maximum 50 ppm.

Evaporez à siccité au bain-marie 20,0 g d'acétone et desséchez à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 1 mg.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3 g/L, déterminé sur 10,0 mL d'acétone. Utilisez comme solvant 20 mL de *pyridine anhydre R*.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.

A. CH_3-OH : méthanol,

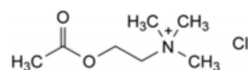
B. CH_3-CHOH-CH_3 : propan-2-ol (isopropanol),

C. C_6H_6 : benzène.

01/2008:1485
corrigé 6.0

ACÉTYLCHOLINE (CHLORURE D')

Acetylcholini chloridum



$C_7H_{16}ClNO_2$ M_r 181,7

[60-31-1]

DÉFINITION

Chlorure de 2-(acétyloxy)-*N,N,N*-triméthyléthanaminium.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores, très hygroscopiques.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 149 °C à 152 °C.
   Introduisez le chlorure d'acétylcholine dans un tube capillaire. Desséchez pendant 3 h à l'étuve à 100-105 °C. Scellez et déterminez le point de fusion.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorure d'acétylcholine SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.
   Résultats : la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

D. A 15 mg de chlorure d'acétylcholine, ajoutez 10 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, 2 mL de *permanganate de potassium 0,02 M* et chauffez. Les vapeurs qui se dégagent colorent en bleu le *papier tournesol rouge R*.

E. 0,5 mL de solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de chlorure d'acétylcholine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 ou JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Ajoutez 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,30 g de chlorure d'acétylcholine dans du *méthanol R* et complétez à 3,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg de *chlorure d'acétylcholine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 2,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 20 mg de *chlorure de choline R* dans du *méthanol R*, ajoutez 0,4 mL de solution à examiner (a) et complétez à 2,0 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'une solution de *nitrate d'ammonium R* à 40 g/L, 20 volumes de *méthanol R* et 60 volumes d'*acétonitrile R*.

Dépôt : 5 µL à déposer en bandes de 10 mm sur 2 mm.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Détection : pulvérisez de la *solution d'iodobismuthate de potassium R3*.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 bandes nettement séparées.

Limites :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres bandes que la bande principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent).

Triméthylamine. Dissolvez 0,1 g de chlorure d'acétylcholine dans 10 mL de *solution de carbonate de sodium R* et portez à ébullition. Il ne se dégage pas de vapeur colorant en bleu le *papier tournesol rouge R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de chlorure d'acétylcholine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur le résidu obtenu dans l'essai de perte à la dessiccation.

DOSAGE

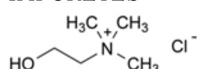
Dissolvez 0,200 g de chlorure d'acétylcholine dans 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Neutralisez avec de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M* en présence de 0,15 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Ajoutez 20,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et laissez reposer pendant 30 min. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 18,17 mg de $C_7H_{16}ClNO_2$.

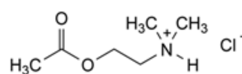
CONSERVATION

En ampoules, à l'abri de la lumière.

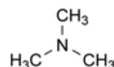
IMPURETÉS



A. chlorure de 2-hydroxy-*N,N,N*-triméthyléthanaminium (chlorure de choline),



B. chlorure de 2-(acétyloxy)-*N,N*-diméthyléthanaminium,

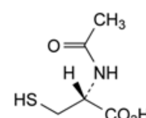


C. *N,N*-diméthylméthanamine.

01/2008:0967
corrigé 7.0

ACÉTYLCYSTÉINE

Acetylcysteinum



$C_5H_9NO_3S$ M_r 163,2
[616-91-1]

DÉFINITION

Acide (2*R*)-2-(acétylamino)-3-sulfanylpropanoïque.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores,

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Point de fusion (*2.2.14*) : 104 °C à 110 °C.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.
Comparaison : *acétylcystéine SCR*.

D. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.
Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

E. A 0,5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,05 mL d'une solution de *nitroprussiate de sodium R* à 50 g/L et 0,05 mL d'*ammoniaque concentrée R*. Il se développe une coloration violet foncé.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g d'acétylcystéine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 2,0 à 2,8.

A 2 mL de solution S, ajoutez 8 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et mélangez.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 21,0 à + 27,0 (substance desséchée).

Dans une fiole jaugée de 25 mL, mélangez 1,25 g d'acétylcystéine avec 1 mL d'une solution d'*édétate de sodium R* à 10 g/L. Ajoutez 7,5 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à

40 g/L, mélangez et dissolvez. Complétez à 25,0 mL avec la *solution tampon phosphate pH 7,0 R2.*

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Sauf indication contraire, préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner (a). Mettez en suspension 0,80 g d'acétylcystéine dans 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R.* Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution à examiner (c). Utilisez la solution à examiner (a) après conservation pendant au moins 1 h.

Solution témoin (a). Mettez en suspension 4,0 mg d'*acétylcystéine SCR,* 4,0 mg de *L-cystine R* (impureté A), 4,0 mg de *L-cystéine R* (impureté B), 4,0 mg d'*impureté C d'acétylcystéine SCR* et 4,0 mg d'*impureté D d'acétylcystéine SCR* dans 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M,* puis complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (b). Mettez en suspension 4,0 mg d'*acétylcystéine SCR* dans 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R.*

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dans un vase à précipiter, agitez 3 volumes d'*acétonitrile R* et 97 volumes d'*eau R,* puis ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R.*

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL, 3 fois ; injectez de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* comme blanc.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de l'acétylcystéine (environ 30 min).

Temps de rétention : impureté A = environ 2,2 min ; impureté B = environ 2,4 min ; acide 2-méthyl-2-thiazoline-4-carboxylique apparaissant dans la solution à examiner (c) = environ 3,3 min ; acétylcystéine = environ 6,4 min ; impureté C = environ 12 min ; impureté D = environ 14 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés A et B et au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés C et D.

A partir du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), calculez la teneur pour cent des impuretés connues (T_1) et des impuretés inconnues (T_2) à l'aide des équations suivantes :

$$T_1 = \frac{A_1 \times m_2 \times 100}{A_2 \times m_1}$$

$$T_2 = \frac{A_3 \times m_3 \times 100}{A_4 \times m_1}$$

A_1 = surface du pic de l'impureté individuelle (impureté A, impureté B, impureté C et impureté D) dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

A_2 = surface du pic de l'impureté individuelle correspondante (impureté A, impureté B, impureté C et impureté D) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

A_3 = surface du pic de l'impureté inconnue dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

A_4 = surface du pic de l'acétylcystéine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

m_1 = masse de la substance à examiner dans la solution à examiner (a),

m_2 = masse de l'impureté individuelle dans la solution témoin (a),

m_3 = masse de l'acétylcystéine dans la solution témoin (b).

Limites :

– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 pour cent,
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 pour cent,
– *total* : au maximum 0,5 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte d'un pic ayant un temps de rétention d'environ 3,3 min dû à l'acide 2-méthyl-2-thiazoline-4-carboxylique.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'acétylcystéine satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Zinc : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g d'acétylcystéine dans l'*acide chlorhydrique 0,001 M* et complétez à 50,0 mL avec le même acide.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 5 mg de zinc (Zn) par millilitre R,* en la diluant avec de l'*acide chlorhydrique 0,001 M.*

Source : lampe à cathode creuse au zinc.

Longueur d'onde : 213,8 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Utilisez un système de correction d'absorption non spécifique.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve sous vide à 70 °C pendant 3 h sur 1,000 g d'acétylcystéine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acétylcystéine.

DOSAGE

Dissolvez 0,140 g d'acétylcystéine dans 60 mL d'*eau R* et ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R.* Après refroidissement dans de l'eau glacée, ajoutez 10 mL de *solution d'iodure de potassium R.* Titrez par l'*iode 0,05 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R.*

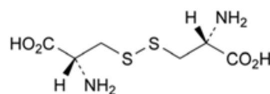
1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 16,32 mg de $C_5H_9NO_3S$.

CONSERVATION

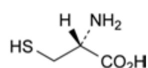
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

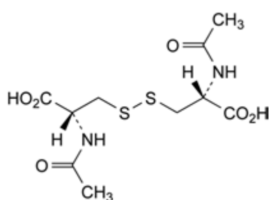
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D.*



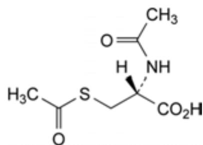
A. acide 3,3′-disulfanediylbis[(2*R*)-2-aminopropanoïque] (L-cystine),



B. acide (2*R*)-2-amino-3-sulfanylpropanoïque (L-cystéine),



C. (acide (2*R*,2′*R*)-3,3′-disulfanediylbis[2-(acétylamino)-propanoïque] (*N,N′*-diacétyl-L-cystine),

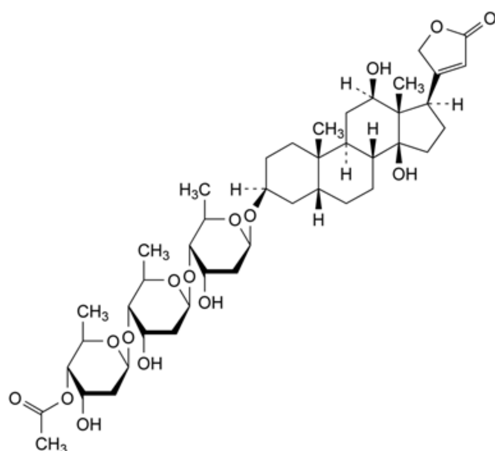


D. acide (2*R*)-2-(acétylamino)-3-(acétylsulfanyl)propanoïque (*N,S*-diacétyl-L-cystéine).

01/2008:2168
corrigé 6.7

β-ACÉTYLDIGOXINE

β-Acetyldigoxinum



$C_{43}H_{66}O_{15}$ M_r 823
[5355-48-6]

DÉFINITION

3β-[(4-*O*-Acétyl-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-12β,14-dihydroxy-5β-card-20(22)-énolide.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *β-acétyldigoxine SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 26,2 à + 28,2 (substance desséchée).

Dissolvez 0,50 g de β-acétyldigoxine dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R* et complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Mélange de solvants. Mélange à volumes égaux de *méthanol R2* et d'*acétonitrile pour chromatographie R*.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de β-acétyldigoxine dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *β-acétyldigoxine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *gitoxine SCR* (impureté D) dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. A 5,0 mL de cette solution, ajoutez 0,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 5,0 mg de *β-acétyldigoxine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A et B) dans 10,0 mL du mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (4 μm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *eau pour chromatographie R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	70	30
10 - 20	70 → 35	30 → 65
20 - 20,1	35 → 70	65 → 30
20,1 - 25	70	30

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 10 μL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Identification des impuretés : utilisez les chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (c) et (d) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et D.

Rétention relative par rapport à la β-acétyldigoxine (temps de rétention = environ 9 min) : impureté B = environ 0,3 ; impureté A = environ 0,7 ; impureté D = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à la β-acétyldigoxine et à l'impureté D,
– *facteur de symétrie* : au maximum 2,5 pour le pic dû à la β-acétyldigoxine.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impureté D* : au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A, B et D* : au maximum 1,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,6 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de β-acétyldigoxine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur le résidu obtenu dans l'essai de perte à la dessiccation.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{43}H_{66}O_{15}$ à partir de la teneur déclarée de la *β-acétyldigoxine SCR*.

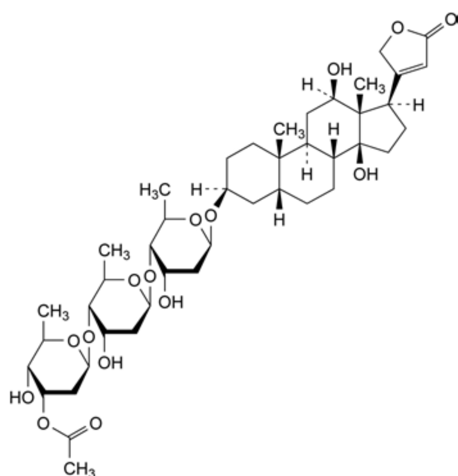
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

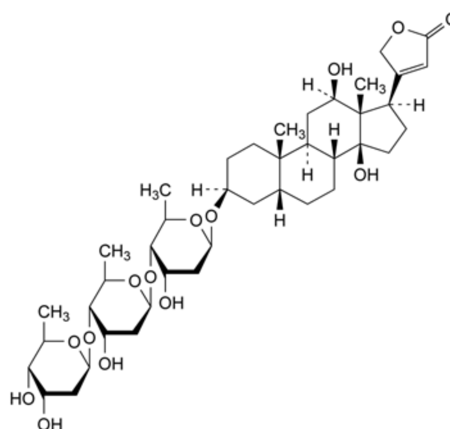
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, D.*

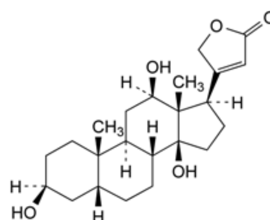
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C, E, F, G, H.*



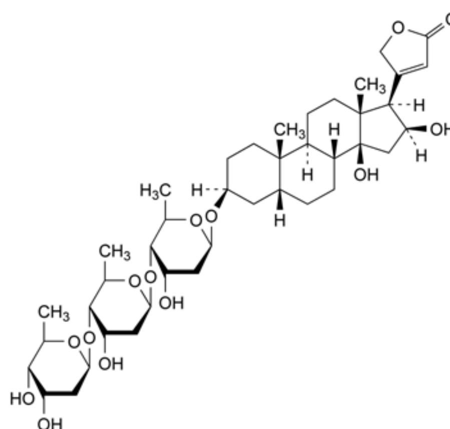
A. 3β-[(3-*O*-acétyl-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-12β,14-dihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (α-acétyldigoxine),



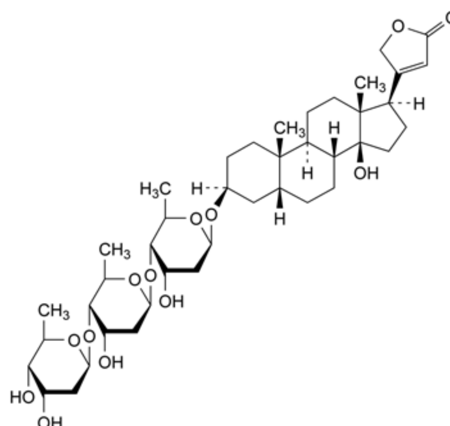
B. 3β-[(2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-12β,14-dihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (digoxine),



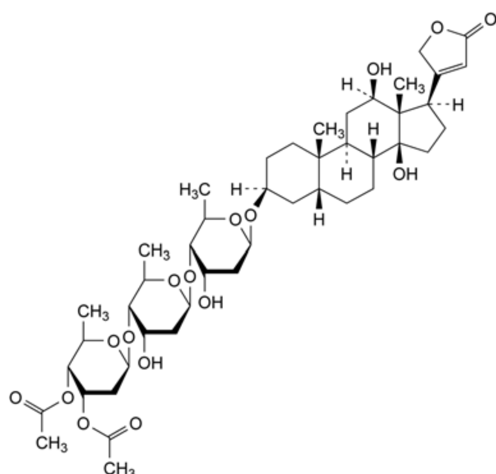
C. 3β,12β,14-trihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (digoxigénine),



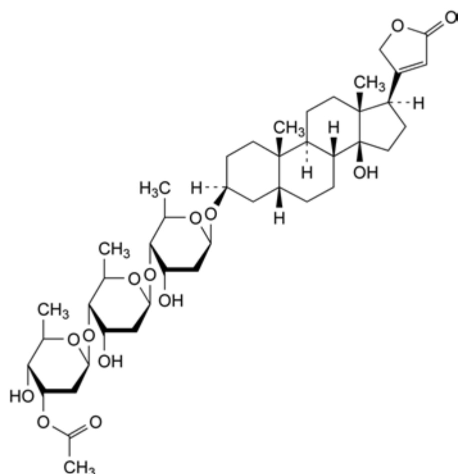
D. 3β-[(2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14,16β-dihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (gitoxine),



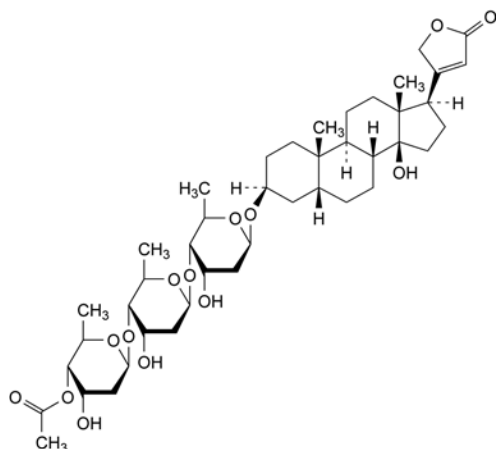
E. 3β-[(2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-hydroxy-5β-card-20(22)-énolide (digitoxine),



F. 3β-[(3,4-*O*-diacétyl-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-12β,14-dihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (diacétyldigoxine),



G. 3β-[(3-*O*-acétyl-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-hydroxy-5β-card-20(22)-énolide (α-acétyldigitoxine),

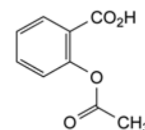


H. 3β-[(4-*O*-acétyl-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-hydroxy-5β-card-20(22)-énolide (β-acétyldigitoxine).

01/2011:0309

ACÉTYLSALICYLIQUE (ACIDE)

Acidum acetylsalicylicum



$C_9H_8O_4$ M_r 180,2
[50-78-2]

DÉFINITION

Acide 2-(acétyloxy)benzoïque.

Teneur : 99,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 143 °C (fusion instantanée).

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *acide acétylsalicylique SCR*.

B. Chauffez à ébullition pendant 3 min 0,2 g d'acide acétylsalicylique avec 4 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et refroidissez. Ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Il se forme un précipité cristallin. Filtrez et lavez, puis desséchez le précipité à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 156 °C à 161 °C.

C. Dans un tube à essai, mélangez 0,1 g d'acide acétylsalicylique avec 0,5 g d'*hydroxyde de calcium R*. Chauffez le mélange. Il se dégage des vapeurs qui colorent en bleu-vert ou jaune-vert un morceau de papier filtre imprégné de 0,05 mL de *solution de nitrobenzaldéhyde R*. Humectez le papier filtre avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*. La coloration vire au bleu.

D. Dissolvez à chaud environ 20 mg du précipité obtenu au cours de l'identification B dans 10 mL d'*eau R*, puis refroidissez. La solution donne la réaction (a) des salicylates (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g d'acide acétylsalicylique dans 9 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions juste avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'acide acétylsalicylique dans de l'*acétonitrile pour chromatographie R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg d'*acide salicylique R* (impureté C) dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acide salicylique R* (impureté C) dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution, ajoutez 0,2 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

Monographies A

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acide phosphorique R*, *acétonitrile pour chromatographie R*, *eau R* (2:400:600 *V/V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 237 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 7 fois le temps de rétention de l'acide acétylsalicylique.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté C.

Rétention relative par rapport à l'acide acétylsalicylique (temps de rétention = environ 5 min) : impureté A = environ 0,7 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté C = environ 1,3 ; impureté D = environ 2,3 ; impureté E = environ 3,2 ; impureté F = environ 6,0.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 6,0 entre les pics dus à l'acide acétylsalicylique et à l'impureté C.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent),
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,25 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,03 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g d'acide acétylsalicylique dans 12 mL d'*acétone R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 6 volumes d'*eau R* et de 9 volumes d'*acétone R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide sur 1,000 g d'acide acétylsalicylique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide acétylsalicylique.

DOSAGE

Dans une fiole à bouchon rodé, dissolvez 1,000 g d'acide acétylsalicylique dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 50,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,5 M* et fermez la fiole. Laissez reposer pendant 1 h. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,5 M* en présence de 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Effectuez un titrage à blanc.

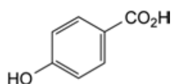
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,5 M* correspond à 45,04 mg de $C_9H_8O_4$.

CONSERVATION

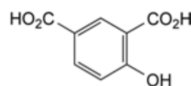
En récipient étanche.

IMPURETÉS

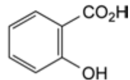
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.



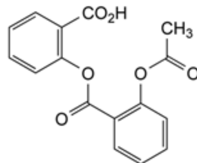
A. acide 4-hydroxybenzoïque,



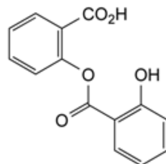
B. acide 4-hydroxybenzène-1,3-dicarboxylique (acide 4-hydroxyisophtalique),



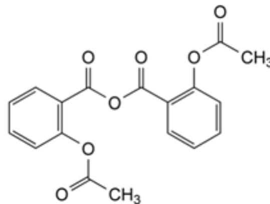
C. acide 2-hydroxybenzènecarboxylique (acide salicylique),



D. acide 2-[[2-(acétyloxy)benzoyl]oxy]benzoïque (acide acétylsalicylsalicylique),



E. acide 2-[(2-hydroxybenzoyl)oxy]benzoïque (acide salicylsalicylique),

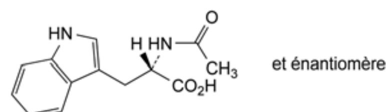


F. anhydride 2-(acétyloxy)benzoïque (anhydride acétylsalicylique).

01/2009:1383
corrigé 7.0

N-ACÉTYLTRYPTOPHANE

N-Acetyltryptophanum



$C_{13}H_{14}N_2O_3$ M_r 246,3

[87-32-1]

DÉFINITION

Acide (*RS*)-2-acétylamino-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

PRODUCTION

Le tryptophane utilisé pour la production du *N*-acétyltryptophane satisfait à l'essai de l'impureté A et autres substances apparentées de la monographie *Tryptophane (1272)*.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. Le *N*-acétyltryptophane se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

F : environ 205 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Angle de rotation optique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *N-acétyltryptophane SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de *N*-acétyltryptophane dans 0,2 mL d'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg de *N-acétyltryptophane SCR* dans 0,2 mL d'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *tryptophane R* dans la solution à examiner et complétez à 2 mL avec la solution à examiner.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, butanol R* (25:25:50 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'étuve à 100-105 °C pendant 15 min.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez environ 2 mg de *N*-acétyltryptophane dans 2 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL de *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R6*. Chauffez au bain-marie. Il se développe une coloration bleue ou bleu-vert.

E. Le *N*-acétyltryptophane donne la réaction de l'acétyle (*2.3.1*). Procédez comme décrit pour les substances difficilement hydrolysables.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 ou JV_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de *N*-acétyltryptophane dans une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L et complétez à 100 mL avec la même solution alcaline.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,1° à + 0,1°.

Dissolvez 2,50 g de *N*-acétyltryptophane dans une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution alcaline.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez la solution à examiner et les solutions témoins extemporanément.*

Solution tampon pH 2,3. Dissolvez 3,90 g de *phosphate monosodique R* dans 1000 mL d'*eau R*. Ajoutez environ 700 mL d'une solution d'*acide phosphorique R* à 2,9 g/L et ajustez à pH 2,3 avec la même solution acide.

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (10:90 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de *N*-acétyltryptophane dans un mélange de 50 volumes d'*acétonitrile R* et de 50 volumes d'*eau R*, puis complétez à 20,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 4,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *1,1′-éthylidènebistryptophane SCR* dans 1 mL de solution témoin (b).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),

– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acétonitrile R,* solution tampon pH 2,3 (115:885 *V/V*),

– *phase mobile B* : *acétonitrile R,* solution tampon pH 2,3 (350:650 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	100	0
10 - 45	100 → 0	0 → 100
45 - 65	0	100

Débit : 0,7 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Temps de rétention : *N*-acétyltryptophane = environ 29 min ; 1,1′-éthylidènebis(tryptophane) = environ 34 min.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 8,0 entre les pics dus au *N*-acétyltryptophane et au 1,1′-éthylidènebistryptophane ; si nécessaire, ajustez la durée de l'élution (une augmentation de la durée d'élution avec la phase mobile A allonge les temps de rétention et conduit à une meilleure résolution).

– *facteur de symétrie* : au maximum 3,5 pour le pic dû au 1,1′-éthylidènebistryptophane dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L* : pour chaque impureté, au maximum 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,25 pour cent),

– *total* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,01 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,01 pour cent).

Ammonium (*2.4.1, Procédé B*) : au maximum 200 ppm, déterminé sur 0,10 g de *N*-acétyltryptophane.

Préparez le témoin avec 0,2 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez, en chauffant à 50 °C, 1,0 g de *N*-acétyltryptophane dans 50 mL d'*acide chlorhydrique R1*. Laissez refroidir. Dans une ampoule à décantation, agitez la solution avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les phases organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. Examinez la phase aqueuse.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de *N*-acétyltryptophane satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de *N*-acétyltryptophane.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de *N*-acétyltryptophane.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de *N*-acétyltryptophane dans 5 mL de *méthanol R*. Ajoutez 50 mL d'*éthanol anhydre R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

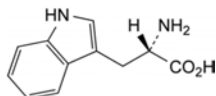
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 24,63 mg de $C_{13}H_{14}N_2O_3$.

CONSERVATION

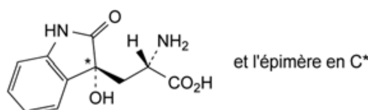
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

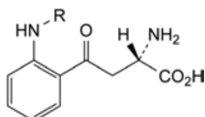
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L.*



A. acide (*S*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoïque (tryptophane),

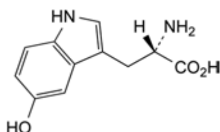


B. acide (*S*)-2-amino-3-[(3*RS*)-3-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]propanoïque (dioxyindolylalanine),

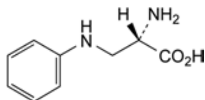


C. R = H : acide (*S*)-2-amino-4-(2-aminophényl)-4-oxobutanoïque (kynurénine),

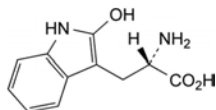
E. R = CHO : acide (*S*)-2-amino-4-[2-(formylamino)phényl]-4-oxobutanoïque (*N*-formylkynurénine),



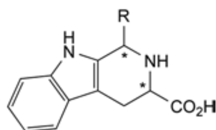
D. acide (*S*)-2-amino-3-(5-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)propanoïque (5-hydroxytryptophane),



F. acide (*S*)-2-amino-3-(phénylamino)propanoïque (3-phénylaminoalanine),

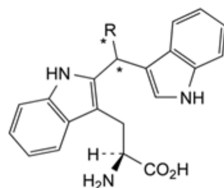


G. acide (*S*)-2-amino-3-(2-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)propanoïque (2-hydroxytryptophane),



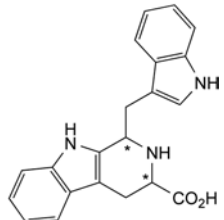
H. R = H : acide (3*RS*)-1,2,3,4-tétrahydro-9*H*-β-carboline-3-carboxylique,

I. R = CH_3 : acide 1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-9*H*-β-carboline-3-carboxylique,



J. R = CHOH-CH_2-OH : acide (*S*)-2-amino-3-[2-[2,3-dihydroxy-1-(1*H*-indol-3-yl)propyl]-1*H*-indol-3-yl]propanoïque,

K. R = H : acide (*S*)-2-amino-3-[2-(1*H*-indol-3-ylméthyl)-1*H*-indol-3-yl]propanoïque,

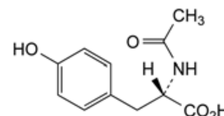


L. acide 1-(1*H*-indol-3-ylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydro-9*H*-β-carboline-3-carboxylique.

01/2008:1384
corrigé 6.0

N-ACÉTYLTYROSINE

N-Acetyltyrosinum



$C_{11}H_{13}NO_4$ M_r 223,2
[537-55-3]

DÉFINITION

La *N*-acétyltyrosine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide (2*S*)-2-(acétylamino)-3-(4-hydroxyphényl)propanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau, pratiquement insolubles dans le cyclohexane.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez la *N*-acétyltyrosine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *N-acétyltyrosine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. La solution S (voir Essai) est fortement acide (*2.2.4*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de *N*-acétyltyrosine dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide(*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Prélevez 10,0 mL de solution S et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 46 à + 49.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,80 g de *N*-acétyltyrosine dans 6 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide acétique glacial R* et d'*eau R*, puis complétez à 10 mL avec de l'*éthanol R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*éthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 80 mg de *N-acétyltyrosine SCR* dans un mélange de 3 volumes d'*eau R*, de 3 volumes d'*acide acétique glacial R* et de 94 volumes d'*éthanol R*, puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 10 mL avec de l'*éthanol R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 40 mg de *tyrosine SCR* dans 20 mL d'un mélange à volumes égaux d'*eau R* et d'*acide acétique glacial R*, puis complétez à 50 mL avec de l'*éthanol R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 10 volumes d'*eau R*, de 15 volumes d'*acide acétique glacial R* et de 75 volumes d'*acétate d'éthyle R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 100-105 °C pendant 10 min. Examinez à la lumière du jour. S'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec solution à examiner (a), une tache correspondant à la tyrosine, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*). Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (200 ppm).

Sulfates (*2.4.13*). Dissolvez 1,0 g de *N*-acétyltyrosine dans de l'*eau distillée R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (200 ppm).

Ammonium. Préparez une cellule faite de 2 verres de montre d'un diamètre de 60 mm, placés bord à bord. Faites adhérer à la paroi intérieure du verre de montre supérieur à l'aide de quelques gouttes d'*eau R*, un morceau de *papier tournesol rouge R* de 5 mm × 5 mm. Dans le verre de montre inférieur, placez 50 mg de *N*-acétyltyrosine finement pulvérisée et dissolvez dans 0,5 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,30 g d'*oxyde de magnésium lourd R*. Triturez brièvement avec une baguette de verre. Fermez immédiatement la cellule en joignant les 2 verres de montre. Chauffez à 40 °C pendant 15 min. Le papier tournesol n'est pas plus fortement coloré en bleu que le papier tournesol placé au-dessus d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium* (NH_4) *R*, 0,5 mL d'*eau R* et 0,30 g d'*oxyde de magnésium lourd R* (200 ppm).

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 0,5 g de *N*-acétyltyrosine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min à chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (20 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez 2,0 g de *N*-acétyltyrosine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de la solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de *N*-acétyltyrosine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de *N*-acétyltyrosine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

Pyrogènes (*2.6.8*). La *N*-acétyltyrosine destinée à la fabrication de préparations parentérales, sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes, satisfait également à l'essai des pyrogènes. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 1,0 mL d'une solution extemporanée contenant par millilitre d'*eau pour préparations injectables R*, 10,0 mg de *N*-acétyltyrosine et 9,0 mg de *chlorure de sodium R* exempt de pyrogènes.

DOSAGE

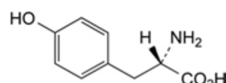
Dissolvez 0,180 g de *N*-acétyltyrosine dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 22,32 mg de $C_{11}H_{13}NO_4$.

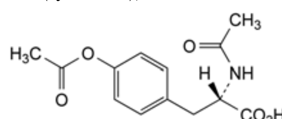
CONSERVATION

A l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS



A. acide (2*S*)-2-amino-3-(4-hydroxyphényl)propanoïque (tyrosine),

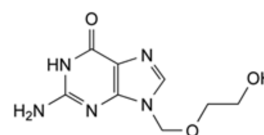


B. acide (2*S*)-2-(acétylamino)-3-[4-(acétoxy)phényl]propanoïque (diacétyltyrosine).

01/2011:0968

ACICLOVIR

Aciclovirum



$C_8H_{11}N_5O_3$ M_r 225,2

[59277-89-3]

DÉFINITION

2-Amino-9-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylsulfoxyde, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. L'aciclovir se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *aciclovir SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,25 g d'aciclovir dans une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *diméthylsulfoxyde R, eau R* (20:80 *V/V*).

Solution tampon phosphate pH 2,5. Dissolvez 3,48 g de *phosphate dipotassique R* dans 1000 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R.*

Solution tampon phosphate pH 3,1. Dissolvez 3,48 g de *phosphate dipotassique R* dans 1000 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 3,1 avec de l'*acide phosphorique R.*

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg d'aciclovir dans 5,0 mL de *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*aciclovir pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, J, K, N, O et P) dans 1 mL de *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 5,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*aciclovir pour identification des pics 1 SCR* (contenant les impuretés C et I) dans 200 µL de *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 1,0 mL avec de l'*eau R*. Préparez cette solution extemporanément.

Solution témoin (d). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*aciclovir pour identification des pics 2 SCR* (contenant les impuretés F et G) dans 1,0 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acétonitrile R,* solution tampon phosphate pH 3,1 (1:99 *V/V*),
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,* solution tampon phosphate pH 2,5 (50:50 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	100	0
5 - 27	100 → 80	0 → 20
27 - 40	80	20

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*aciclovir pour identification des pics 1 SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés C et I ; utilisez le chromatogramme fourni avec l'*aciclovir pour identification des pics 2 SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, F, G, J, K, N, O et P.

Rétention relative par rapport à l'aciclovir (temps de rétention = environ 13 min) : impureté B = environ 0,4 ; impureté P = environ 0,7 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté N = environ 1,37 ; impureté O = environ 1,42 ; impureté I = environ 1,57 ; impureté J = environ 1,62 ; impureté F = environ 1,7 ; impureté A = environ 1,8 ; impureté K = environ 2,5 ; impureté G = environ 2,6.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté C et à l'aciclovir dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ; au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés F et A et au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés K et G dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté I par 1,5,
– *impureté B* : au maximum 7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,7 pour cent),
– *impureté O* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés A, G, J, K, N, P* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés C, F, I* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent),
– *total* : au maximum 15 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,03 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 6,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g d'aciclovir.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'aciclovir.

DOSAGE

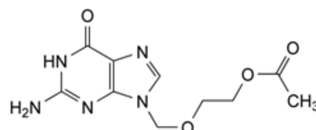
Dissolvez 0,150 g d'aciclovir dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 22,52 mg de $C_8H_{11}N_5O_3$.

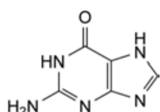
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, F, G, I, J, K, N, O, P.

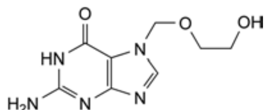
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: L, M.*



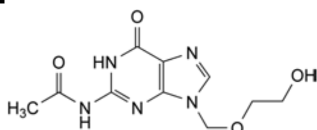
A. acétate de 2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)méthoxy]éthyle,



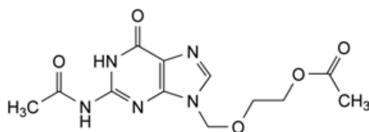
B. 2-amino-1,7-dihydro-6*H*-purin-6-one (guanine),



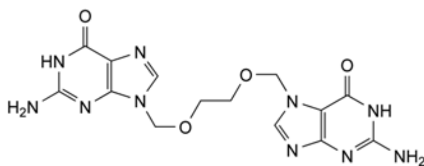
C. 2-amino-7-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]-1,7-dihydro-6*H*-purin-6-one,



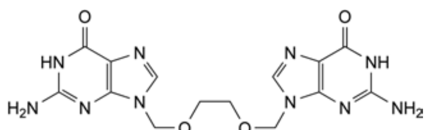
F. *N*-[9-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]-6-oxo-6,9-dihydro-1*H*-purin-2-yl]acétamide,



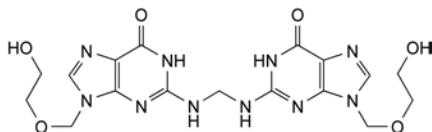
G. acétate de 2-[[2-(acétylamino)-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl]méthoxy]éthyle,



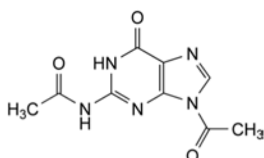
I. 2-amino-7-[[2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)méthoxy]éthoxy]méthyl]-1,7-dihydro-6*H*-purin-6-one,



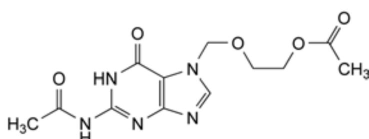
J. 9,9′-[éthylènebis(oxyméthylène)]bis(2-amino-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one),



K. 2,2′-[méthylènediimino]bis[9-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one],



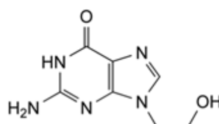
L. *N*-(9-acétyl-6-oxo-6,9-dihydro-1*H*-purin-2-yl)acétamide (N^2,9-diacétylguanine),



M. 2-[[2-(acétylamino)-6-oxo-1,6-dihydro-7*H*-purin-7-yl]méthoxy]éthyl acetate,

N. structure inconnue,

O. structure inconnue,

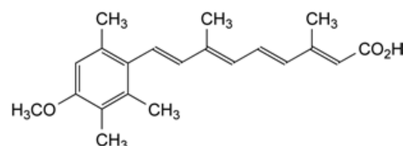


P. 2-amino-9-(2-hydroxyéthyl)1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one.

07/2010:1385
corrigé 7.0

ACITRÉTINE

Acitretinum



$C_{21}H_{26}O_3$ M_r 326,4
[55079-83-9]

DÉFINITION

Acide (tout-*E*)-9-(4-méthoxy-2,3,6-triméthylphényl)-3,7-diméthylnona-2,4,6,8-tétraénoïque.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline jaune ou jaune-vert.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le tétrahydrofurane, peu soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans le cyclohexane.

L'acitrétine est sensible à l'air, à la chaleur et à la lumière, particulièrement en solution.

L'acitrétine présente le phénomène du polymorphisme.

Effectuez toutes les opérations aussi rapidement que possible et en évitant une exposition à la lumière actinique. Utilisez des solutions récemment préparées.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 15,0 mg d'acitrétine dans 10 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez immédiatement à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,5 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *tétrahydrofurane R*.

Région spectrale : 300-400 nm.

Maximum d'absorption : à 358 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 1350 à 1475.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *acitrétine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *2-propanol R* en chauffant à reflux, filtrez, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Maintenez l'échantillonneur à 4 °C.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 25,0 mg d'acitrétine dans 5 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez immédiatement à 100,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 25,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg d'*acitrétine SCR* dans 5 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez immédiatement à 100,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 1,0 mg de *trétinoïne SCR* dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. Mélangez 5,0 mL de cette solution avec 2,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Solution témoin (c). Prélevez 2,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*. Prélevez 3,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à microparticules présentant une surface spécifique de 200 m^2/g, un diamètre de pores de 15 nm et un taux de carbone de 20 pour cent,
- *température* : 25 °C.

Phase mobile : une solution d'*acide acétique glacial R* à 0,3 pour cent *V/V* dans un mélange de 8 volumes d'*eau R* et de 92 volumes d'*éthanol anhydre R*.

Débit : 0,6 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 360 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'acitrétine.

Temps de rétention : impureté A = environ 4,8 min ; trétinoïne = environ 5,2 min ; acitrétine = environ 6,2 min ; impureté B = environ 10,2 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'acitrétine et à la trétinoïne. Si nécessaire, ajustez la concentration en *éthanol anhydre R*.

Limites :

- *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'acitrétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent),
- *total* : au maximum la surface du pic dû à l'acitrétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Palladium : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Déposez 2,0 g d'acitrétine dans un vase à précipiter en quartz et ajoutez 3 mL de *solution de nitrate de magnésium R*. Chauffez dans un four à moufle à 350 °C, à raison de 40 °C/min afin d'incinérer le contenu. Calcinez à environ 450 °C pendant 8 h, puis à 550 ± 50 °C pendant 1 h supplémentaire. Dissolvez le résidu dans un mélange de 0,75 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 0,25 mL d'*acide nitrique R* en chauffant doucement. Refroidissez, puis transvasez la solution dans une fiole jaugée contenant de l'*eau R*, puis complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution de référence. Dissolvez 0,163 g d'*oxyde de magnésium lourd R* dans un mélange de 0,5 mL d'*acide nitrique R*, de 1,5 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 50 mL d'*eau R*, ajoutez 2,0 mL de *solution à 20 ppm de palladium (Pd) R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au palladium.

Longueur d'onde : 247,6 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

2,0 g d'acitrétine satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution étalon à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 100 °C pendant 4 h sur 1,000 g d'acitrétine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acitrétine.

DOSAGE

Effectuez le dosage à l'abri de la lumière, à l'aide de fioles volumétriques ambre et préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Conformité du système :

- *répétabilité* : écart-type relatif au maximum de 1,0 pour cent après injection de la solution témoin (a) 6 fois ; si nécessaire ajustez les paramètres d'intégration.

Calculez la teneur pour cent en $C_{21}H_{26}O_3$ à partir de la teneur déclarée en *acitrétine SCR*.

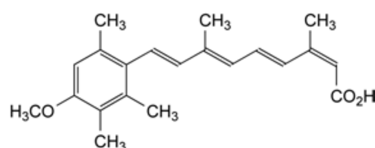
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température de 2 °C à 8 °C.

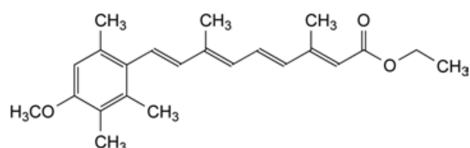
Il est recommandé d'utiliser le plus rapidement possible le contenu d'un récipient ouvert et de protéger la substance non utilisée sous gaz inerte.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B.*



A. acide (2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-9-(4-méthoxy-2,3,6-triméthylphényl)-3,7-diméthylnona-2,4,6,8-tétraénoïque,

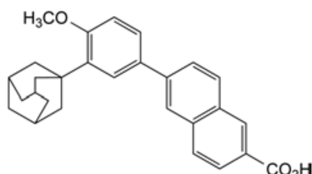


B. (tout-*E*)-9-(4-méthoxy-2,3,6-triméthylphényl)-3,7-diméthylnona-2,4,6,8-tétraénoate d'éthyle.

01/2010:2445

ADAPALÈNE

Adapalenum



$C_{28}H_{28}O_3$ M_r 412,5
[106685-40-9]

DÉFINITION

Acide 6-(4-méthoxy-3-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]déc-1-ylphényl)-naphtalène-2-carboxylique.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le tétrahydrofurane, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *adapalène SCR.*

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,2 g d'adapalène dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *tétrahydrofurane R, acétonitrile R, eau R* (20:37:43 *V/V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 40,0 mg d'adapalène dans 10 mL de *tétrahydrofurane R*, ajoutez 7 mL du mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec du *tétrahydrofurane R*.

Solution à examiner (b). Dissolvez 20,0 mg d'adapalène dans 50 mL de *tétrahydrofurane R*, ajoutez 35 mL de mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec du *tétrahydrofurane R*. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec le *tétrahydrofurane R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 2,4 mg d'*impureté C d'adapalène SCR* dans 2 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 2,0 mL de cette solution, ajoutez 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*adapalène pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, C et D) dans 0,5 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez à 1,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 20,0 mg d'*adapalène SCR* dans 50 mL de *tétrahydrofurane R*, ajoutez 35 mL de mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec du *tétrahydrofurane R*. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice phénylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) présentant un taux de carbone de 7,5 pour cent,
- *température* : 30 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : *acide acétique glacial R, eau R* (0,1:100 *V/V*),
- *phase mobile B* : *tétrahydrofurane R, acétonitrile R* (35:65 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2,5	50	50
2,5 - 40	50 → 28	50 → 72
40 - 42	28	72

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 270 nm.

Injection : 25 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a), (b) et (c).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*adapalène pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, C et D.

Rétention relative par rapport à l'adapalène (temps de rétention = environ 20 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté D = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 4,5 entre les pics dus à l'impureté C et à l'adapalène,
- *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic dû à l'impureté C.

Limites :

- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,7 ; impureté C = 7 ; impureté D = 1,4 ;
- *impureté A* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
- *impureté D* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
- *impureté C* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
- *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

0,250 g d'adapalène satisfait à l'essai G. Préparez la solution témoin avec 0,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g d'adapalène par chauffage à l'étuve à 105 °C pendant 4 h.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'adapalène.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec la modification suivante.

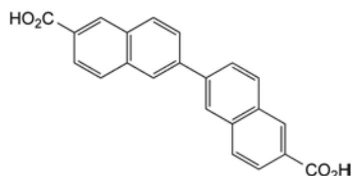
Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (d).

Calculez la teneur pour cent en adapalène à partir de la teneur déclarée de l'*adapalène SCR*.

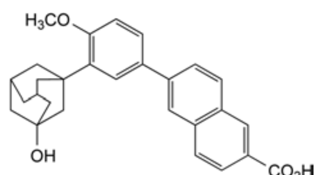
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, C, D.

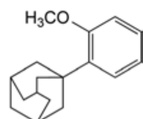
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B.*



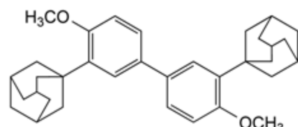
A. acide 2,2′-binaphtalène-6,6′-dicarboxylique,



B. acide 6-[3-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]déc-1-yl)-4-(méthoxy)phényl]naphtalène-2-carboxylique,



C. 1-(2-méthoxyphényl)tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]décane,

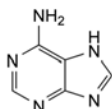


D. 1,1′-[4,4′-bis(méthoxy)biphényl-3,3′-diyl]bis(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]décane).

01/2008:0800
corrigé 6.0

ADÉNINE

Adeninum



$C_5H_5N_5$ M_r 135,1

[73-24-5]

DÉFINITION

L'adénine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 7*H*-purin-6-amine, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre blanche ou sensiblement blanche, très peu soluble dans l'eau et dans l'alcool. L'adénine se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Examinez l'adénine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*adénine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Chauffez à ébullition pendant 15 min tout en agitant 1 g d'adénine avec 3,5 mL d'*anhydride propionique R*. Refroidissez. A la masse cristalline obtenue, ajoutez 15 mL d'*éther de pétrole R* et chauffez à ébullition tout en agitant vigoureusement. Refroidissez et filtrez. Lavez le précipité avec 2 fois 5 mL d'*éther de pétrole R*. Dissolvez le précipité dans 10 mL d'*eau R* en chauffant à ébullition pendant 1 min. Filtrez le mélange à une température de 30 °C à 40 °C. Laissez refroidir, filtrez et desséchez le précipité à 100-105 °C pendant 1 h. Le point de fusion (*2.2.14*) du précipité est de 237 °C à 241 °C.

ESSAI

Solution S. Mettez en suspension 2,5 g d'adénine dans 50 mL d'*eau distillée R* et chauffez à ébullition pendant 3 min. Refroidissez et complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*. Filtrez. Utilisez le filtrat comme solution S.

Aspect de la solution. Dissolvez 0,5 g d'adénine dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 50 mL avec le même acide. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ; la solution est colorée en bleu. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ; la solution est colorée en jaune.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez, en chauffant si nécessaire, 0,10 g d'adénine dans de l'*acide acétique dilué R* et complétez à 10 mL avec le même acide.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acide acétique dilué R*.

Solution témoin (a). Dissolvez, en chauffant si nécessaire, 10 mg d'*adénine SCR* dans de l'*acide acétique dilué R* et complétez à 10 mL avec le même acide.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*acide acétique dilué R*.

Solution témoin (c). Dissolvez, en chauffant si nécessaire, 10 mg d'*adénine SCR* et 10 mg d'*adénosine R* dans de l'*acide acétique dilué R* et complétez à 10 mL avec le même acide.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 12 cm avec un mélange de 20 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, de 40 volumes d'*acétate d'éthyle R* et de 40 volumes de *propanol R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*ammoniaque concentrée R* et 3 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. Filtrez. Lavez le précipité avec un peu d'*eau R* et

complétez le filtrat à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (100 ppm). Pour cet essai, utilisez 2 mL d'*acide nitrique dilué R* au lieu de 1 mL d'*acide nitrique dilué R*.

Sulfates (*2.4.13*). Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Ammonium. Préparez une cellule faite de 2 verres de montre d'un diamètre de 60 mm placés bord à bord. Faites adhérer à la paroi intérieure du verre de montre supérieur à l'aide de quelques gouttes d'*eau R*, un morceau de *papier tournesol rouge R* de 5 mm × 5 mm. Dans le verre de montre inférieur, placez 0,5 g d'adénine finement pulvérisée et mettez en suspension dans 0,5 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,30 g d'*oxyde de magnésium lourd R*. Triturez brièvement avec une baguette de verre. Fermez immédiatement la cellule en joignant les 2 verres de montre. Chauffez à 40 °C pendant 15 min. Le papier tournesol n'est pas plus fortement coloré en bleu que le papier tournesol placé au-dessus d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec 0,05 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*, 0,5 mL d'*eau R* et 0,30 g d'*oxyde de magnésium lourd R* (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g d'adénine satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'adénine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'adénine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

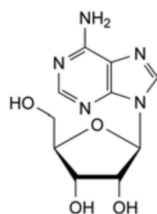
Dissolvez 0,100 g d'adénine dans un mélange de 20 mL d'*anhydride acétique R* et de 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 13,51 mg de $C_5H_5N_5$.

01/2009:1486

ADÉNOSINE

Adenosinum



$C_{10}H_{13}N_5O_4$ M_r 267,2
[58-61-7]

DÉFINITION

9-β-D-Ribofuranosyl-9*H*-purin-6-amine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans l'eau chaude, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène. L'adénosine se dissout dans les acides minéraux dilués.

F : environ 234 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *adénosine SCR*.

ESSAI

Solution S. Mettez en suspension 5,0 g d'adénosine dans 100 mL d'*eau distillée R* et chauffez à ébullition. Laissez refroidir, filtrez sous vide et complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aspect de la solution. La solution S est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de pourpre de bromocrésol R* et 0,1 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est jaune. Ajoutez 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est bleu-violet.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 45 à – 49 (substance desséchée).

Dissolvez 1,25 g d'adénosine dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 50,0 mL avec le même acide. Examinez dans les 10 min qui suivent la mise en solution.

Substances apparentées

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants. Dissolvez 6,8 g de *sulfate monopotassique R* et 3,4 g d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* dans de l'*eau R*, ajustez à pH 6,5 avec une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 60 g/L et complétez à 1000 mL avec le même solvant. Utilisez un mélange de solvants récemment préparé.

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg d'adénosine dans la phase mobile et complétez à 20 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*adénine R* (impureté A) et 5 mg d'*inosine R* (impureté G) dans la phase mobile et complétez à 50 mL avec la phase mobile. Prélevez 4 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : *eau R*, mélange de solvants (40:60 *V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'adénosine.

Rétention relative par rapport à l'adénosine (temps de rétention = environ 13 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté G = environ 0,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés A et G.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,6 ; impureté G = 1,4 ;
– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *impureté G* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;

– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm, déterminé avec la solution S.

Ammonium (*2.4.1, Procédé B*) : au maximum 10 ppm, déterminé sur 0,5 g d'adénosine.

Préparez le témoin avec 5 mL de *solution à 1 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'adénosine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'adénosine.

DOSAGE

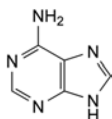
Dissolvez, en chauffant légèrement si nécessaire, 0,200 g d'adénosine dans un mélange de 20 mL d'*anhydride acétique R* et de 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 26,72 mg de $C_{10}H_{13}N_5O_4$.

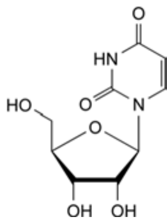
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, G.*

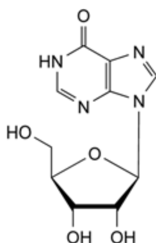
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *F, H.*



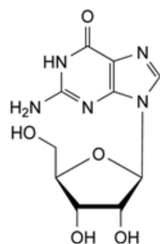
A. 7*H*-purin-6-amine (adénine),



F. 1-β-D-ribofuranosylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (uridine),



G. 9-β-D-ribofuranosyl-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one (inosine),



H. 2-amino-9-β-D-ribofuranosyl-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one (guanosine).

01/2008:1586
corrigé 6.0

ADIPIQUE (ACIDE)

Acidum adipicum



$C_6H_{10}O_4$ M_r 146,1
[124-04-9]

DÉFINITION

Acide hexanedioïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, soluble dans l'eau bouillante, facilement soluble dans l'alcool et dans le méthanol, soluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 151 °C à 154 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *acide adipique SCR.*

ESSAI

Solution S. Dissolvez en chauffant, 5,0 g d'acide adipique dans de l'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Laissez refroidir et cristalliser. Filtrez sur verre fritté (40) (*2.1.2*). Lavez le filtre avec de l'*eau distillée R* et réunissez le filtrat et les eaux de lavage jusqu'à obtention d'un volume de 50 mL.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g d'acide adipique dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g d'acide adipique dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*acide glutarique R* dans 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 350 m^2/g et un diamètre de pores de 10 nm,
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 3 volumes d'*acétonitrile R* et 97 volumes d'une solution d'*acide phosphorique dilué R* à 24,5 g/L.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 209 nm.
Injection : 20 µL.
Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'acide adipique.
Conformité du système : solution témoin (a) :
– *résolution* : au minimum 9,0 entre les pics dus à l'acide glutarique et à l'acide adipique.

Limites :
– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures.

Nitrates : au maximum 30 ppm.

A 1 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*ammoniaque concentrée R*, 0,5 mL d'une solution de *sulfate de manganèse R* à 10 g/L, 1 mL d'une solution de *sulfanilamide R* à 10 g/L et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 0,10 g de *poudre de zinc R* et laissez refroidir dans de l'eau glacée pendant 30 min ; agitez de temps en temps. Filtrez. Laissez refroidir 10 mL du filtrat dans de l'eau glacée. Ajoutez 2,5 mL d'*acide chlorhydrique R1* et 1 mL d'une solution de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 10 g/L. Laissez reposer à température ambiante. Après 15 min, le mélange n'est pas plus fortement coloré qu'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions en utilisant 1,5 mL de *solution à 2 ppm de nitrate (NO_3) R* au lieu de 1 mL de solution S. L'essai n'est pas valable si une solution à blanc, préparée simultanément et dans les mêmes conditions en utilisant 1 mL d'*eau R* au lieu de 1 mL de solution S, est plus fortement colorée qu'une solution de *permanganate de potassium R* à 2 mg/L.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm.

Prélevez 3 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm.

10 mL de solution S satisfont à l'essai limite du fer.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acide adipique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent.

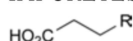
Faites fondre complètement 1,0 g d'acide adipique à l'aide d'un brûleur à gaz, puis allumez la substance fondue avec le brûleur. Après le début de l'allumage, diminuez ou enlevez la flamme pour éviter que la substance n'atteigne l'ébullition et laissez brûler jusqu'à carbonisation complète. Effectuez l'essai des cendres sulfuriques avec ce résidu.

DOSAGE

Dissolvez 60,0 mg d'acide adipique dans 50 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 7,31 mg de $C_6H_{10}O_4$.

IMPURETÉS



A. R = CH_2-CO_2H : acide pentanedioïque (acide glutarique),

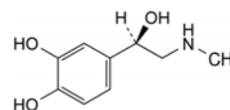
B. R = CO_2H : acide butanedioïque (acide succinique),

C. R = $[CH_2]_3$-CO_2H : acide heptanedioïque (acide pimélique).

07/2008:2303

ADRÉNALINE

Adrenalinum



$C_9H_{13}NO_3$ M_r 183,2
[51-43-4]

DÉFINITION

4-[(1*R*)-1-Hydroxy-2-(méthylamino)éthyl]benzène-1,2-diol.

Produit synthétique.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, se colorant par exposition à l'air et à la lumière.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène. L'adrénaline se dissout dans l'acide chlorhydrique.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *adrénaline SCR*.

B. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,000 g d'adrénaline dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 25,75 g/L et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Examinez la solution immédiatement.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 50,0 à – 54,0 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions à l'abri de la lumière.*

Mélange de solvants A. Dissolvez 5,0 g de *phosphate monopotassique R* et 2,6 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans de l'*eau pour chromatographie R* puis complétez à 1000 mL avec le même solvant (il est généralement nécessaire de mélanger pendant au moins 30 min pour obtenir la dissolution complète). Ajustez à pH 2,8 avec de l'*acide phosphorique R*.

Mélange de solvants B : *acétonitrile R1*, mélange de solvants A (13:87 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg d'adrénaline dans 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants B.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants B. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants B.

Solution témoin (b). Dissolvez 1,5 mg de *tartrate de noradrénaline SCR* (impureté B) et 1,5 mg de *chlorhydrate d'adrénalone R* (impureté C) dans le mélange de solvants B, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants B.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés d'adrénaline SCR* (contenant les impuretés D et E) dans 1,0 mL de solution à blanc.

Solution témoin (d). Dissolvez 4 mg d'*adrénaline contenant l'impureté F SCR* dans 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 5 mL avec le mélange de solvants B.

Solution à blanc : *acide chlorhydrique 0,1 M,* mélange de solvants B (1:9 *V/V*).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie postgreffé R* (3 µm),
– *température* : 50 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acétonitrile R1,* mélange de solvants A (5:95 *V/V*),
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1,* mélange de solvants A (45:55 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	92 → 50	8 → 50
15 - 20	50 → 92	50 → 8
20 - 25	92	8

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés d'adrénaline SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés D et E ; utilisez le chromatogramme fourni avec l'*adrénaline contenant l'impureté F SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier le pic dû à l'impureté F.

Rétention relative par rapport à l'adrénaline (temps de rétention = environ 4 min) : impureté F = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté C = environ 1,3 ; impureté D = environ 3,3 ; impureté E = environ 3,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'adrénaline.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté D = 0,7 ; impureté E = 0,6 ;
– *impuretés B, C, F* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 18 h sur 1,000 g d'adrénaline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'adrénaline.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g d'adrénaline dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

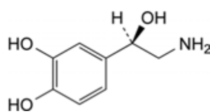
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 18,32 mg de $C_9H_{13}NO_3$.

CONSERVATION

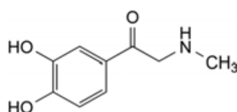
Sous azote, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

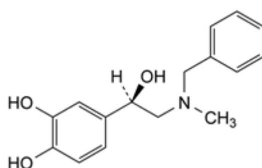
Impuretés spécifiées : B, C, D, E, F.



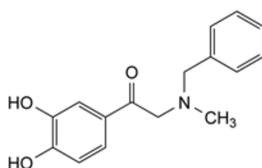
B. (1*R*)-2-amino-1-(3,4-dihydroxyphényl)éthanol (noradrénaline),



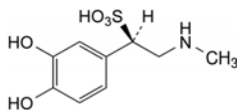
C. 1-(3,4-dihydroxyphényl)-2-(méthylamino)éthanone (adrénalone),



D. 4-[(1*R*)-2-(benzylméthylamino)-1-hydroxyéthyl]benzène-1,2-diol,



E. 2-(benzylméthylamino)-1-(3,4-dihydroxyphényl)éthanone,

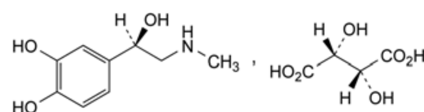


F. acide (1*R*)-1-(3,4-dihydroxyphényl)-2-(méthylamino)éthane-sulfonique.

01/2008:0254

ADRÉNALINE (TARTRATE D')

Adrenalini tartras



$C_{13}H_{19}NO_9$ M_r 333,3
[51-42-3]

DÉFINITION

Hydrogéno-(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutanedioate de (1*R*)-1-(3,4-dihydroxyphényl)-2-(méthylamino)éthanol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou blanc-gris.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 5 g de tartrate d'adrénaline dans 50 mL d'une solution de *métabisulfite de sodium R* à 5 g/L et ajoutez de l'*ammoniaque R* jusqu'à réaction alcaline. Maintenez à température ambiante pendant au moins 15 min puis filtrez. Réservez le filtrat pour l'identification C. Lavez le précipité avec 3 fois 10 mL de *méthanol R*. Desséchez à 80 °C. A partir du résidu (adrénaline base), préparez une solution à 20,0 g/L dans l'*acide chlorhydrique 0,5 M*. Le pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) est de – 50 à – 53,5.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles d'adrénaline base préparée d'après les indications données dans l'identification A.

Comparaison : examinez l'adrénaline base, préparée d'après les indications données dans l'identification A, à partir de 50 mg de *tartrate d'adrénaline SCR* dissout dans 5 mL d'une solution de *métabisulfite de sodium R* à 5 g/L. Maintenez à température ambiante pendant au moins 30 min. Filtrez sur un filtre de verre fritté (*2.1.2*).

C. 0,2 mL du filtrat obtenu dans l'identification A donne la réaction (b) des tartrates (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,5 g de tartrate d'adrénaline dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Examinez la solution immédiatement.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions à l'abri de la lumière.*

Mélange de solvants A. Dissolvez d'abord 5,0 g de *phosphate monopotassique R* puis 2,6 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans de l'*eau pour chromatographie R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant (il est généralement nécessaire de mélanger pendant au moins 30 min pour obtenir une dissolution complète). Ajustez à pH 2,8 avec de l'*acide phosphorique R*.

Mélange de solvants B : *acétonitrile R1*, mélange de solvants A (130:870 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 75 mg de tartrate d'adrénaline dans 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 50 mL avec le mélange de solvants B.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants B. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants B.

Solution témoin (b). Dissolvez 1,5 mg de *tartrate de noradrénaline SCR* (impureté B) et 1,5 mg de *chlorhydrate d'adrénalone R* (impureté C) dans le mélange de solvants B, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants B.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés d'adrénaline SCR* (impuretés D et E) dans 0,1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et 0,9 mL du mélange de solvants B.

Solution témoin (d). Dissolvez 7,5 mg de *tartrate d'adrénaline contenant l'impureté A SCR* dans 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants B.

Solution à blanc : *acide chlorhydrique 0,1 M*, mélange de solvants B (1:9 *V/V*).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie postgreffé R* (3 µm),
– *température* : 50 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acétonitrile R1*, mélange de solvants A (5:95 *V/V*),
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1*, mélange de solvants A (45:55 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	92 → 50	8 → 50
15 - 20	50 → 92	50 → 8
20 - 25	92	8

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés d'adrénaline SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés D et E. Utilisez le chromatogramme fourni avec le *tartrate d'adrénaline contenant l'impureté A SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport à l'adrénaline (temps de rétention = environ 4 min) : impureté B = environ 0,8 ; impureté C = environ 1,3 ; impureté A = environ 3,2 ; impureté D = environ 3,3 ; impureté E = environ 3,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'adrénaline.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté D = 0,7 ; impureté E = 0,6 ;
– *impureté A* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *impuretés B, C* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide pendant 18 h sur 1,000 g de tartrate d'adrénaline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de tartrate d'adrénaline.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de tartrate d'adrénaline dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R* en chauffant modérément si nécessaire. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de violet cristallisé R* jusqu'à virage au vert-bleu.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 33,33 mg de $C_{13}H_{19}NO_9$.

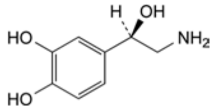
CONSERVATION

En récipient étanche ou de préférence en tube scellé sous vide ou sous gaz inerte, à l'abri de la lumière.

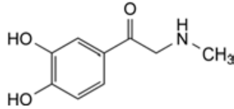
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

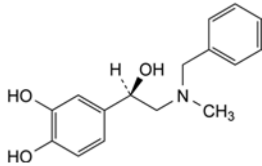
A. structure inconnue,



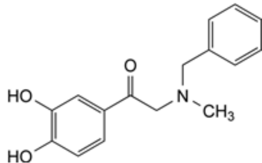
B. (1*R*)-2-amino-1-(3,4-dihydroxyphényl)éthanol (noradrénaline),



C. 1-(3,4-dihydroxyphényl)-2-(méthylamino)éthanone (adrénalone),



D. 4-[(1*R*)-2-(benzylméthylamino)-1-hydroxyéthyl]benzène-1,2-diol,



E. 2-(benzylméthylamino)-1-(3,4-dihydroxyphényl)éthanone.

01/2009:1238

AIR MÉDICINAL

Aer medicinalis

DÉFINITION

Air ambiant comprimé.

Teneur : 20,4 pour cent *V/V* à 21,4 pour cent *V/V* d'oxygène (O_2).

CARACTÈRES

Aspect : gaz incolore.

Solubilité : à 20 °C et sous une pression de 101 kPa, 1 volume d'air médicinal se dissout dans environ 50 volumes d'eau.

PRODUCTION

Dioxyde de carbone : au maximum 500 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un analyseur infrarouge (*2.5.24*).

Gaz à examiner. Filtrez l'air médicinal pour éviter les phénomènes optiques parasites.

Gaz témoin (a). Utilisez un mélange de 21 pour cent *V/V* d'*oxygène R* et de 79 pour cent *V/V* d'*azote R1*, contenant moins de 1 ppm *V/V* de *dioxyde de carbone R1*.

Gaz témoin (b). Utilisez un mélange de 21 pour cent *V/V* d'*oxygène R* et de 79 pour cent *V/V* d'*azote R1*, contenant 500 ppm *V/V* de *dioxyde de carbone R1*.

Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en dioxyde de carbone dans le gaz à examiner.

Monoxyde de carbone : au maximum 5 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un analyseur infrarouge (*2.5.25*).

Gaz à examiner. Filtrez l'air médicinal pour éviter les phénomènes optiques parasites.

Gaz témoin (a). Utilisez un mélange de 21 pour cent *V/V* d'*oxygène R* et de 79 pour cent *V/V* d'*azote R1*, contenant moins de 1 ppm *V/V* de *monoxyde de carbone R*.

Gaz témoin (b). Utilisez un mélange de 21 pour cent *V/V* d'*oxygène R* et de 79 pour cent *V/V* d'*azote R1*, contenant 5 ppm *V/V* de *monoxyde de carbone R*.

Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en monoxyde de carbone dans le gaz à examiner.

Dioxyde de soufre : au maximum 1 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un analyseur à fluorescence ultraviolette (figure 1238.-1).

L'appareil comporte :

– un système de génération du rayonnement ultraviolet d'une longueur d'onde de 210 nm, comprenant une lampe ultraviolette, un collimateur et un filtre sélectif ; le faisceau lumineux est interrompu périodiquement par un obturateur tournant à grande vitesse ;
– une chambre de réaction, dans laquelle circule le gaz à examiner ;
– un système de détection du rayonnement émis à la longueur d'onde de 350 nm, constitué par un filtre sélectif, un photomultiplicateur et un amplificateur.

Gaz à examiner. Filtrez l'air médicinal.

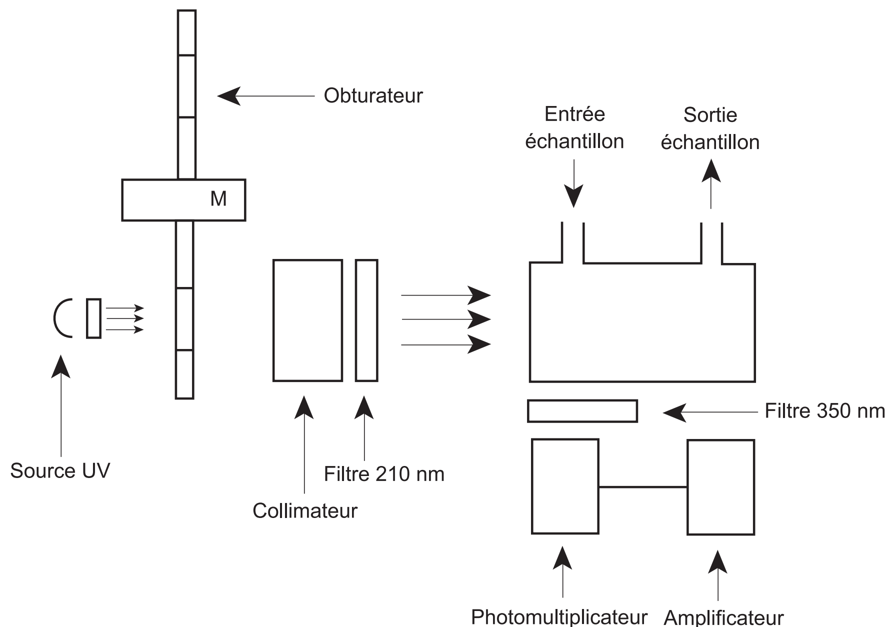


Figure 1238.-1. – *Analyseur à fluorescence UV*

Gaz témoin (a). Utilisez un mélange de 21 pour cent *V/V* d'*oxygène R* et de 79 pour cent *V/V* d'*azote R1*.

Gaz témoin (b). Utilisez un mélange de 21 pour cent *V/V* d'*oxygène R* et de 79 pour cent *V/V* d'*azote R1*, contenant entre 0,5 ppm *V/V* et 2 ppm *V/V* de *dioxyde de soufre R1*.

Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en dioxyde de soufre dans le gaz à examiner.

Huile : au maximum 0,1 mg/m^3, déterminé à l'aide du tube détecteur d'huile (*2.1.6*), lorsque la production est effectuée à l'aide d'un compresseur lubrifié à l'huile.

Monoxyde d'azote et dioxyde d'azote : au maximum 2 ppm *V/V* pour la somme, déterminé à l'aide d'un analyseur à chimiluminescence (*2.5.26*).

Gaz à examiner. L'air médicinal.

Gaz témoin (a). Utilisez un mélange de 21 pour cent *V/V* d'*oxygène R* et de 79 pour cent *V/V* d'*azote R1*, contenant moins de 0,05 ppm *V/V* de monoxyde d'azote et de dioxyde d'azote.

Gaz témoin (b). Utilisez un mélange contenant 2 ppm *V/V* de *monoxyde d'azote R* dans l'*azote R1*.

Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez les teneurs en monoxyde d'azote et en dioxyde d'azote dans l'air médicinal.

Eau : au maximum 67 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un hygromètre électrolytique (*2.5.28*), sauf si l'Autorité compétente décide que la limite suivante s'applique à l'air médicinal produit sur site et distribué par un réseau de canalisations sous une pression ne dépassant pas 10 bars et à une température égale ou supérieure à 5 °C : maximum 870 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un hygromètre électrolytique (*2.5.28*).

Dosage. Déterminez la teneur en oxygène à l'aide d'un analyseur paramagnétique (*2.5.27*).

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B.

A. Dans une fiole conique contenant de l'air médicinal, placez un copeau de bois incandescent. Le copeau reste incandescent.

B. Utilisez une burette à gaz (figure 1238.-2) de 25 mL, constituée d'un réservoir dont la partie centrale est formée d'un tube gradué en 0,2 pour cent entre 19,0 pour cent et 23,0 pour cent et isolée à ses 2 extrémités par un robinet à boisseau conique. Le robinet inférieur, terminé par un ajutage en olive, sert à l'admission du gaz. Un entonnoir cylindrique, situé au-dessus du robinet supérieur, sert à l'introduction de la solution absorbante. Lavez la burette à l'*eau R* et séchez. Ouvrez les 2 robinets. Reliez l'ajutage à la source d'air médicinal et réglez le débit à 1 L/min. Faites circuler l'air médicinal dans la burette pendant 1 min pour la purger. Fermez le robinet inférieur puis, immédiatement après, le robinet supérieur de la burette et déconnectez rapidement de la source d'air médicinal. Faites rapidement tourner le robinet supérieur d'un demi-tour de façon à éliminer un éventuel excès de pression. Maintenez la burette en position verticale et remplissez l'entonnoir avec un mélange extemporané de 21 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 560 g/L et de 130 mL d'une solution de *dithionite de sodium R* à 200 g/L. Ouvrez doucement le robinet supérieur ; la solution absorbe l'oxygène et s'écoule dans la burette. Laissez reposer sans agiter pendant 10 min. Lisez sur l'échelle graduée, en regard du ménisque, le niveau atteint par la solution, qui indique la concentration en oxygène de l'air médicinal en pour cent *V/V*. La valeur lue est de 20,4 à 21,4.

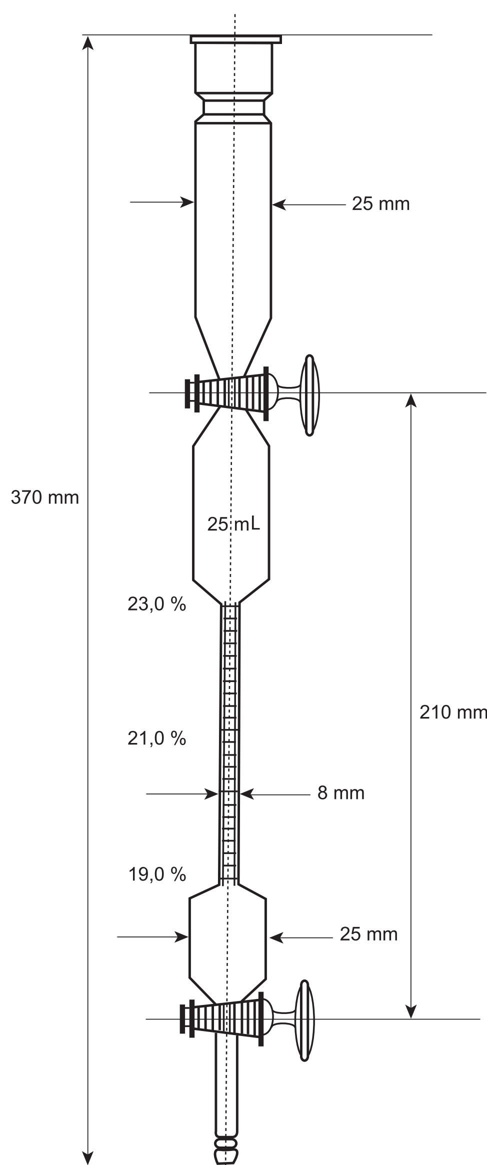


Figure 1238.-2. – *Burette à gaz*

C. L'air médicinal satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Dioxyde de carbone : au maximum 500 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de dioxyde de carbone (*2.1.6*).

Dioxyde de soufre : au maximum 1 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de dioxyde de soufre (*2.1.6*).

Huile : au maximum 0,1 mg/m^3, déterminé à l'aide du tube détecteur d'huile (*2.1.6*), lorsque la production est effectuée à l'aide d'un compresseur lubrifié à l'huile.

Monoxyde d'azote et dioxyde d'azote : au maximum 2 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de monoxyde d'azote et de dioxyde d'azote (*2.1.6*).

Monoxyde de carbone : au maximum 5 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de monoxyde de carbone (*2.1.6*).

Vapeur d'eau : au maximum 67 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de vapeur d'eau (*2.1.6*), sauf si l'Autorité compétente décide que la limite suivante s'applique à l'air médicinal produit sur site et distribué par un réseau de canalisations sous une pression ne dépassant pas 10 bars et à une température égale ou supérieure à 5 °C : maximum 870 ppm, déterminé à l'aide du tube détecteur de vapeur d'eau (*2.1.6*).

CONSERVATION

Sous forme de gaz, en récipients appropriés conformes aux prescriptions légales ou sous forme de gaz distribué par réseaux de canalisation.

ÉTIQUETAGE

Dans les cas appropriés, l'étiquette indique la méthode de production et l'usage éventuel d'un compresseur lubrifié à l'huile.

IMPURETÉS

A. CO_2 : dioxyde de carbone,

B. SO_2 : dioxyde de soufre,

C. NO : monoxyde d'azote,

D. NO_2 : dioxyde d'azote,

E. huile,

F. CO : monoxyde de carbone,

G. H_2O : eau.

01/2008:1684

AIR MÉDICINAL RECONSTITUÉ

Aer medicinalis artificiosus

DÉFINITION

Mélange d'*Azote (1247)* et d'*Oxygène (0417)*.

Teneur : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la valeur nominale qui est comprise entre 21,0 pour cent *V/V* et 22,5 pour cent *V/V* d'oxygène (O_2).

CARACTÈRES

Gaz incolore et inodore.

Solubilité : à la température de 20 °C et sous une pression de 101 kPa, 1 volume d'air médicinal reconstitué se dissout dans environ 50 volumes d'eau.

PRODUCTION

Eau (*2.5.28*) : au maximum 67 ppm *V/V*.

Dosage (*2.5.27*). Effectuez la détermination de l'oxygène dans les gaz.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B.

A. Dans une fiole conique contenant de l'air médicinal reconstitué, placez un copeau de bois incandescent. Le copeau reste incandescent.

B. Utilisez une burette à gaz (figure 1684.-1) de 25 mL, constituée d'un réservoir dont la partie centrale est formée d'un tube gradué en 0,2 pour cent entre 19,0 pour cent et 23,0 pour cent et isolée à ses 2 extrémités par un robinet à boisseau conique. Le robinet inférieur, terminé par un ajutage en olive, sert à l'admission du gaz. Un entonnoir cylindrique, situé au-dessus du robinet supérieur, sert à l'introduction de la solution absorbante. Lavez la burette à l'*eau R* et séchez. Ouvrez les 2 robinets. Reliez l'ajutage à la source d'air médicinal reconstitué et réglez le débit à 1 L/min. Faites circuler l'air médicinal reconstitué dans la burette pendant 1 min pour la purger. Fermez le robinet inférieur de la burette puis, immédiatement après, le robinet supérieur et déconnectez rapidement la burette de la source d'air médicinal reconstitué. Faites rapidement tourner le robinet supérieur d'un demi-tour de façon à éliminer un éventuel excès de pression. Maintenez la burette en position verticale et remplissez l'entonnoir avec un mélange, récemment préparé, de 21 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 560 g/L et de 130 mL d'une solution de *dithionite de sodium R* à 200 g/L. Ouvrez doucement le robinet supérieur ; la solution absorbe l'oxygène et s'écoule dans la burette. Laissez reposer sans agiter pendant 10 min. Lisez sur l'échelle graduée, en regard du ménisque, le niveau atteint par la solution, qui indique la concentration en oxygène de l'air médicinal reconstitué, en pour cent *V/V*. La valeur lue est de 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la valeur nominale.

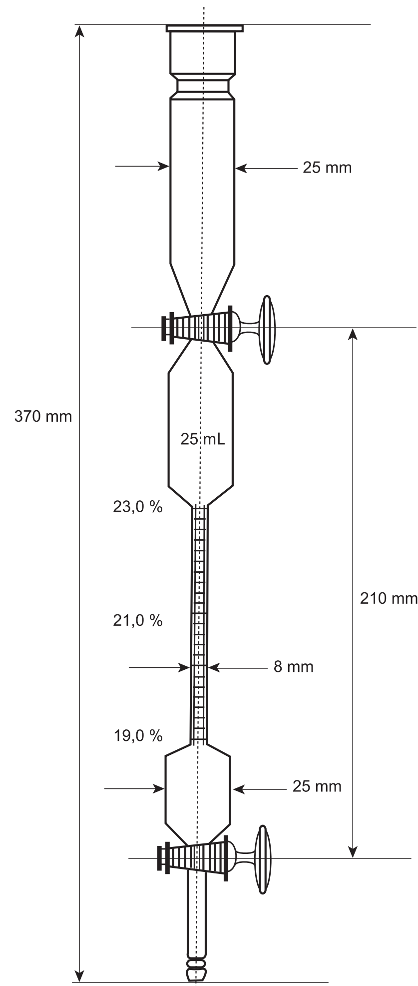


Figure 1684.-1.– *Burette à gaz*

C. L'air médicinal reconstitué satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Vapeur d'eau : au maximum 67 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un tube détecteur de vapeur d'eau (*2.1.6*).

CONSERVATION

Sous forme de gaz comprimé, en récipients appropriés conformes aux prescriptions légales ou sous forme de gaz comprimé, distribué par un réseau de canalisations, après mélange des composants.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la teneur nominale en O_2 en pour cent *V/V*.

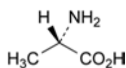
IMPURETÉS

A. H_2O : eau.

01/2008:0752
corrigé 6.0

ALANINE

Alaninum



$C_3H_7NO_2$ M_r 89,1
[56-41-7]

DÉFINITION

L'alanine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide (*S*)-2-aminopropanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau, très peu solubles dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez l'alanine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*alanine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez 0,5 g d'alanine dans un mélange de 1 mL d'*eau R*, 0,5 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 100 g/L et 0,25 mL d'*acide chlorhydrique R1*. Agitez. Il se produit un dégagement gazeux. Ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, puis 0,25 mL de *solution d'iodure de potassium iodée R*. Après 30 min environ, il se forme un précipité jaune d'odeur caractéristique.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g d'alanine dans de l'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 2,50 g d'alanine dans de l'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 25,0 mL avec le même acide. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 13,5 à + 15,5.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g d'alanine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*alanine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg d'*alanine SCR* et 10 mg de *glycine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Laissez sécher la plaque à l'air. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 20 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (200 ppm).

Sulfates (*2.4.13*). Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Ammonium (*2.4.1*). 50 mg d'alanine satisfont à l'essai limite B de l'ammonium (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,0 g d'alanine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez 2,0 g d'alanine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'alanine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'alanine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 80,0 mg d'alanine dans 3 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune-brun au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 8,91 mg de $C_3H_7NO_2$.

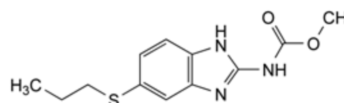
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1386
corrigé 6.0

ALBENDAZOLE

Albendazolum



$C_{12}H_{15}N_3O_2S$ M_r 265,3
[54965-21-8]

DÉFINITION

[5-(Propylsulfanyl)-l*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou faiblement jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acide formique anhydre, très peu soluble dans le chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *albendazole SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,10 g d'albendazole dans un mélange de 1 volume d'*acide formique anhydre R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'albendazole dans 5 mL de *méthanol R* contenant 1 pour cent *V/V* d'*acide sulfurique R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg d'albendazole dans 10 mL de *méthanol R* contenant 1 pour cent *V/V* d'*acide sulfurique R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 0,5 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 50,0 mg d'albendazole et 50 mg d'*oxibendazole SCR* dans 5 mL de *méthanol R* contenant 1 pour cent *V/V* d'*acide sulfurique R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm) à particules sphériques présentant un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 19 pour cent.

Phase mobile : mélangez 300 volumes d'une solution de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* à 1,67 g/L et 700 volumes de *méthanol R*.

Débit : 0,7 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'albendazole.

Rétention relative par rapport à l'albendazole : impureté D = environ 0,40 ; impuretés B et C = environ 0,43 ; impureté E = environ 0,47 ; impureté F = environ 0,57 ; impureté A = environ 0,80.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'albendazole et à l'oxibendazole.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,75 pour cent) ;
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g d'albendazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'albendazole.

DOSAGE

Afin d'éviter toute surchauffe pendant le titrage, mélangez soigneusement pendant toute l'opération et arrêtez immédiatement le titrage lorsque le point de fin de titrage est atteint.

Dissolvez 0,250 g d'albendazole dans 3 mL d'*acide formique anhydre R* et ajoutez 40 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

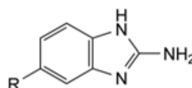
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 26,53 mg de $C_{12}H_{15}N_3O_2S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

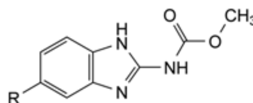
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.



A. R = $S-CH_2-CH_2-CH_3$: 5-(propylsulfanyl)-1*H*-benzimidazol-2-amine,

D. R = $SO_2-CH_2-CH_2-CH_3$: 5-(propylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-2-amine,



B. R = $SO-CH_2-CH_2-CH_3$: [5-(propylsulfinyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle,

C. R = $SO_2-CH_2-CH_2-CH_3$: [5-(propylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle,

E. R = H : (1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamate de méthyle,

F. R = $S-CH_3$: [5-(méthylsulfanyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle.

01/2010:0255
corrigé 7.0

ALBUMINE HUMAINE (SOLUTION D')

Albumini humani solutio

DÉFINITION

La solution d'albumine humaine est une solution aqueuse de protéines obtenues à partir du plasma qui est conforme aux exigences de la monographie *Plasma humain pour fractionnement (0853)*.

PRODUCTION

La séparation de l'albumine est effectuée dans des conditions contrôlées, notamment de pH, de force ionique et de température, de sorte que, dans le produit final, au moins 95 pour cent des protéines totales soient de l'albumine. La solution d'albumine humaine est préparée sous forme de solution concentrée contenant 150-250 g/L de protéines totales ou sous forme de solution isotonique contenant 35-50 g/L de protéines totales. Un stabilisant approprié protégeant la préparation des effets de la chaleur, tel que le caprylate de sodium (octanoate de sodium) ou le *N*-acétyltryptophane ou une combinaison des 2, peut être ajouté à une concentration appropriée, mais aucun conservateur antimicrobien ne doit être ajouté à aucun stade de la préparation. La solution est filtrée sur une membrane retenant les bactéries, puis répartie aseptiquement dans des récipients stériles qui sont ensuite fermés de façon à prévenir toute contamination. La solution dans son récipient final est chauffée à 60 ± 1,0 °C et maintenue à cette température pendant au moins 10 h. Les récipients sont ensuite mis à incuber, soit à 30-32 °C pendant au moins

14 jours, soit à 20-25 °C pendant au moins 4 semaines, puis examinés visuellement afin de déceler une éventuelle contamination microbienne.

CARACTÈRES

Liquide limpide, légèrement visqueux, pratiquement incolore, jaune, ambre ou vert.

IDENTIFICATION

Examinez la solution d'albumine humaine par une technique appropriée d'immunoélectrophorèse. A l'aide d'un immunosérum du sérum humain normal, comparez un sérum humain normal et la solution d'albumine humaine, tous 2 dilués jusqu'à obtention d'une concentration en protéines de 10 g/L. Le composant principal de la solution d'albumine humaine correspond au composant principal du sérum humain normal. D'autres protéines plasmatiques peuvent être présentes en faibles quantités.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 6,7 à 7,3.

Diluez la solution d'albumine humaine dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L jusqu'à obtention d'une concentration en protéines de 10 g/L.

Protéines totales. Diluez la solution d'albumine humaine dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L jusqu'à obtention d'une solution contenant environ 15 mg de protéines dans 2 mL. Dans un tube à centrifugation à fond rond, introduisez 2,0 mL de cette solution. Ajoutez 2 mL d'une solution de *molybdate de sodium R* à 75 g/L et 2 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique exempt d'azote R* et de 30 volumes d'*eau R*. Agitez, centrifugez pendant 5 min, séparez le surnageant et laissez égoutter le tube renversé sur un papier filtre. Effectuez le dosage de l'azote dans le caillot après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*). Calculez la teneur en protéines en multipliant le résultat par 6,25. La teneur en protéines n'est ni inférieure à 95 pour cent, ni supérieure à 105 pour cent de la quantité indiquée sur l'étiquette.

Composition en protéines. Electrophorèse de zone (*2.2.31*).

Utilisez comme support des bandelettes de gel d'acétate de cellulose ou de gel d'agarose approprié et comme solution d'électrolyte de la *solution tampon barbital pH 8,6 R1*.

Si l'acétate de cellulose est utilisé comme support, la méthode décrite ci-après peut être utilisée. Si les gels d'agarose sont utilisés, comme ils font normalement partie d'un système automatisé, il convient de suivre les instructions du fabricant.

Solution à examiner. Diluez la solution d'albumine humaine dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L jusqu'à obtention d'une concentration en protéines de 20 g/L.

Solution témoin. Diluez l'*albumine humaine pour électrophorèse PBR* dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L jusqu'à obtention d'une concentration en protéines de 20 g/L.

Déposez sur une bandelette 2,5 µL de solution à examiner en bande de 10 mm ou déposez 0,25 µL par millimètre si une bandelette plus étroite est utilisée. Sur une autre bandelette, déposez dans les mêmes conditions le même volume de solution témoin. Appliquez un champ électrique approprié tel que le composé, qui se déplace le plus rapidement, migre d'au moins 30 mm. Traitez les bandelettes par de la *solution de noir amido 10B R* pendant 5 min, puis par un mélange de 10 volumes d'*acide acétique glacial R* et de 90 volumes de *méthanol R* pendant le temps strictement nécessaire pour obtenir la décoloration du support. Développez la transparence du support avec un mélange de 19 volumes d'*acide acétique glacial R* et de 81 volumes de *méthanol R*. Mesurez l'absorbance des bandes à 600 nm à l'aide d'un instrument, donnant à cette longueur d'onde, une réponse linéaire sur l'intervalle de mesure. Effectuez 3 fois la mesure sur chaque bandelette et calculez la moyenne des lectures pour chaque bandelette.

Conformité du système : dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin sur gel d'acétate de cellulose ou sur gel d'agarose, la proportion de protéines contenues dans la bande principale est comprise dans les limites indiquées dans la notice accompagnant la préparation de référence.

Résultats : dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner sur gel d'acétate de cellulose ou sur gel d'agarose, au maximum 5 pour cent des protéines ont une mobilité différente de celle de la bande principale.

Distribution de taille moléculaire. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Diluez la solution d'albumine humaine dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L jusqu'à obtention d'une concentration appropriée au système chromatographique utilisé. Une concentration de 4-12 g/L et une injection de 50-600 µg de protéines conviennent généralement.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,6 m, Ø = 7,5 mm, ou l = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice hydrophile pour chromatographie R* de qualité appropriée au fractionnement des protéines globulaires de masses moléculaires relatives comprises entre 10 000 et 500 000.

Phase mobile : dissolvez 4,873 g de *phosphate disodique dihydraté R*, 1,741 g de *phosphate monosodique monohydraté R*, 11,688 g de *chlorure de sodium R* et 50 mg d'*azide de sodium R* dans 1 litre d'*eau R*.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Le pic dû aux polymères et aux agrégats est situé dans la partie du chromatogramme correspondant au volume d'exclusion. Ne tenez pas compte du pic dû au stabilisant. La surface du pic dû aux polymères et aux agrégats représente au maximum 10 pour cent de la surface totale du chromatogramme (ce qui correspond à environ 5 pour cent de polymères et agrégats).

Hème. Diluez la solution d'albumine humaine dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L jusqu'à obtention d'une concentration en protéines de 10 g/L. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) à 403 nm en utilisant l'*eau R* comme liquide de compensation. L'absorbance n'est pas supérieure à 0,15.

Activateur de prékallikréine (*2.6.15*) : au maximum 35 UI/mL.

Aluminium : au maximum 200 µg/L.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I ou II*).

Utilisez un four comme générateur d'atomes.

Utilisez des récipients en matière plastique pour la préparation des solutions et utilisez du matériel plastique chaque fois que possible. Lavez la verrerie (ou le matériel) avant emploi avec de l'acide nitrique (200 g/L de HNO_3).

Solution à examiner. Utilisez la solution d'albumine humaine, diluée si nécessaire.

Solutions de référence. Préparez au moins 3 solutions sur un intervalle de concentrations encadrant la teneur en aluminium présumée de la préparation à examiner, par exemple en diluant la *solution à 10 ppm d'aluminium (Al) R* avec une solution d'*octoxinol 10 R* à 1 g/L.

Solution témoin. Ajoutez à la solution à examiner de la *solution à 10 ppm d'aluminium (Al) R*, ou une préparation de référence certifiée appropriée, en quantité suffisante pour augmenter sa concentration en aluminium de 20 µg/L.

Solution à blanc. Solution d'*octoxinol 10 R* à 1 g/L.

Longueur d'onde : 309,3 nm ou toute autre longueur d'onde appropriée.

Largeur de fente spectrale : 0,5 nm.

Tube : à revêtement pyrolytique, avec plate-forme intégrée.

Correcteur de fond : non activé.

Dispositif d'atomisation : four ; procédez à un nettoyage par pyrolyse entre les lectures.

Les conditions opératoires décrites dans le tableau 0255.-1 sont données à titre d'exemple de conditions appropriées pour un appareil donné ; elles peuvent être adaptées et optimisées.

Tableau 0255.-1. – *Conditions opératoires appropriées, données à titre d'exemple*

Etape	Température finale (°C)	Rampe (s)	Palier (s)	Gaz
1	120	10	80	argon
2	200	5	20	argon
3	650	5	10	argon
4	1300	5	10	argon
5	1300	1	10	sans gaz
6	2500	0,7	4	sans gaz
7	2600	0,5	3	argon
8	20	12,9	3	sans gaz

Injection : 3 fois chacune des solutions suivantes : solution à blanc, solutions de référence, solution à examiner, solution témoin.

Conformité du système :

– recouvrement de l'aluminium ajouté dans la solution témoin compris dans l'intervalle 80-120 pour cent.

Etablissez une courbe d'étalonnage à partir des valeurs moyennes obtenues pour les solutions de référence puis déterminez à l'aide de cette courbe la teneur en aluminium de la préparation à examiner.

Potassium : au maximum 0,05 mmol de K par gramme de protéines.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Longueur d'onde : 766,5 nm.

Sodium : au maximum 160 mmol/L et 95 pour cent à 105 pour cent de la teneur en sodium indiquée sur l'étiquette.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Longueur d'onde : 589 nm.

Stérilité (*2.6.1*). La solution d'albumine humaine satisfait à l'essai de stérilité.

Pyrogènes (*2.6.8*) ou Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). La préparation à examiner satisfait à l'essai des pyrogènes ou, de préférence et sous réserve de justification et d'autorisation, à un essai *in vitro*, validé, tel que l'essai des endotoxines bactériennes.

Pour l'essai des pyrogènes, injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 10 mL de préparation à examiner dans le cas des solutions ayant une teneur en protéines de 35-50 g/L et 5 mL de préparation à examiner dans le cas des solutions ayant une teneur en protéines de 150-250 g/L.

Si l'essai utilisé est celui des endotoxines bactériennes, la solution d'albumine humaine contient moins de 0,5 UI d'endotoxines par millilitre pour les solutions ayant une teneur en protéines inférieure ou égale à 50 g/L, moins de 1,3 UI d'endotoxines par millilitre pour les solutions ayant une teneur en protéines supérieure à 50 g/L mais inférieure ou égale à 200 g/L , et moins de 1,7 UI d'endotoxines par millilitre pour les solutions ayant une teneur en protéines supérieure à 200 g/L mais inférieure ou égale à 250 g/L.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le nom de la préparation,
– le volume de la préparation,
– la teneur en protéines exprimée en grammes par litre,
– la teneur en sodium exprimée en millimoles par litre,
– la mention que le produit ne doit pas être utilisé s'il est devenu trouble ou s'il s'est formé un dépôt,
– le nom et la concentration de toute substance ajoutée (par exemple les stabilisants).

01/2008:0593
corrigé 6.0

ALCOOLS DE GRAISSE DE LAINE

Alcoholes adipis lanae

DÉFINITION

Mélange de stérols et d'alcools aliphatiques supérieurs provenant de la graisse de laine. Les alcools de graisse de laine peuvent contenir au maximum 200 ppm de butylhydroxytoluène.

Teneur : au minimum 30,0 pour cent de cholestérol.

CARACTÈRES

Aspect : masse friable, jaune pâle ou jaune-brun, devenant malléable par chauffage.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène et dans l'éthanol bouillant, peu soluble dans l'alcool à 90 pour cent *V/V*.

IDENTIFICATION

Dissolvez 50 mg d'alcools de graisse de laine dans 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Ajoutez 1 mL d'*anhydride acétique R* et 0,1 mL d'*acide sulfurique R*. Après quelques secondes, il se développe une coloration verte.

ESSAI

Aspect de la solution. A 1,0 g d'alcools de graisse de laine, ajoutez 10 mL d'*éther de pétrole R1*. Agitez, en chauffant au bain-marie. La substance se dissout complètement et, après refroidissement, la solution est limpide (*2.2.1*).

Alcalinité. Dissolvez 2,0 g d'alcools de graisse de laine dans 25 mL d'*alcool à 90 pour cent V/V R* chaud. Ajoutez 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. La solution n'est pas rouge.

Point de fusion (*2.2.15*) : au minimum 58 °C.

Faites fondre les alcools de graisse de laine au bain-marie, à une température n'excédant pas de plus de 10 °C celle du point de fusion présumé et introduisez-les dans les tubes capillaires. Laissez reposer pendant 16 h au minimum à une température de 15-17 °C.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0.

Si nécessaire, chauffez à reflux au bain-marie jusqu'à dissolution complète.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 120 à 180.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 15.

Prélevez des échantillons cunéiformes dont la base comprend la surface de la substance à examiner et faites-les fondre. Avant d'ajouter 0,5 mL de *solution saturée d'iodure de potassium R*, refroidissez la solution obtenue à la température ambiante.

Indice de saponification (*2.5.6*) : au maximum 12,0, déterminé sur 2,00 g d'alcools de graisse de laine. Chauffez à reflux pendant 4 h.

Butylhydroxytoluène. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,20 g de *décanoate de méthyle R* dans du *sulfure de carbone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec du *sulfure de carbone R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,0 g d'alcools de graisse de laine dans du *sulfure de carbone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 1,0 g d'alcools de graisse de laine dans du *sulfure de carbone R*. Ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec du *sulfure de carbone R*.

Solution témoin. Dissolvez 0,20 g de *butylhydroxytoluène R* dans du *sulfure de carbone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec du *sulfure de carbone R*. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec du *sulfure de carbone R*.

Pré-colonne : colonne remplie de laine de verre silanisée.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 1,5 m, Ø = 4 mm,

– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R*, imprégnée de 10 pour cent *m/m* de *poly(diméthyl)siloxane R*.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 40 mL/min.

Température :

– *colonne* : 150 °C,

– *chambre à injection* : 180 °C,

– *détecteur* : 300 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Limite :

– *butylhydroxytoluène* : au maximum 200 ppm.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 2,000 g d'alcools de graisse de laine.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent.

Pouvoir d'absorption d'eau. Dans un mortier, faites fondre en chauffant au bain-marie 0,6 g d'alcools de graisse de laine et 9,4 g de *vaseline blanche R*. Laissez refroidir et incorporez 20 mL d'*eau R*, ajoutés peu à peu. Dans les 24 h, l'émulsion, qui est pratiquement blanche et a l'aspect d'une pommade, ne libère pas d'eau.

DOSAGE

Dissolvez 0,1000 g d'alcools de graisse de laine dans 12 mL d'*alcool à 90 pour cent V/V R* chaud. Laissez reposer pendant 18 h, puis filtrez sur un filtre en verre fritté (16) (*2.1.2*). Lavez le filtre avec 2 fois 15 mL d'*alcool à 90 pour cent V/V R*. Réunissez le filtrat et les liquides de lavage et ajoutez 20 mL d'une solution récemment préparée de *digitonine R* à 10 g/L dans l'*alcool à 90 pour cent V/V R*. Chauffez à environ 60 °C. Laissez refroidir, filtrez sur un filtre en verre fritté (16) (*2.1.2*), lavez avec 10 mL d'*alcool à 90 pour cent V/V R*, desséchez à 100-105 °C jusqu'à masse constante.

1 g de précipité correspond à 0,239 g de cholestérol.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière, en récipient bien rempli.

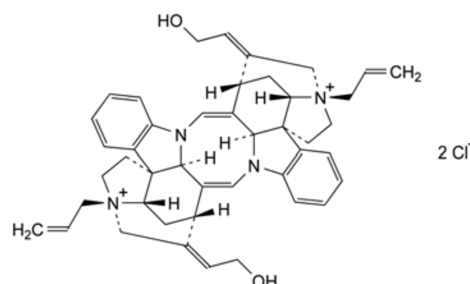
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, la concentration en butylhydroxytoluène éventuellement ajouté.

01/2008:1285

ALCURONIUM (CHLORURE D')

Alcuronii chloridum



$C_{44}H_{50}Cl_2N_4O_2$ M_r 738
[15180-03-7]

DÉFINITION

Dichlorure de (1*R*,3a*S*,10*S*,11a*S*,12*R*,14a*S*,19a*S*,20b*S*,21*S*,22a*S*,23*E*,26*E*)-23,26-bis(2-hydroxyéthylidène)-1,12-bis(prop-2-ényl)-2,3,11,11a,13,14,22,22a-octahydro-10*H*,21*H*-1,21:10,12-diéthano-19a*H*,20b*H*-[1,5]diazocino[1,2,3-*lm*:5,6,7-*l′m′*]dipyrrolo[2′,3′-*d*:2″,3″:*d′*]dicarbazolediium (dichlorure de 4,4′-didéméthyl-4,4′-bis(prop-2-ényl)toxiférine I).

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou légèrement blanc-gris.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le cyclohexane.

Effectuez l'identification, les essais et le dosage le plus rapidement possible en évitant toute exposition à la lumière actinique.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorure d'alcuronium SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorure d'alcuronium dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *chlorure d'alcuronium SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.
Phase mobile : mélangez 15 volumes d'une solution de *chlorure de sodium R* à 58,4 g/L, 35 volumes d'*ammoniaque diluée R2* et 50 volumes de *méthanol R*.
Dépôt : 10 µL.
Développement : sur un parcours de 15 cm.
Séchage : à l'air pendant 10 min.
Détection : pulvérisez du *nitrate d'ammonium et de cérium 0,1 M*.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Le chlorure d'alcuronium donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,250 g de chlorure d'alcuronium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6, JB_6 ou B_6 (*2.2.2, Procédé I*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge. Ajoutez 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 430 à – 451 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Propan-2-ol (*2.4.24, Système A*) : au maximum 1,0 pour cent.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants. Mélangez 100 mL de *méthanol R*, 200 mL d'*acétonitrile R* et 200 mL de solution de *phosphate monopotassique R* à 6,82 g/L. Dissolvez 1,09 g de *laurylsulfonate de sodium pour chromatographie R* dans ce mélange, puis ajustez à un pH apparent de 8,0 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 100 g/L.

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de chlorure d'alcuronium dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 4,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). A 5,0 mL de solution à examiner, ajoutez 5,0 mg de *bromure d'allylstrychnine SCR*, dissolvez dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 200 mL de *méthanol R*, 400 mL d'*acétonitrile R* et 400 mL de solution de *phosphate monopotassique R* à 6,82 g/L. Dissolvez 2,18 g de *laurylsulfonate de sodium pour chromatographie R* dans le mélange, puis ajustez à un pH apparent de 5,4 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 100 g/L.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'alcuronium.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à la *N*-allylstrychnine et à l'alcuronium.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) et 1 seul au plus de ces pics présente une surface supérieure à celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de chlorure d'alcuronium.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorure d'alcuronium.

DOSAGE

Dissolvez, en maintenant sous agitation pendant 1 min, 0,300 g de chlorure d'alcuronium dans 70 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par *l'acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de violet cristallisé R* jusqu'à virage du bleu-violet au bleu-vert.

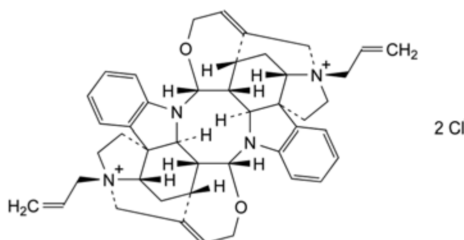
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 36,9 mg de $C_{44}H_{50}Cl_2N_4O_2$.

CONSERVATION

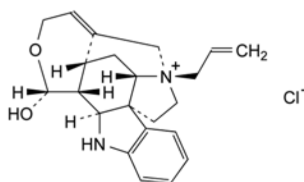
Sous azote, en récipient étanche et à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. dichlorure de (1*R*,3a*S*,9*R*,9a*R*,10*R*,11a*S*,12*R*,14a*S*,19a*S*,20*R*,20a*R*,20b*S*,21*R*,22a*S*)-1,12-bis(prop-2-ényl)-2,3,9a,11,11a,13,14,19a,20a,21,22,22a-dodécahydro-10*H*,20b*H*-1,23:12,27-diméthano-9,10:20,21-bis(époxyprop[2]éno)-9*H*,20*H*-[1,5]diazocino[1,2,3-*lm*:5,6,7-*l′m′*]dipyrrolo[2′,3′-*d*:2″,3″:*d′*]dicarbazolediium (dichlorure de 4,4′-diallylcaracurine V),

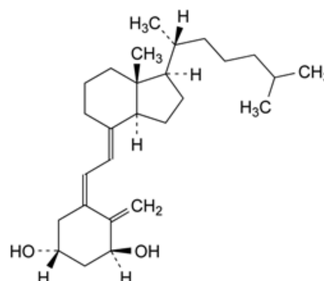


B. chlorure de (4b*S*,7*R*,7a*S*,8a*R*,13*R*,13a*R*,13b*S*)-13-hydroxy-7-(prop-2-ényl)-5,6,7a,8,8a,11,13,13a,13b,14-décahydro-7,9-méthano-7*H*-oxépino[3,4-*a*]pyrrolo[2,3-*d*]carbazolium (chlorure de (4*R*,17*R*)-4-allyl-17,18-époxy-17-hydroxy-19,20-didéshydrocuranium).

01/2008:1286

ALFACALCIDOL

Alfacalcidolum



$C_{27}H_{44}O_2$ M_r 400,6

[41294-56-8]

DÉFINITION

(5*Z*,7*E*)-9,10-Sécocholesta-5,7,10(19)-triène-1α,3β-diol.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : cristaux blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans les huiles grasses.

L'alfacalcidol est sensible à l'air, à la chaleur et à la lumière.

Une isomérisation réversible en pré-alfacalcidol se produit en solution, en fonction de la température et du temps. L'activité est due aux 2 composés.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *spectre de référence de l'alfacalcidol de la Ph. Eur.*

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.
   Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation. *Effectuez l'essai aussi rapidement que possible en évitant l'exposition à la lumière actinique et à l'air.*

Solution à examiner. Dissolvez sans chauffer 1,0 mg d'alfacalcidol dans 10,0 mL de phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez sans chauffer 1,0 mg d'*alfacalcidol SCR* dans 10,0 mL de phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Chauffez à reflux 2 mL de solution témoin (a) dans un bain-marie à 80 °C pendant 2 h, puis refroidissez.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R2* (5 µm).

Phase mobile : *ammoniaque R, eau R, acétonitrile R* (1:200:800 *V/V/V*).

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 265 nm.

Injection : 100 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'alfacalcidol.

Rétention relative par rapport à l'alfacalcidol : pré-alfacalcidol = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :
- *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus au pré-alfacalcidol et à l'alfacalcidol ; si nécessaire, ajustez les proportions des composants de la phase mobile.

Limites :
- *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 pour cent,
- *total* : au maximum 1,0 pour cent,
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû au pré-alfacalcidol.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solutions témoins (a) et (c).

Conformité du système : solution témoin (c) :
- *répétabilité* : écart-type relatif au maximum de 1 pour cent pour le pic dû à l'alfacalcidol après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en $C_{27}H_{44}O_2$ à partir de la teneur déclarée de l'*alfacalcidol SCR*.

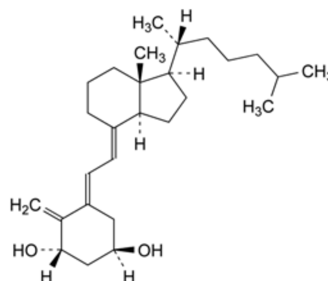
CONSERVATION

En récipient étanche, sous azote, à l'abri de la lumière et à une température de 2 °C à 8 °C.

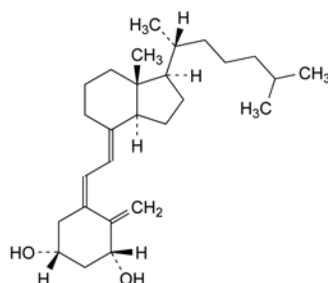
Le contenu de tout récipient entamé doit être utilisé immédiatement.

IMPURETÉS

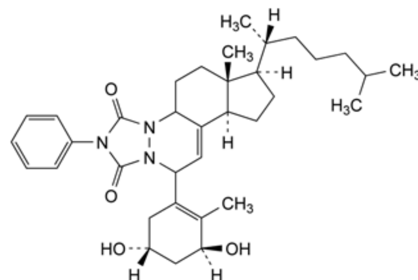
Impuretés spécifiées : *A, B, C.*



A. (5*E*,7*E*)-9,10-sécocholesta-5,7,10(19)-triène-1α,3β-diol (*trans*-alfacalcidol),



B. (5*Z*,7*E*)-9,10-sécocholesta-5,7,10(19)-triène-1β,3β-diol (1β-calcidol),

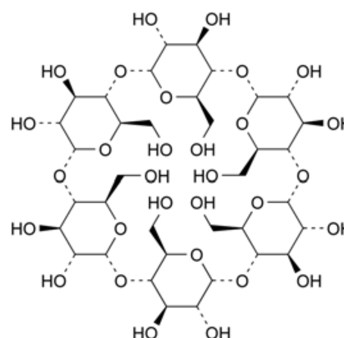


C. produit d'addition de la triazoline et du pré-alfacalcidol.

01/2008:1487

ALFADEX

Alfadexum



$[C_6H_{10}O_5]_6$ M_r 973

[10016-20-3]

DÉFINITION

Cyclohexakis-(1→4)-(α-D-glucopyranosyl) (cyclomaltohexaose ou α-cyclodextrine).

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou amorphe, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le propylèneglycol, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

C. Dissolvez 0,2 g d'alfadex dans 2 mL de *solution d'iode R4* en chauffant au bain-marie, puis laissez reposer à température ambiante. Il se forme un précipité brun-jaune.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,000 g d'alfadex dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*).

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 8,0.

Mélangez 1 mL d'une solution de *chlorure de potassium R* à 223,6 g/L et 30 mL de solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 147 à + 152 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Sucres réducteurs : au maximum 0,2 pour cent.

Solution à examiner. A 1 mL de solution S, ajoutez 1 mL de *solution cupri-tartrique R4*. Chauffez au bain-marie pendant 10 min, puis refroidissez à température ambiante. Ajoutez 10 mL de *réactif au molybdate d'ammonium R1* et laissez reposer pendant 15 min.

Solution témoin. Préparez une solution témoin simultanément et de la même manière que la solution à examiner, en utilisant 1 mL d'une solution de *glucose R* à 0,02 g/L.

Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à examiner et de la solution témoin au maximum d'absorption à 740 nm en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation. L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle de la solution témoin.

Impuretés absorbant la lumière. Examinez la solution S entre 230 nm et 750 nm. Entre 230 nm et 350 nm, l'absorbance (*2.2.25*) n'est pas supérieure à 0,10. Entre 350 nm et 750 nm, l'absorbance (*2.2.25*) n'est pas supérieure à 0,05.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez en chauffant 0,25 g d'alfadex dans de l'*eau R*, refroidissez, puis complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *bétadex SCR* (impureté A), 25,0 mg de *gammacyclodextrine SCR* (impureté B) et 50,0 mg d'*alfadex SCR* dans de l'*eau R*, puis complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 25,0 mg d'*alfadex SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (10 μm).

Phase mobile : *méthanol R, eau R* (10:90 *V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : réfractomètre différentiel.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 3 h.

Injection : 50 μL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention de l'alfadex.

Rétention relative par rapport à l'alfadex (temps de rétention = environ 10 min) : impureté B = environ 0,7 ; impureté A = environ 2,2.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté B et à l'alfadex ; si nécessaire, ajustez la concentration en méthanol dans la phase mobile.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A et B* : au maximum 0,5 fois la surface du pic dû à l'alfadex dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'alfadex satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 11 pour cent, déterminé à l'étuve à 120 °C pendant 2 h sur 1,000 g d'alfadex.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'alfadex.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) et solutions témoins (a) et (c).

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 2,0 pour cent pour le pic dû à l'alfadex après 5 injections.

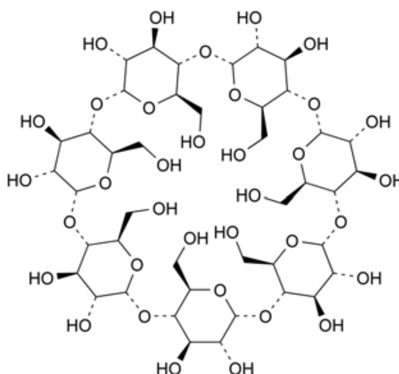
Calculez la teneur pour cent en $[C_6H_{10}O_5]_6$ en tenant compte de la teneur déclarée de l'*alfadex SCR*.

CONSERVATION

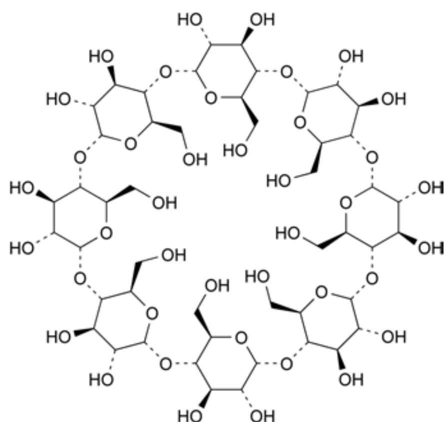
En récipient étanche.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. cycloheptakis-(1→4)-(α-D-glucopyranosyl) (bétadex ou cyclomaltoheptaose ou β-cyclodextrine),

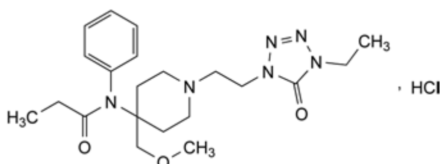


B. cyclooctakis-(1→4)-(α-D-glucopyranosyl) (cyclomaltooctaose ou γ-cyclodextrine).

01/2008:1062
corrigé 7.0

ALFENTANIL (CHLORHYDRATE D')

Alfentanili hydrochloridum



$C_{21}H_{33}ClN_6O_3$ M_r 453,0
[69049-06-5]

DÉFINITION

Chlorhydrate de *N*-[1-[2-(4-éthyl-4,5-dihydro-5-oxo-1*H*-tétrazol-1-yl)éthyl]-4-(méthoxyméthyl)pipéridin-4-yl]-*N*-phénylpropanamide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

F : environ 140 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du chlorhydrate d'alfentanil de la Ph. Eur.*

B. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate d'alfentanil dans un mélange de 0,4 mL d'*ammoniaque R* et de 2 mL d'*eau R*. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et filtrez. Acidifiez le filtrat avec de l'*acide nitrique dilué R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,2 g de chlorhydrate d'alfentanil dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate d'alfentanil dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Pour générer l'impureté E *in situ*, dissolvez 10 mg de chlorhydrate d'alfentanil dans 10,0 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 4 h. Neutralisez avec 10,0 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Evaporez à siccité au bain-marie. Refroidissez et reprenez le résidu dans 10 mL de *méthanol R*. Filtrez.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *carbonate d'ammonium R* à 5 g/L dans un mélange de 10 volumes de *tétrahydrofurane R* et de 90 volumes d'*eau R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	90 → 40	10 → 60
15 - 20	40	60
20 - 25	40 → 90	60 → 10

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Equilibrage : avec de l'*acétonitrile R* pendant au moins 30 min puis avec la phase mobile à la composition initiale pendant au moins 5 min.

Injection : 10 µL ; injectez du *méthanol R* comme blanc.

Temps de rétention : impureté E = environ 6 min ; alfentanil = environ 7 min.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté E et ne tenez compte d'aucun autre pic.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'alfentanil et à l'impureté E ; si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile dans la phase mobile ou la programmation du temps pour le gradient linéaire d'élution.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G, H* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû au blanc.

Eau (*2.5.12*) : 3,0 pour cent à 4,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de chlorhydrate d'alfentanil.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de chlorhydrate d'alfentanil dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 4 volumes d'*eau R* puis ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 45,30 mg de $C_{21}H_{33}ClN_6O_3$.

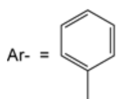
CONSERVATION

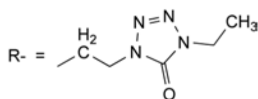
A l'abri de la lumière.

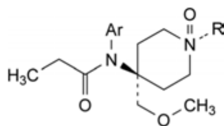
Monographies A

IMPURETÉS

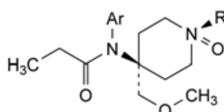
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G, H.*



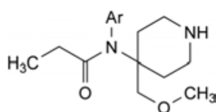




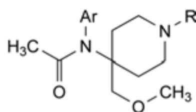
A. *cis*-*N*-[1-[2-(4-éthyl-4,5-dihydro-5-oxo-1*H*-tétrazol-1-yl)éthyl]-4-(méthoxyméthyl)pipéridin-4-yl]-*N*-phénylpropanamide, *N*-oxyde,



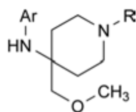
B. *trans*-*N*-[1-[2-(4-éthyl-4,5-dihydro-5-oxo-1*H*-tétrazol-1-yl)éthyl]-4-(méthoxyméthyl)pipéridin-4-yl]-*N*-phénylpropanamide, *N*-oxyde,



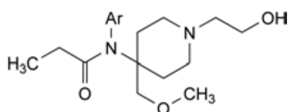
C. *N*-[4-(méthoxyméthyl)pipéridin-4-yl]-*N*-phénylpropanamide,



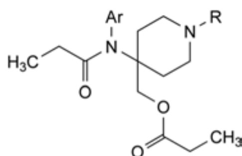
D. *N*-[1-[2-(4-éthyl-4,5-dihydro-5-oxo-1*H*-tétrazol-1-yl)éthyl]-4-(méthoxyméthyl)pipéridin-4-yl]-*N*-phénylacétamide,



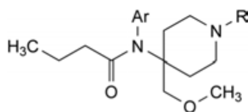
E. 1-éthyl-1,4-dihydro-4-[2-[[4-(méthoxyméthyl)-4-phénylamino]pipéridin-1-yl]éthyl]-5*H*-tétrazol-5-one,



F. *N*-[1-(2-hydroxyéthyl)-4-(méthoxyméthyl)pipéridin-4-yl]-*N*-phénylpropanamide,



G. *N*-[1-[2-(4-éthyl-4,5-dihydro-5-oxo-1*H*-tétrazol-1-yl)éthyl]-4-(propanoyloxyméthyl)piperidin-4-yl]-*N*-phénylpropanamide,

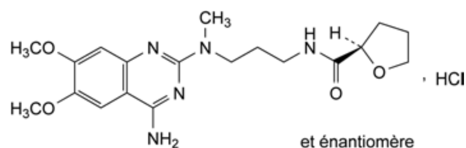


H. *N*-[1-[2-(4-éthyl-4,5-dihydro-5-oxo-1*H*-tétrazol-1-yl)éthyl]-4-(méthoxyméthyl)pipéridin-4-yl]-*N*-phénylbutanamide.

04/2008:1287

ALFUZOSINE (CHLORHYDRATE D')

Alfuzosini hydrochloridum



$C_{19}H_{28}ClN_5O_4$ M_r 425,9

[81403-68-1]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (2*RS*)-*N*-[3-[(4-amino-6,7-diméthoxyquinazolin-2-yl)méthylamino]propyl]tétrahydrofurane-2-carboxamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate d'alfuzosine SCR*.

B. Le chlorhydrate d'alfuzosine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,5.

Dissolvez 0,500 g de chlorhydrate d'alfuzosine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Utilisez une solution récemment préparée.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de chlorhydrate d'alfuzosine dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 4 mg d'*alfuzosine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A et D) dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Colonne :
- *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 1 volume de *tétrahydrofurane R*, 20 volumes d'*acétonitrile R* et 80 volumes d'une solution préparée comme suit : diluez 5,0 mL d'*acide perchlorique R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 3,5 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'alfuzosine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*alfuzosine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A et D.

Rétention relative par rapport à l'alfuzosine (temps de rétention = environ 8 min) : impureté D = environ 0,4 ; impureté A = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 5,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'alfuzosine.

Limites :

– *impureté D* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g de chlorhydrate d'alfuzosine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'alfuzosine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate d'alfuzosine dans un mélange de 40 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 40 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 42,59 mg de $C_{19}H_{28}ClN_5O_4$.

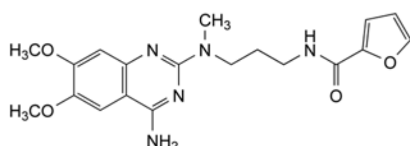
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

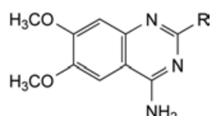
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : D.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, E.*



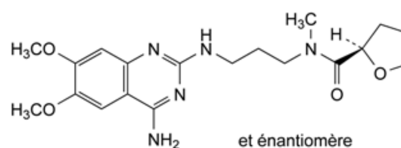
A. *N*-[3-[(4-amino-6,7-diméthoxyquinazolin-2-yl)méthylamino]propyl]furane-2-carboxamide,



B. R = Cl : 2-chloro-6,7-diméthoxyquinazolin-4-amine,

D. R = $N(CH_3)$-$[CH_2]_3$-NH_2 : *N*-(4-amino-6,7-diméthoxyquinazolin-2-yl)-*N*-méthylpropane-1,3-diamine,

E. R = $N(CH_3)$-$[CH_2]_3$-NH-CO-H : *N*-[3-[(4-amino-6,7-diméthoxyquinazolin-2-yl)méthylamino]propyl]formamide,



C. (2*RS*)-*N*-[3-[(4-amino-6,7-diméthoxyquinazolin-2-yl)amino]propyl]-*N*-méthyltétrahydrofurane-2-carboxamide.

01/2009:0591

ALGINIQUE (ACIDE)

Acidum alginicum

DÉFINITION

Mélange d'acides polyuroniques $[(C_6H_8O_6)_n]$ constitués par des résidus de l'acide D-mannuronique et de l'acide L-guluronique, obtenu principalement à partir d'algues appartenant à la famille des Phéophycées. Une petite proportion des groupes carboxyle de l'acide alginique peut être salifiée.

Teneur : 19,0 pour cent à 25,0 pour cent de groupes carboxyle ($-CO_2H$) (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou amorphe, blanche ou brun-jaune pâle.

Solubilité : très peu soluble ou pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans les solvants organiques. L'acide alginique gonfle dans l'eau mais ne s'y dissout pas ; il se dissout dans les solutions d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. A 0,2 g d'acide alginique, ajoutez 20 mL d'*eau R* et 0,5 mL de *solution de carbonate de sodium R*. Agitez et filtrez. A 5 mL du filtrat, ajoutez 1 mL de *solution de chlorure de calcium R*. Il se forme une masse gélatineuse volumineuse.

B. A 5 mL du filtrat obtenu dans l'identification A, ajoutez 0,5 mL d'une solution de *sulfate de magnésium R* à 123 g/L. Il ne se forme pas de masse gélatineuse volumineuse.

C. A 5 mg d'acide alginique, ajoutez 5 mL d'*eau R*, 1 mL d'une solution récemment préparée de *1,3-dihydroxynaphtalène R* à 10 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et 5 mL d'*acide chlorhydrique R*. Faites bouillir doucement pendant 3 min, refroidissez, ajoutez 5 mL d'*eau R* et agitez avec 15 mL d'*éther isopropylique R*. Effectuez un essai à blanc. La phase supérieure du mélange obtenu avec la substance à examiner présente une coloration rouge-bleu plus intense que celle obtenue avec l'essai à blanc.

ESSAI

Chlorures : au maximum 1,0 pour cent.

A 2,50 g d'acide alginique, ajoutez 50 mL d'*acide nitrique dilué R*. Agitez pendant 1 h, puis complétez à 100,0 mL avec de l'*acide nitrique dilué R*. Filtrez. A 50,0 mL du filtrat, ajoutez 10,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et 5 mL de *toluène R*. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 2 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2* en agitant énergiquement à l'approche du virage.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 3,545 mg de Cl.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'acide alginique satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 15,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 0,1000 g d'acide alginique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 8,0 pour cent (substance desséchée), déterminé sur 0,100 g d'acide alginique.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

DOSAGE

A 0,2500 g d'acide alginique, ajoutez 25 mL d'*eau R*, 25,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 4,502 mg de groupes carboxyle (-CO_2H).

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour l'acide alginique utilisé comme désagrégeant et/ou liant.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Volume de sédimentation. Dans une éprouvette graduée de 100 mL, ajoutez à 75 mL d'*eau R*, 1,5 g d'acide alginique par portions de 0,5 g, en agitant vigoureusement après chaque addition. Complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*, agitez à nouveau jusqu'à répartition homogène de la substance et laissez reposer pendant 4 h. Déterminez le volume du dépôt.

La caractéristique suivante peut être pertinente pour l'acide alginique utilisé comme gélifiant ou viscosifiant.

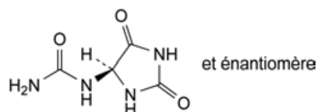
Viscosité apparente. Déterminez la viscosité dynamique en utilisant un viscosimètre rotatif (*2.2.10*).

Préparez une suspension d'acide alginique à 20 g/L (substance desséchée) et ajoutez de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à obtention d'une solution.

01/2008:1288
corrigé 6.0

ALLANTOÏNE

Allantoinum



$C_4H_6N_4O_3$ — M_r 158,1

[97-59-6]

DÉFINITION

L'allantoïne contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de (*RS*)-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)urée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, peu soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool.

L'allantoïne fond en se décomposant vers 225 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez l'allantoïne par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*allantoïne SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Portez à ébullition un mélange de 20 mg d'allantoïne, de 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 1 mL d'*eau R*. Laissez refroidir, puis ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Prélevez 0,1 mL de cette solution et ajoutez 0,1 mL d'une solution de *bromure de potassium R* à 100 g/L, 0,1 mL d'une solution de *résorcinol R* à 20 g/L et 3 mL d'*acide sulfurique R*, puis chauffez au bain-marie pendant 5 min à 10 min. La solution devient bleu foncé. Après refroidissement, versez la solution dans 10 mL environ d'*eau R* : la solution devient rouge.

D. Chauffez 0,5 g environ d'allantoïne. Il se dégage des vapeurs d'ammoniac qui font virer au bleu un *papier tournesol rouge R*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez, en chauffant si nécessaire, 0,5 g d'allantoïne dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Prélevez 5 mL de solution S et ajoutez 5 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge.

Angle de rotation optique (*2.2.7*). Déterminé avec la solution S, l'angle de rotation optique est de – 0,10° à + 0,10°.

Substances réductrices. Agitez 1,0 g d'allantoïne avec 10 mL d'*eau R* pendant 2 min. Filtrez. Ajoutez 1,5 mL de *permanganate de potassium 0,02 M*. La solution reste colorée en violet pendant au moins 10 min.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *cellulose pour chromatographie R* appropriée.

Solution à examiner (a). Dissolvez en chauffant 0,10 g d'allantoïne dans 5,0 mL d'*eau R*. Laissez refroidir. Complétez à 10 mL avec du *méthanol R*. *Utilisez immédiatement la solution.*

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 1 volume d'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*allantoïne SCR* dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 1 volume d'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*urée R* dans 10 mL d'*eau R*. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Mélangez 1 mL de solution témoin (a) et 1 mL de solution témoin (b).

Déposez sur la plaque 10 µL de solution à examiner (a) et 5 µL de solution à examiner (b), de solution témoin (a), de solution témoin (b) et de solution témoin (c). Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 15 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 25 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez une solution de *diméthylaminobenzaldéhyde R* à 5 g/L dans un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique R* et de 3 volumes de *méthanol R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Examinez à la lumière du jour après 30 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme

obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches principales nettement séparées.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C, sur 1,000 g d'allantoïne, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,1 pour cent.

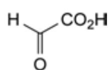
Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'allantoïne, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

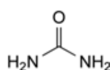
Dissolvez 120,0 mg d'allantoïne dans 40 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 15,81 mg de $C_4H_6N_4O_3$.

IMPURETÉS



A. acide glyoxylique,

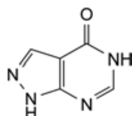


B. carbamide (urée).

01/2008:0576
corrigé 6.8

ALLOPURINOL

Allopurinolum



$C_5H_4N_4O$ M_r 136,1
[315-30-0]

DÉFINITION

1,5-Dihydro-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-one.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. L'allopurinol se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

   Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'allopurinol dans 1 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L.

   Région spectrale : 220-350 nm.

   Maximum d'absorption : à 250 nm.

   Minimum d'absorption : à 231 nm.

   Rapport des absorbances : A_{231}/A_{250} = 0,52 à 0,62.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Comparaison : allopurinol SCR.

C. Dissolvez 0,3 g d'allopurinol dans 2,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et ajoutez 50 mL d'*eau R*. Ajoutez lentement et en agitant 5 mL de *solution de nitrate d'argent R1* ; il se forme un précipité blanc qui ne se dissout pas après addition de 5 mL d'*ammoniaque R*.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

   Solution à examiner. Dissolvez 20 mg d'allopurinol dans de l'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

   Solution témoin. Dissolvez 20 mg d'*allopurinol SCR* dans de l'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

   Plaque : plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.

   Phase mobile : éthanol anhydre R, chlorure de méthylène R (40:60 *V/V*).

   Dépôt : 10 µL.

   Développement : sur les 2/3 de la plaque.

   Séchage : à l'air.

   Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez des solutions récemment préparées. Conservez-les et injectez-les à 8 °C à l'aide d'un auto-échantillonneur réfrigérant.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 25,0 mg d'allopurinol dans 2,5 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L et complétez immédiatement à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Dissolvez 20,0 mg d'allopurinol dans 5,0 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L et complétez immédiatement à 250,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté A d'allopurinol SCR*, 5 mg d'*impureté B d'allopurinol SCR* et 5,0 mg d'*impureté C d'allopurinol SCR* dans 5,0 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L et complétez immédiatement à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 20,0 mg d'*allopurinol SCR* dans 5,0 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L et complétez immédiatement à 250,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : solution de *phosphate monopotassique R* à 1,25 g/L.

Débit : 1,4 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'allopurinol.

Ordre d'élution : impureté A, impureté B, impureté C, allopurinol.

Temps de rétention : allopurinol = environ 10 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,1 entre les pics dus aux impuretés B et C.

Limites :

- *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- *impureté C* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- *somme des impuretés autres que A, B et C* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Impuretés D et E. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez des solutions récemment préparées. Conservez-les et injectez-les à 8 °C à l'aide d'un auto-échantillonneur réfrigéré.*

Solution A : solution de *phosphate monopotassique R* à 1,25 g/L.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg d'allopurinol dans 5,0 mL de solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L et complétez immédiatement à 100,0 mL avec la solution A.

Solution témoin. Dissolvez 5,0 mg d'*impureté D d'allopurinol SCR* et 5,0 mg d'*impureté E d'allopurinol SCR* dans 5,0 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L et complétez immédiatement à 100,0 mL avec la solution A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,05 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm).

Phase mobile : *méthanol R,* solution de *phosphate monopotassique R* à 1,25 g/L (10:90 *V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'impureté E.

Temps de rétention : impureté D = environ 3,6 min ; impureté E = environ 4,5 min.

Conformité du système : solution témoin :

- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés D et E.

Limites :

- *impureté D* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent),
- *impureté E* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent).

Impureté F. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Dans les conditions suivantes, l'hydrazine présente dans l'échantillon réagit avec le benzaldéhyde pour donner la benzaldéhyde-azine.

Mélange de solvants. Mélangez des volumes égaux de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de *méthanol R*.

Solution A. Dissolvez 2,0 g de *benzaldéhyde R* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Préparez extemporanément.

Solution à examiner. Dissolvez 250,0 mg d'allopurinol dans 5 mL de mélange de solvants. Ajoutez 4 mL de solution A, mélangez et laissez reposer pendant 2,5 h à température ambiante. Ajoutez 5,0 mL d'*hexane R* et agitez pendant 1 min. Laissez les phases se séparer et utilisez la phase supérieure.

Solution témoin. Dissolvez 10,0 mg de *sulfate d'hydrazine R* dans le mélange de solvants en traitant aux ultrasons pendant environ 2 min et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants. A 5,0 mL de la solution obtenue, ajoutez 4 mL de solution A, mélangez et laissez reposer pendant 2,5 h à température ambiante. Ajoutez 5,0 mL d'*hexane R* et agitez pendant 1 min. Laissez les phases se séparer et utilisez la phase supérieure.

Solution à blanc. A 5 mL de mélange de solvants, ajoutez 4 mL de solution A, mélangez et laissez reposer pendant 2,5 h à température ambiante. Ajoutez 5,0 mL d'*hexane R* et agitez pendant 1 min. Laissez les phases se séparer et utilisez la phase supérieure.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice cyanosilylé pour chromatographie R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm,
- *température* : 30 °C.

Phase mobile : *2-propanol R, hexane R* (5:95 *V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 310 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport au benzaldéhyde (temps de rétention = environ 2,8 min) : benzaldéhyde-azine = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin :

- *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus à la benzaldéhyde-azine et au benzaldéhyde,
- *rapport signal/bruit* : au minimum 20 pour le pic dû à la benzaldéhyde-azine.

Limite :

- *impureté F* : la surface du pic dû à la benzaldéhyde-azine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner n'est pas supérieure à la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (10 ppm de sulfate d'hydrazine équivalant à 2,5 ppm d'hydrazine).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'allopurinol satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'allopurinol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'allopurinol.

DOSAGE

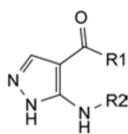
Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_5H_4N_4O$ à partir de la teneur déclarée de l'*allopurinol SCR*.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

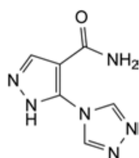


A. R1 = NH_2, R2 = H : 5-amino-1*H*-pyrazole-4-carboxamide,

B. R1 = NH_2, R2 = CHO : 5-(formylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide,

D. R1 = O-C_2H_5, R2 = H : 5-amino-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle,

E. R1 = O-C_2H_5, R2 = CHO : 5-(formylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle,



C. 5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide,

F. H_2N-NH_2 : diazane (hydrazine).

01/2009:2010
corrigé 7.0

ALMAGATE

Almagatum

$Al_2Mg_6C_2O_{20}H_{14},4H_2O$ M_r 630

[66827-12-1]

DÉFINITION

Hydroxycarbonate d'aluminium et de magnésium, hydraté.

Teneur :

– aluminium : 15,0 pour cent à 17,0 pour cent (calculé en Al_2O_3),
– magnésium : 36,0 pour cent à 40,0 pour cent (calculé en MgO),
– acide carbonique : 12,5 pour cent à 14,5 pour cent (calculé en CO_2).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline fine, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène. L'almagate se dissout avec effervescence et réchauffement dans les solutions diluées d'acides minéraux.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence de l'almagate de la Ph. Eur.*

B. Dissolvez 0,15 g d'almagate dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 20 mL avec le même acide. 2 mL de la solution donnent la réaction de l'aluminium (*2.3.1*).

C. 2 mL de la solution préparée sous Identification B donnent la réaction du magnésium (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 9,1 à 9,7.

Dispersez 4,0 g d'almagate dans 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Agitez pendant 2 min et filtrez.

Pouvoir neutralisant. *Effectuez les opérations suivantes à 37 °C*. Dispersez 0,5 g d'almagate dans 100 mL d'*eau R*. Chauffez et ajoutez 100,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* chauffé au préalable ; agitez la solution sans interruption. Le pH (*2.2.3*) de la solution entre 5 min et 20 min n'est pas inférieur à 3,0 et n'est pas supérieur à 4,5. Ajoutez 10,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,5 M* chauffé au préalable. Agitez sans interruption pendant 1 h puis titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à pH 3,5 ; la quantité d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisée est au maximum de 20,0 mL.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,1 pour cent.

Dissolvez 0,33 g d'almagate dans 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. 15 mL de la solution satisfont à l'essai limite des chlorures. Préparez simultanément le témoin comme suit : prélevez 0,7 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 5 mL avec de l'*eau R* puis ajoutez 10 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,4 pour cent.

Dissolvez 0,25 g d'almagate dans 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R*. 15 mL de la solution satisfont à l'essai limite des sulfates. Préparez simultanément le témoin en ajoutant 0,8 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* à 15 mL de *solution à 10 ppm de sulfate (SO_4) R*.

Sodium : au maximum 150 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,25 g d'almagate dans 50 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 103 g/L.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 103 g/L.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g d'almagate dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 20,0 mL avec le même acide. 12 mL de la solution satisfont à l'essai limite A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la calcination : 43,0 pour cent à 49,0 pour cent, déterminé par chauffage à 900 ± 50 °C sur 1,000 g d'almagate.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de *Pseudomonas aeruginosa* (*2.6.13*).

DOSAGE

Aluminium. Dissolvez 1,000 g d'almagate dans 5 mL d'*acide chlorhydrique R*, chauffez si nécessaire. Laissez refroidir à température ambiante et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R* (solution A). Introduisez 10,0 mL de solution A dans une fiole conique de 250 mL, ajoutez 25,0 mL d'*édétate de sodium 0,05 M*, 20 mL de *solution tampon pH 3,5 R*, 40 mL d'*éthanol R* et 2 mL d'une solution récemment préparée de *dithizone R* à 0,25 g/L dans l'*éthanol R*. Titrez l'excès d'édétate de sodium par le *sulfate de zinc 0,05 M* jusqu'à virage du violet-vert au rose.

1 mL d'*édétate de sodium 0,05 M* correspond à 2,549 mg de Al_2O_3.

Magnésium. Introduisez 10,0 mL de solution A, préparée lors du dosage de l'aluminium, dans une fiole conique de 500 mL, ajoutez 200 mL d'*eau R*, 20 mL de *triéthanolamine R* en agitant, 10 mL de *solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,0 R* et 50 mg de *mélange composé au mordant noir 11 R*. Titrez par l'*édétate de sodium 0,05 M* jusqu'à virage du violet au bleu franc.

1 mL d'*édétate de sodium 0,05 M* correspond à 2,015 mg de MgO.

Acide carbonique : 12,5 pour cent à 14,5 pour cent.

Echantillon à examiner. Introduisez 7,00 mg d'almagate dans une capsule d'étain. Scellez la capsule.

Echantillon témoin. Introduisez 7,00 mg d'*almagate SCR* dans une capsule d'étain. Scellez la capsule.

Introduisez séparément l'échantillon à examiner et l'échantillon témoin dans une chambre de combustion d'un analyseur CHN purgée avec de l'*hélium pour chromatographie R* et maintenue à une température de 1020 °C. Simultanément introduisez de l'*oxygène R* à une pression de 40 kPa et à un débit de 20 mL/min et laissez jusqu'à combustion complète. Faites passer les gaz de combustion à travers un réacteur de réduction et séparez les gaz formés par chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Colonne :

– *dimensions* : l = 2 m, Ø = 4 mm,

– *phase stationnaire* : *copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R1*.

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 100 mL/min.

Température :

– *colonne* : 65 °C,

– *détecteur* : 190 °C.

Détection : conductivité thermique.

Enregistrement : 16 min.

Conformité du système :

– le pourcentage de carbone moyen de 5 échantillons témoins ne doit pas s'écarter de plus de 0,2 pour cent de la valeur attribuée à la SCR. La différence entre la valeur la plus faible et la plus élevée, en pourcentage de carbone, doit être inférieure à 0,2 pour cent.

Calculez la teneur pour cent en acide carbonique de l'échantillon à examiner en appliquant la formule suivante :

$$C \times K \times \frac{A}{m}$$

C = teneur pour cent en acide carbonique dans l'échantillon témoin,

K = valeur moyenne pour les 5 échantillons témoins du rapport de la masse en milligrammes à la surface du pic dû à l'acide carbonique,

A = surface du pic dû à l'acide carbonique dans le chromatogramme obtenu avec l'échantillon à examiner,

m = masse de l'échantillon, en milligrammes.

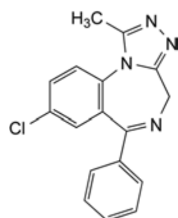
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:1065
corrigé 6.0

ALPRAZOLAM

Alprazolamum



$C_{17}H_{13}ClN_4$ M_r 308,8

[28981-97-7]

DÉFINITION

8-Chloro-1-méthyl-6-phényl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]-benzodiazépine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

L'alprazolam présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Dissolvez l'alprazolam dans la quantité minimale d'*acétate d'éthyle R*, puis évaporez à siccité au bain-marie. Mélangez soigneusement 5,0 mg d'alprazolam et 5,0 mg d'*alprazolam SCR*. Le point de fusion (*2.2.14*) du mélange ne s'écarte pas de plus de 2 degrés du point de fusion de l'alprazolam.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *alprazolam SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*acétate d'éthyle R*, évaporez à siccité au bain-marie et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'alprazolam dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*alprazolam SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*alprazolam SCR* et 10 mg de *midazolam SCR* dans du *méthanol R*, puis complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice* GF_{254} *pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, méthanol R, acétate d'éthyle R* (2:15:20:80 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon. Dissolvez 7,7 g d'*acétate d'ammonium R* dans 1000 mL d'*eau R* et ajustez à pH 4,2 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'alprazolam dans du *diméthylformamide R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'*alprazolam SCR* et 2 mg de *triazolam SCR* dans du *diméthylformamide R*, puis complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *diméthylformamide R*. Prélevez 0,5 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *diméthylformamide R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice phénylsilylé pour chromatographie R1* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution tampon, *méthanol R* (44:56 *V/V*),
– *phase mobile B* : solution tampon, *méthanol R* (5:95 *V/V*),
– *température* : 40 °C,

Temps (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	98	2
15 - 35	98 → 1	2 → 99
35 - 40	1	99

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL ; injectez du *diméthylformamide R* comme blanc.

Temps de rétention : triazolam = environ 9 min ; alprazolam = environ 10 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus au triazolam et à l'alprazolam.

Limites :

– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'alprazolam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'alprazolam.

DOSAGE

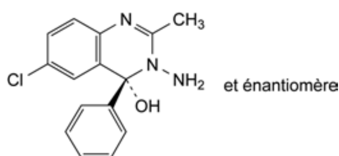
Dissolvez 0,140 g d'alprazolam dans 50 mL d'un mélange de 2 volumes d'*anhydride acétique R* et de 3 volumes d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Titrez jusqu'au 2nd point d'inflexion.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 15,44 mg de $C_{17}H_{13}ClN_4$.

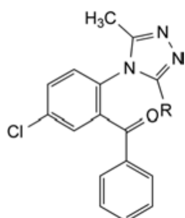
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



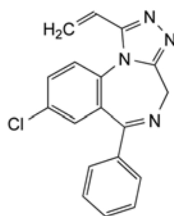
A. (4*RS*)-3-amino-6-chloro-2-méthyl-4-phényl-3,4-dihydroquinazolin-4-ol,



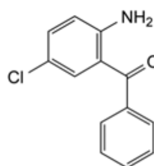
B. R = CH_2OH : [5-chloro-2-[3-(hydroxyméthyl)-5-méthyl-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl]phényl]phénylméthanone,

C. R = H : [5-chloro-2-[3-méthyl-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl]-phényl]phénylméthanone,

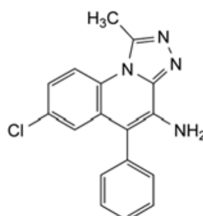
F. R = CH_2Cl : [5-chloro-2-[3-(chlorométhyl)-5-méthyl-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl]phényl]phénylméthanone,



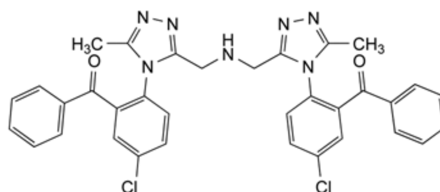
D. 8-chloro-1-éthényl-6-phényl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazépine,



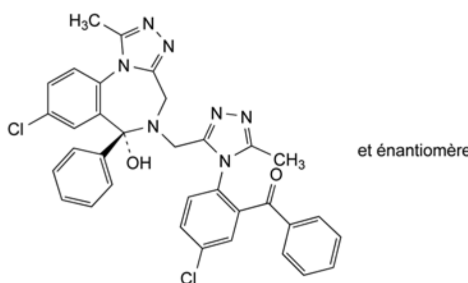
E. (2-amino-5-chlorophényl)phénylméthanone,



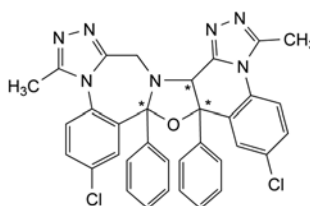
G. 7-chloro-1-méthyl-5-phényl[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinoléin-4-amine,



H. bis[[4-(2-benzoyl-4-chlorophényl)-5-méthyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl]méthyl]amine,



I. [5-chloro-2-[3-[[(6*RS*)-8-chloro-6-hydroxy-1-méthyl-6-phényl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazépin-5(6*H*)-yl]méthyl]-5-méthyl-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl]phényl]phénylméthanone,

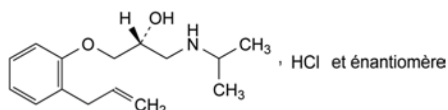


J. 2,17-dichloro-6,13-diméthyl-18b,19a-diphényl-8b,19a-dihydro-10*H*,18b*H*-[1,2,4]triazolo[4‴,3‴:1″,2″]-quinolo[3″,4″:4′,5′]oxazolo[3′,2′-*d*]-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]-[1,4]benzodiazépine.

04/2010:0876

ALPRÉNOLOL (CHLORHYDRATE D')

Alprenololi hydrochloridum



$C_{15}H_{24}ClNO_2$ M_r 285,8
[13707-88-5]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (2*RS*)-1-[(1-méthyléthyl)amino]-3-[2-(prop-2-ényl)phénoxy]propan-2-ol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 108 °C à 112 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate d'alprénolol SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'impureté D.

Détection : examinez à la lumière du jour, après exposition aux vapeurs d'iode pendant 30 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Le chlorhydrate d'alprénolol donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate d'alprénolol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_9 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,2 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ; la solution est rouge. Ajoutez 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ; la solution est jaune.

Impureté C : au maximum 0,1 pour cent.

Dissolvez 0,25 g de chlorhydrate d'alprénolol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25 mL avec le même solvant. L'absorbance (*2.2.25*) mesurée à 297 nm est au maximum de 0,20.

Impureté D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,50 g de chlorhydrate d'alprénolol dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate d'alprénolol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate d'alprénolol SCR* et 10 mg de *chlorhydrate d'oxprénolol SCR* dans du *méthanol R*, puis complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 50 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : placez 2 vases à précipiter contenant chacun 30 mL d'*ammoniaque R* au fond de la cuve contenant un mélange de 5 volumes de *méthanol R* et de 95 volumes d'*acétate d'éthyle R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm dans une cuve saturée pendant au moins 1 h.

Séchage : à 100 °C pendant 15 min.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode pendant maximum 6 h.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Limite : solution à examiner (a) :

– *impureté D* : s'il apparaît une tache dont le R_F est supérieur à celui de la tache principale, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate d'alprénolol dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 4,0 mg de *chlorhydrate d'alprénolol SCR* et 0,8 mg de *4-isopropylphénol R* dans la phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 4,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 0,656 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans 150 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 500 mL avec un tampon phosphate pH 2,8 préparé comme suit : mélangez 1,78 g d'*acide phosphorique R* et 15,6 g de *phosphate monosodique R*, puis complétez à 2000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 1 h.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'alprénolol.

Temps de rétention : alprénolol = environ 11 min ; 4-isopropylphénol = environ 18 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus à l'alprénolol et au 4-isopropylphénol ; si nécessaire, ajustez la concentration en octanesulfonate de sodium et/ou en acétonitrile dans la phase mobile (augmentez la concentration en octanesulfonate de sodium pour accroître le temps de rétention de l'alprénolol et augmentez la concentration en acétonitrile pour diminuer le temps de rétention des 2 substances).

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,04 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate d'alprénolol dans 20 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 2,7 kPa, sur 1,000 g de chlorhydrate d'alprénolol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'alprénolol.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de chlorhydrate d'alprénolol dans 25 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éthanol anhydre R* et d'*eau R*. Ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 28,58 mg de $C_{15}H_{24}ClNO_2$.

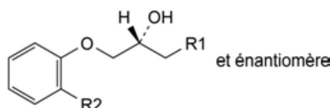
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

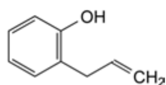
Impuretés spécifiées : C, D.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B.*

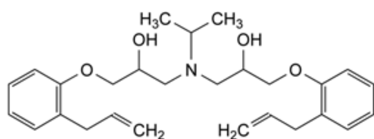


A. R1 = OH, R2 = CH_2-CH=CH_2 : (2*RS*)-3-[2-(prop-2-ényl)phénoxy]propan-1,2-diol,

C. R1 = NH-CH(CH_3)$_2$, R2 = CH=CH-CH_3 : (2*RS*)-1-[(1-méthyléthyl)amino]-3-[2-(prop-1-ényl)phénoxy]propan-2-ol,



B. 2-(prop-2-ényl)phénol,

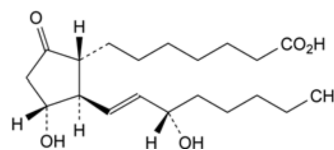


D. 1,1′-[(1-méthyléthyl)imino]bis[3-[2-(prop-2-ényl)phénoxy]propan-2-ol].

01/2008:1488

ALPROSTADIL

Alprostadilum



$C_{20}H_{34}O_5$ M_r 354,5
[745-65-3]

DÉFINITION

Acide 7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]heptanoïque.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche à légèrement jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'acétate d'éthyle.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 60 à – 70 (substance anhydre).

Immédiatement avant l'emploi,dissolvez 50 mg d'alprostadil dans de l'*alcool R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*)

Préparation : pastilles.

Comparaison : *alprostadil SCR.*

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions approximatifs au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg d'alprostadil dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R*, et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 100 µL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 1,0 mg d'*impureté C de dinoprostone SCR* (impureté H d'alprostadil) et 1,0 mg d'*alprostadil SCR* dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R*, et complétez à 20,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (c). Pour la préparation *in situ* des produits de dégradation (impureté A et impureté B), dissolvez 1 mg d'alprostadil dans 100 µL d'*hydroxyde de sodium 1 M* (la solution se colore en rouge-brun), laissez reposer 3 min et ajoutez 100 µL d'*acide phosphorique 1 M* (solution opalescente blanc-jaune) ; complétez à 5,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R*.

Système A

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (4 µm) présentant un diamètre de pores de 6 nm,
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A*. Dissolvez 3,9 g de *phosphate monosodique R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Ajustez à pH 2,5 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 2,9 g/L (environ 600 mL). A 740 mL de solution tampon, ajoutez 260 mL d'*acétonitrile R1*,
– *phase mobile B*. Dissolvez 3,9 g de *phosphate monosodique R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Ajustez à pH 2,5 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 2,9 g/L (environ 600 mL). A 200 mL de solution tampon, ajoutez 800 mL d'*acétonitrile R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 75	100	0
75 - 76	100 → 0	0 → 100
76 - 86	0	100
86 - 87	0 → 100	100 → 0
87 - 102	100	0

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 200 nm.

Injection : un injecteur à boucle de 20 µL.

Conformité du système :

– *temps de rétention* : alprostadil = environ 63 min,
– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté H et à l'alprostadil dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Système B

Utilisez les mêmes conditions que pour le système A avec la phase mobile et le programme d'élution suivants :

– *phase mobile A*. Dissolvez 3,9 g de *phosphate monosodique R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Ajustez à pH 2,5 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 2,9 g/L (environ 600 mL). A 600 mL de solution tampon, ajoutez 400 mL d'*acétonitrile R1*,
– *phase mobile B*. Utilisez la phase mobile B décrite sous Système A.

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 50	100	0
50 - 51	100 → 0	0 → 100
51 - 61	0	100
61 - 62	0 → 100	100 → 0
62 - 72	100	0

Conformité du système :

– *rétention relative* par rapport à l'alprostadil (temps de rétention = environ 7 min) : impureté A = environ 2,4 ; impureté B = environ 2,6,
– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Faites l'essai en utilisant les systèmes A et B.

Limites :

– *facteurs de correction* : multipliez la surface des pics correspondants à l'aide des facteurs de correction indiqués dans le tableau 1488.-1 pour obtenir les surfaces corrigées,

Tableau 1488.-1

Impureté	Rétention relative (système A)	Rétention relative (système B)	Facteur de correction
impureté G	0,80	-	0,7
impureté F	0,88	-	0,8
impureté D	0,90	-	1,0
impureté H	0,96	-	0,7
impureté E	1,10	-	0,7
impureté C	-	1,36	1,9
impureté K	-	1,85	0,06
impureté A	-	2,32	0,7
impureté B	-	2,45	1,5
impureté I	-	4,00	1,0
impureté J	-	5,89	1,0

– *impureté A (surface corrigée)* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent),
– *impureté B (surface corrigée)* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté (surface corrigée)* : au maximum 1,8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,9 pour cent), et 1 seul au plus de ces pics présente une surface supérieure à celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent). Evaluez les impuretés dont la rétention relative est inférieure à 1,2 en utilisant le système A et les impuretés dont la rétention relative est supérieure à 1,2 en utilisant le système B,
– *total (surface corrigée)* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 50 mg d'alprostadil.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, système A. *Préparez les solutions à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg d'alprostadil dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R*, et complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 3,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 10,0 mg d'*alprostadil SCR* dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R*, et complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 3,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R*.

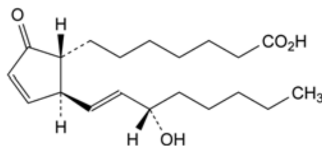
Injection : 20 µL.

Calculez la teneur pour cent en $C_{20}H_{34}O_5$.

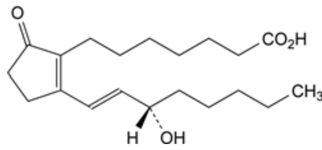
CONSERVATION

A une température de 2 °C à 8 °C.

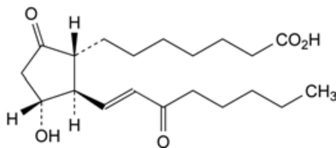
IMPURETÉS



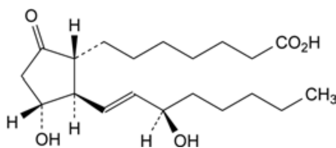
A. acide 7-[(1*R*,2*S*)-2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]-5-oxocyclopent-3-ényl]heptanoïque (prostaglandine A_1),



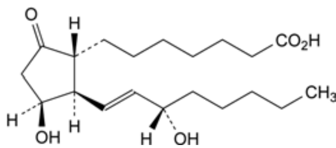
B. acide 7-[2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]-5-oxocyclopent-1-ényl]heptanoïque (prostaglandine B_1),



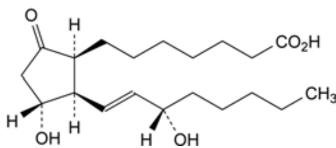
C. acide 7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(1*E*)-3-oxooct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]heptanoïque (15-oxoprostaglandine E_1),



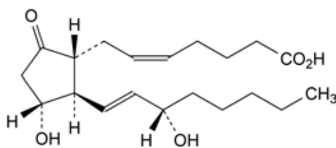
D. acide 7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(1*E*,3*R*)-3-hydroxyoct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]heptanoïque (15-épiprostaglandine E_1),



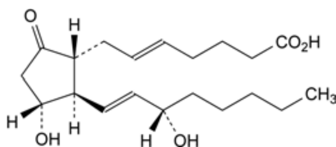
E. acide 7-[(1*R*,2*R*,3*S*)-3-hydroxy-2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]heptanoïque (11-épiprostaglandine E_1),



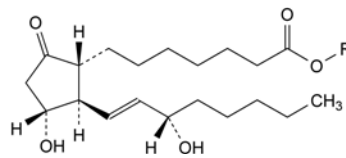
F. acide 7-[(1*S*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]heptanoïque (8-épiprostaglandine E_1),



G. acide (5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]hept-5-énoïque (dinoprostone),

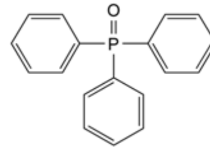


H. acide (5*E*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]hept-5-énoïque ((5*E*)-prostaglandine E_2),



I. R = CH_2-CH_3 : 7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]heptanoate d'éthyle (ester éthylique de la prostaglandine E_1),

J. R = $CH(CH_3)_2$: 7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]heptanoate de 1-méthyléthyle (ester isopropylique de la prostaglandine E_1),



K. triphénylphosphine oxyde.

01/2008:1170

ALTÉPLASE POUR SOLUTION INJECTABLE

Alteplasum ad iniectabile



DÉFINITION

L'altéplase pour solution injectable est une préparation stérile cryodesséchée d'altéplase, un activateur tissulaire du plasminogène (AP-t) préparé par la méthode dite de l'ADN recombinant. L'altéplase a une activité d'au minimum 500 000 UI par milligramme de protéine.

L'activateur tissulaire du plasminogène se lie aux caillots de fibrine et transforme le plasminogène en plasmine, entraînant ainsi la dégradation des caillots de fibrine ou autres caillots sanguins.

L'altéplase se compose de 527 acides aminés et sa masse moléculaire calculée est de 59 050 si l'on ne tient pas compte de la glycosylation en positions Asn 117, Asn 184 et Asn 448. La masse moléculaire relative totale est d'environ 65 000. La plasmine induit une scission de la liaison entre les acides aminés 275 et 276 et la formation d'une molécule à deux chaînes : la chaîne A et la chaîne B, qui sont reliées par un pont disulfure entre Cys 264 et Cys 395. Les deux formes (à chaîne unique et à deux chaînes) ont une activité fibrinolytique comparable *in vitro*.

PRODUCTION

L'altéplase est produite par la méthode dite de l'ADN recombinant, en culture cellulaire. La fermentation se déroule dans un milieu ne contenant pas de sérum.

Le procédé de purification employé assure une élimination efficace des impuretés potentielles telles qu'antibiotiques, ADN et des contaminants protéiques issus de la cellule hôte ou du milieu de culture, et des contaminants viraux potentiels.

Si l'altéplase est conservée sous forme de vrac, les conditions de conservation sont propres à assurer le maintien de son activité.

La production, la purification et l'homogénéité du produit font l'objet de contrôles effectués par diverses méthodes analytiques décrites ci-après au titre de contrôles de routine en cours de production.

Teneur en protéines. La teneur en protéines des solutions d'altéplase est déterminée par mesure de l'absorbance (*2.2.25*) des solutions à 280 nm et à 320 nm. L'absorbance est mesurée par rapport à celle du tampon de formulation. Si une dilution des échantillons d'altéplase est nécessaire, elle est réalisée avec le tampon de formulation. La concentration en altéplase est calculée en divisant la différence d'absorbance ($A_{280} - A_{320}$) par le coefficient d'absorption spécifique de l'altéplase, soit 1,9.

Activité. L'activité de l'altéplase est déterminée par un essai *in vitro* de lyse de caillot, comme décrit sous Dosage. L'activité spécifique de l'altéplase en vrac est d'environ 580 000 UI par milligramme d'altéplase.

Séquence *N*-terminale. Un séquençage de la partie amino-terminale est réalisé pour vérifier la séquence *N*-terminale et effectuer une détermination semi-quantitative des sites de clivage supplémentaires dans la molécule d'altéplase, par exemple aux positions AA 275-276 ou AA 27-28. La séquence *N*-terminale doit être conforme à celle de l'activateur tissulaire du plasminogène humain.

Focalisation isoélectrique. La régularité d'un lot à l'autre de la micro-hétérogénéité liée à la glycosylation de la molécule d'altéplase peut être démontrée par focalisation isoélectrique (FIE). Les gels FIE présentent un profil de bandes complexe, avec 10 bandes principales et plusieurs bandes secondaires dans l'intervalle de pH 6,5-8,5. La FIE est conduite dans des conditions de dénaturation pour bien séparer les variantes de l'altéplase possédant des charges différentes. La large distribution de charge observée est due à l'existence dans le produit d'une population de molécules présentant des différences quant à la structure fine de la glycosylation de type complexe à 2 ou 3 chaînes latérales, avec un degré de substitution différent par les acides sialiques. Le profil FIE des échantillons à examiner doit être conforme à celui de l'altéplase de référence.

Teneur en altéplase à chaîne unique. L'altéplase produite par des cellules CHO (d'ovaire de hamster chinois) dans un milieu ne contenant pas de sérum est principalement constituée d'altéplase à chaîne unique. Il est possible de séparer la forme à chaîne unique de la forme à deux chaînes par chromatographie liquide à perméation de gel, en opérant dans des conditions réductrices comme décrit sous Teneur en altéplase à chaîne unique (voir Essai). La teneur en altéplase à chaîne unique des échantillons d'altéplase en vrac doit être supérieure à 60 pour cent.

Cartographie tryptique. La structure primaire de la molécule d'altéplase est vérifiée par cartographie tryptique, comme décrit sous Identification B. La trypsine scinde la molécule d'altéplase, préalablement réduite et carboxyméthylée, en 50 peptides environ qui sont séparés par chromatographie liquide en phase inversée. Le chromatogramme obtenu est caractéristique (empreinte digitale). L'identité entre la carte tryptique d'un échantillon d'altéplase donné et le profil d'un étalon bien caractérisé constitue une confirmation indirecte de la séquence des acides aminés, car cette technique très sensible permet de détecter toute substitution, même unique, d'acides aminés dans les différents peptides. Il est en outre possible d'isoler dans la carte tryptique les pics complexes correspondant aux glycopeptides, et de procéder à une séparation secondaire soit par chromatographie liquide en phase inversée dans des conditions modifiées soit par électrophorèse capillaire. Cette séparation bidimensionnelle des variantes glycopeptidiques permet de vérifier la régularité d'un lot à l'autre de la micro-hétérogénéité de glycosylation.

La carte tryptique des échantillons d'altéplase examinés doit être conforme à celle de l'altéplase de référence.

Teneur en monomère. La teneur en monomère de l'altéplase est mesurée par chromatographie liquide à perméation de gel dans des conditions non réductrices, comme décrit sous Teneur en monomère (voir Essai). La teneur en monomère des échantillons d'altéplase en vrac doit être supérieure à 95 pour cent.

Teneur en altéplase de type I et de type II. Les cellules CHO produisent deux variantes de glycosylation de l'altéplase. La variante de type I possède un site de glycosylation de type polymannose en position Asn 117 et deux sites de glycosylation de type complexe en positions Asn 184 et Asn 448, respectivement. La variante de type II n'est glycosylée qu'en positions Asn 117 et Asn 448.

Le rapport altéplase type I/altéplase type II est constant et les teneurs en altéplase de type I et de type II sont respectivement comprises entre 45 et 65 pour cent et entre 35 et 55 pour cent. La teneur en altéplase de type I et de type II peut être déterminée par balayage densitométrique d'un gel SDS-PAGE (électrophorèse en gel de polyacrylamide en présence de dodécylsulfate de sodium). Les échantillons d'altéplase, préalablement traités à la plasmine puis réduits et carboxyméthylés avant d'être déposés sur le gel, se séparent en trois bandes : chaîne A de l'altéplase type I (AA 1-275), chaîne A de l'altéplase type II (AA 1-275) et chaîne B de l'altéplase (AA 276-527). Le rapport altéplase type I/altéplase type II est déterminé au moyen d'une courbe d'étalonnage obtenue par balayage densitométrique de mélanges bien définis d'étalons d'altéplase de type I et II.

SDS-PAGE. La méthode SDS-PAGE (avec coloration par l'argent) est utilisée pour démontrer la pureté de l'altéplase en vrac et l'intégrité de la molécule d'altéplase. Les gels SDS-PAGE obtenus pour les échantillons d'altéplase en vrac ne doivent pas présenter de bandes correspondant à des protéines étrangères (non observées dans la substance de référence) ou à des produits de dégradation, pour une quantité déposée de 2,5 μg de protéine altéplase par piste et un seuil de détection de 5 ng par bande protéique (sérum-albumine bovine).

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 1 UI par milligramme d'altéplase.

Acides sialiques. Dialysez des échantillons et de l'altéplase de référence dans une solution tampon (8,9 g/L de *chlorure de sodium R*, 4,1 g/L d'*acétate de sodium R*, pH 5,5). Utilisez une membrane dont la limite de perméabilité pour les protéines globulaires correspond à une masse moléculaire relative de 10 000. Après dialyse, déterminez la teneur en protéines. A 1 mL de solution protéique, ajoutez 5 μL de solution de *chlorure de calcium R* à 19,98 pour cent *m/m*. Ajoutez ensuite 10 milliunités de neuramidase par milligramme de protéine. Placez cette solution en incubation à 37 °C pendant environ 17 h.

Préparez des solutions d'étalonnage de concentration allant de 1,56 mg/mL à 25,0 mg/mL, par dilution d'une solution mère de référence d'*acide N-acétylneuraminique R* à 50 mg/mL. Dans des tubes à réaction distincts, introduisez en double à la pipette 0,2 mL d'échantillon, 0,2 mL de solution de protéine de référence et 0,2 mL des solutions d'étalonnage. Ajoutez dans chaque tube 0,25 mL de réactif au periodate (solution de *periodate de sodium R* à 5,4 g/L dans une solution d'*acide sulfurique R* à 1,25 pour cent *V/V*), mélangez et mettez à incuber pendant 30 min à 37 °C. Ajoutez 0,2 mL de réactif à l'arsénite (solution d'*arsénite de sodium R* à 20 g/L dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1,55 pour cent *V/V*) et mélangez.

Une coloration brun-jaune se développe, puis disparaît. Ajoutez 2,0 mL d'une solution d'*acide thiobarbiturique R* à 28,9 g/L et mélangez. Fermez les tubes, chauffez-les dans de l'eau bouillante pendant 7,5 min, puis refroidissez-les dans un bain de glace pendant 5 min. Ajoutez 2,0 mL d'un mélange de *butanol R* et d'*acide chlorhydrique R* (95:5) et mélangez. Centrifugez à 3000 tr/min pendant 3 min, puis mesurez l'absorbance de la phase butanol/HCl à 552 nm dans les 30 min qui suivent, par rapport à un blanc butanol/HCl. Effectuez une analyse de régression linéaire pour l'étalon d'acide *N*-acétylneuraminique. A partir de la courbe d'étalonnage, calculez la concentration molaire d'acide *N*-acétylneuraminique dans les échantillons et dans l'altéplase de référence. La teneur en acides sialiques des échantillons à examiner doit être comprise entre 70 et 130 pour cent de celle de l'altéplase de référence, qui est d'environ 3 moles d'acides sialiques par mole d'altéplase.

Sucres neutres. Diluez les échantillons d'altéplase et l'altéplase de référence dans une solution tampon (34,8 g/L d'*arginine R* et 0,1 g/L de *polysorbate 80 R*, ajusté à pH 7,4 avec de l'*acide phosphorique R*) de façon à obtenir une concentration en protéine de 50 µg/mL. Pour établir une courbe d'étalonnage, préparez une série de solutions de mannose dans le même tampon de dosage, aux concentrations suivantes : 20, 30, 40, 50 et 60 µg/mL. Dans des tubes à réaction distincts, introduisez en double à la pipette 2 mL des échantillons d'altéplase, 2 mL d'altéplase de référence et 2 mL de chaque solution d'étalonnage. Ajoutez dans chaque tube 50 µL de *phénol R*, puis 5 mL d'*acide sulfurique R*. Mettez le mélange à incuber pendant 30 min à température ambiante, puis mesurez l'absorbance à 492 nm pour chaque tube. Déterminez la teneur en sucres neutres à partir de la courbe d'étalonnage établie avec le mannose. Exprimez cette teneur en moles de sucres neutres par mole d'altéplase, en tenant compte du facteur de dilution des échantillons d'altéplase et de l'altéplase de référence et en prenant respectivement comme valeurs de la masse moléculaire relative 180,2 pour le mannose et 59 050 pour la partie protéique de l'altéplase. La teneur en sucres neutres des échantillons d'altéplase doit être comprise entre 70 et 130 pour cent de celle de l'altéplase de référence, qui est d'environ 12 moles de sucres neutres par mole d'altéplase.

CARACTÈRES

Poudre ou masse solide friable, blanche ou légèrement jaune.

Reconstituez la préparation comme indiqué sur l'étiquette avant d'effectuer l'identification, les essais (sauf pour les essais de solubilité et de teneur en eau), et le titrage d'activité.

IDENTIFICATION

A. Le dosage sert également à identifier la préparation.

B. Cartographie tryptique. Opérez par chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner dans de l'*eau R* de façon à obtenir une solution contenant environ 1 mg/mL d'altéplase. Dialysez environ 2,5 mL de la solution, pendant 12 h au moins, dans une solution contenant 480 g/L d'*urée R*, 44 g/L de *tris(hydroxyméthyl)aminométhane R* et 1,5 g/L d'*édétate disodique R*, dont le pH est ajusté à 8,6. Utilisez une membrane dont la limite de perméabilité pour les protéines globulaires correspond à une masse moléculaire relative de 10 000. Mesurez le volume de la solution, transvasez-la dans un tube à essai propre et ajoutez par millilitre de solution 10 µL d'une solution de *dithiothréitol R* à 156 g/L. Laissez reposer pendant 4 h, refroidissez en bain d'eau glacée et ajoutez par millilitre de solution 25 µL d'une solution récemment préparée d'*acide iodoacétique R* à 190 g/L. Laissez reposer à l'obscurité pendant 30 min. Ajoutez par millilitre de solution 50 µL de solution de dithiothréitol pour arrêter la réaction. Dialysez pendant 24 h dans une solution de *bicarbonate d'ammonium R* à 8 g/L. Ajoutez une partie de *trypsine pour cartographie peptidique R* pour 100 parties de protéine et laissez reposer pendant 6 h à 8 h. Répétez l'addition de trypsine et laissez reposer jusqu'à un total de 24 h.

Solution témoin. Préparez la solution témoin selon les indications données pour la solution à examiner en utilisant un étalon de référence approprié à la place de la préparation à examiner.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

– une colonne d'une longueur de 0,1 m et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm à 10 µm),

  Phase mobile A. Une solution de *phosphate monosodique R* à 8 g/L, ajustée à pH 2,85 avec de l'*acide phosphorique R*, filtrée et dégazée,

  Phase mobile B. Une solution d'*acétonitrile R* à 75 pour cent *V/V* dans la phase mobile A,

– comme détecteur, un spectrophotomètre à ultraviolet réglé à 210 nm.

Equilibrez le système avec la phase mobile A avec un débit de 1 mL/min. Après injection de la solution, augmentez la proportion de phase mobile B à raison de 0,44 pour cent par minute, jusqu'à ce que le rapport phase mobile A/phase mobile B soit de 60/40. Augmentez alors la proportion de phase mobile B à raison de 1,33 pour cent par minute jusqu'à ce que le rapport phase mobile A/phase mobile B soit de 20/80. Poursuivez l'élution avec ce mélange pendant encore 10 min. Enregistrez le chromatogramme de la solution témoin. L'essai n'est valable que si la résolution entre les pics 6 (peptide 268-275) et 7 (peptide 1-7) n'est pas inférieure à 1,5, et les valeurs $b_{0,5a}$ et $b_{0,5b}$ ne sont pas supérieures à 0,4 min. Injectez environ 100 µL de solution à examiner et enregistrez le chromatogramme. Vérifiez l'identité des pics par comparaison avec le chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Aucun pic ou épaulement supplémentaire significatif n'est observé, un pic ou épaulement significatif étant défini comme un pic ou épaulement présentant une surface égale ou supérieure à 5 pour cent de celle du pic 19 (peptide 278-296). Aucun pic significatif n'est absent. Un chromatogramme type permet d'identifier les pics cités ci-dessus (figure 1170.-1).

ESSAI

Aspect de la solution. La préparation reconstituée est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la préparation à examiner est de 7,1 à 7,5.

Solubilité. Ajoutez le volume de liquide indiqué sur l'étiquette. La préparation se dissout complètement en 2 min à 20-25 °C.

Teneur en protéines. Préparez une solution de la préparation à examiner ayant une concentration exactement connue d'environ 1 g/L. Prélevez un volume exactement connu de la solution et, à l'aide d'une solution d'*arginine R* à 34,8 g/L ajustée à pH 7,3 avec de l'*acide phosphorique R*, diluez-la de façon à obtenir une lecture d'absorbance au maximum à environ 280 nm qui se situe entre 0,5 et 1,0 (*solution à examiner*). Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution au maximum à environ 280 nm et à 320 nm, en utilisant la solution d'arginine comme liquide de compensation. Calculez la teneur en protéines dans la prise d'essai à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{V\,(A_{280} - A_{320})}{1,9}$$

où V représente le volume de la solution d'arginine nécessaire pour préparer la solution à examiner, et A_{280} et A_{320} représentent les absorbances mesurées au maximum à environ 280 nm et à 320 nm, respectivement.

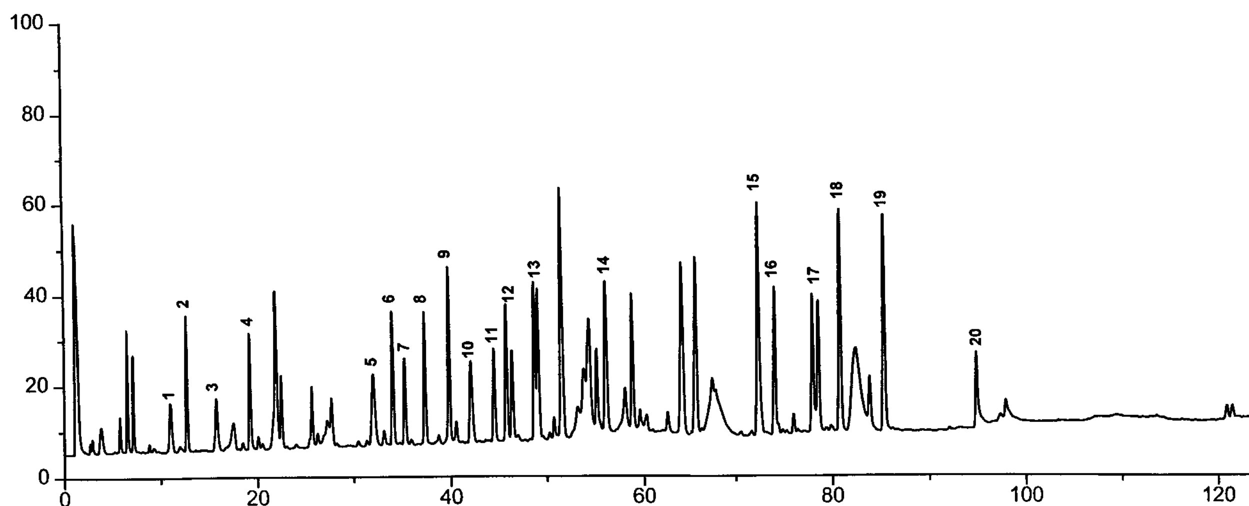


Figure 1170.-1. – *Chromatogramme type obtenu par cartographie tryptique de l'altéplase*

Teneur en altéplase à chaîne unique. Opérez par chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez la préparation à examiner dans de l'*eau R* de façon à obtenir une solution contenant environ 1 mg d'altéplase par millilitre. Placez environ 1 mL de la solution dans un tube, ajoutez 3 mL d'une solution de *dithiothréitol R* à 3 g/L dans la phase mobile, fermez le tube avec une capsule et chauffez à environ 80 °C pendant 3 min à 5 min.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

– une colonne, d'une longueur de 0,6 m et d'un diamètre intérieur de 7,5 mm, remplie d'un gel hydrophile sur support de silice, contenant des particules sphériques de 10 µm à 13 µm de diamètre, approprié à la chromatographie d'exclusion,
– comme phase mobile, à un débit de 0,5 mL/min, une solution contenant 30 g/L de *phosphate monosodique R* et 1 g/L de *dodécylsulfate de sodium R*, ajustée à pH 6,8 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*,
– comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 214 nm.

Injectez environ 50 µL de solution à examiner et enregistrez le chromatogramme. Le chromatogramme présente deux pics principaux correspondant respectivement à l'altéplase à chaîne unique et l'altéplase à double chaîne. Calculez la teneur relative en altéplase à chaîne unique à partir de la surface des pics.

L'essai n'est valable que si le nombre des plateaux théoriques, calculé sur la base du pic de l'altéplase à chaîne unique, n'est pas inférieur à 1000.

La teneur en altéplase à chaîne unique n'est pas inférieure à 60 pour cent de la teneur totale en substances apparentées obtenue.

Teneur en monomère. Opérez par chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Reconstituez la préparation à examiner de façon à obtenir une solution contenant environ 1 mg d'altéplase par millilitre.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

– une colonne, d'une longueur de 0,6 m et d'un diamètre intérieur de 7,5 mm, remplie d'un gel hydrophile sur support de silice, contenant des particules sphériques de 10 µm à 13 µm de diamètre, approprié à la chromatographie d'exclusion,
– comme phase mobile, à un débit de 0,5 mL/min, une solution contenant 30 g/L de *phosphate monosodique R* et 1 g/L de *dodécylsulfate de sodium R*, ajustée à pH 6,8 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*,
– comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 214 nm.

Injectez la solution à examiner et enregistrez le chromatogramme. L'essai n'est valable que si le nombre de plateaux théoriques calculés pour le pic de l'altéplase monomère n'est pas inférieur à 1000. Mesurez la réponse de tous les pics correspondant à des espèces d'altéplase de masse moléculaire différente. Calculez la teneur relative en monomère à partir de la surface de ces pics. La teneur en monomère de la préparation à examiner n'est pas inférieure à 95 pour cent.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage, la teneur en eau n'est pas supérieure à 4,0 pour cent.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 1 UI par milligramme de protéine.

Stérilité (*2.6.1*). La préparation à examiner satisfait à l'essai de stérilité.

TITRAGE

L'activité de l'altéplase est déterminée par comparaison de sa capacité à activer la transformation du plasminogène en plasmine avec la même capacité d'un étalon de référence étalonnée en Unités Internationales. La formation de plasmine est mesurée par détermination du temps de lyse d'un caillot de fibrine dans des conditions données.

L'Unité Internationale est l'activité d'une quantité donnée de l'étalon international d'altéplase. La correspondance en Unités Internationales de l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Solution tampon de dissolution. Une solution contenant 1,38 g/L de *phosphate monodosique monohydraté R*, 7,10 g/L de *phosphate disodique anhydre R*, 0,20 g/L d'*azide de sodium R* et 0,10 g/L de *polysorbate 80 R*.

Solution de thrombine humaine. Une solution de *thrombine humaine R* contenant 33 UI/mL dans la solution tampon de dissolution.

Solution de fibrinogène humain. Une solution de *fibrinogène R* à 2 g/L dans la solution tampon de dissolution.

Solution de plasminogène humain. Une solution de *plasminogène humain R* à 1 g/L dans la solution tampon de dissolution.

Solutions à examiner. A partir d'une solution de la préparation à examiner à 1 g/L, préparez à l'aide de la solution tampon de dissolution une série de dilutions, par exemple aux 1/5000, 1/10 000 et 1/20 000.

Solutions de référence. A partir d'une solution d'un étalon de référence approprié ayant une concentration exactement connue d'environ 1 g/L (580 000 UI d'altéplase par millilitre), préparez une série de 5 dilutions à l'aide d'*eau R* de façon à obtenir des solutions de référence de concentration connue, comprise entre 9,0 UI/mL et 145 UI/mL.

A chacun d'une série de tubes à essai de verre étiquetés, ajoutez 0,5 mL de solution de thrombine humaine. Attribuez chaque solution à examiner et chaque solution de référence à un tube séparé et ajoutez à chaque tube 0,5 mL de la solution qui lui est attribuée. A chacun d'une deuxième série de tubes de verre étiquetés, ajoutez 20 µL de solution de plasminogène humain et 1 mL de solution de fibrinogène humain, mélangez et laissez reposer sur de la glace. En commençant par le tube qui contient le mélange référence/thrombine avec la plus faible concentration de la substance de référence, notez l'heure et ajoutez 200 µL des mélanges contenant la thrombine aux tubes à essai contenant le mélange de plasminogène et de fibrinogène. A l'aide d'un mélangeur de type vortex, mélangez à intervalles le contenu de chaque tube pendant 15 s au total et placez les tubes soigneusement sur un dispositif porte-tubes dans un bain-marie, à 37 °C et muni d'un mélangeur. Un caillot trouble se forme dans les 30 s et il s'y forme ensuite des bulles. Notez le temps de lyse du caillot, c'est-à-dire le temps qui s'écoule entre la première addition de solution d'altéplase et le moment où la dernière bulle monte à la surface. Au moyen d'une analyse des moindres carrés, calculez l'équation de la courbe analytique à partir des logarithmes des concentrations de la préparation de référence en unités internationales par millilitre contre les logarithmes des valeurs du temps de lyse correspondant, à l'aide de l'expression suivante :

$$\log t = a + b\,(\log U_{\mathrm{s}})$$

où *t* représente le temps de lyse, U_S l'activité en unités internationales par millilitre de la préparation de référence, *b* la pente et *a* l'intersection sur l'axe *y* de la courbe. L'essai n'est valable que si le coefficient de corrélation est compris entre – 0,9900 et – 1,0000. A partir de l'équation de la droite et du temps de lyse mesuré pour la solution à examiner, calculez le logarithme de l'activité U_A à l'aide de l'expression suivante :

$$\log U_{\mathrm{A}} = \frac{[(\log t) - a]}{b}$$

Calculez l'activité en unités internationales d'altéplase par millilitre à l'aide de l'expression suivante :

$$D \times U_A$$

où *D* représente le facteur de dilution de la solution à examiner. Calculez l'activité spécifique dans la prise d'essai de la préparation à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{U_A}{P}$$

où *P* représente la concentration en protéines déterminées dans l'essai des protéines totales.

L'activité estimée n'est pas inférieure à 90 pour cent ni supérieure à 110 pour cent de l'activité déclarée.

CONSERVATION

En récipient de verre incolore, sous vide ou sous atmosphère de gaz inerte, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 30 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

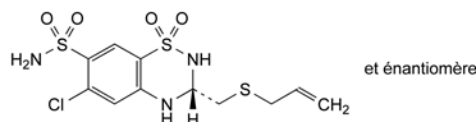
– le nombre d'Unités Internationales par récipient,

– la quantité de protéine par récipient.

07/2008:2185

ALTIZIDE

Altizidum



$C_{11}H_{14}ClN_3O_4S_3$ M_r 383,9

[5588-16-9]

DÉFINITION

1,1-Dioxyde de (3*RS*)-6-chloro-3-[(prop-2-énylsulfanyl)méthyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le dichlorométhane.

L'altizide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *altizide SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément 50 mg de substance à examiner et 50 mg de substance de référence dans 2 mL d'*acétone R* puis évaporez le solvant. Précipitez par addition de 1 mL de *chlorure de méthylène R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Impureté B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g d'altizide dans de l'*acétone R* et complétez à 2,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté B d'altizide SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). A 1,0 mL de solution témoin (a), ajoutez 1,0 mL de solution à examiner.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétone R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acétone R, chlorure de méthylène R* (25:75 *V/V*).

Dépôt : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez un mélange à volumes égaux d'une solution de *permanganate de potassium R* à 10 g/L et d'une solution de *carbonate de sodium R* à 50 g/L, préparé extemporanément. Laissez reposer 30 min et examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Limite : s'il apparaît une tache due à l'impureté B, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi, excepté pour la solution témoin (b).*

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg d'altizide dans 5 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 25 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Pour la préparation *in situ* de l'impureté A, dissolvez 50 mg d'altizide dans 5 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer pendant 30 min.

Solution témoin (c). Dissolvez 4 mg de *furosémide SCR* dans 2 mL d'*acétonitrile R*, ajoutez 2 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* préalablement ajustée à pH 2,0 avec de l'*acide perchlorique R* (25:75 *V/V*).

Débit : 0,7 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 270 nm.

Injection : 5 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'altizide.

Rétention relative par rapport à l'altizide (temps de rétention = environ 25 min) : impureté A = environ 0,15 ; furosémide = environ 1,05.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,0 entre les pics dus à l'altizide et au furosémide.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 50,0 mg d'altizide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'altizide.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

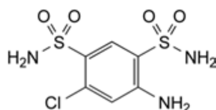
Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'altizide dans 2 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 25,0 mg d'*altizide SCR* dans 2 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

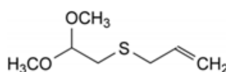
Calculez la teneur pour cent en $C_{11}H_{14}ClN_3O_4S_3$ en tenant compte de la teneur déclarée de l'*altizide SCR*.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. 4-amino-6-chlorobenzène-1,3-disulfonamide,



B. 3-[(2,2-diméthoxyéthyl)sulfanyl]prop-1-ène.

01/2008:0971

ALUMINIUM (CHLORURE D') HEXAHYDRATÉ

Aluminii chloridum hexahydricum

$AlCl_3,6H_2O$ M_r 241,4

[7784-13-6]

DÉFINITION

Teneur : 95,0 pour cent à 101,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou faiblement jaune, ou cristaux incolores, déliquescents.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans le glycérol.

IDENTIFICATION

A. Prélevez 0,1 mL de solution S2 (voir Essai) et complétez à 2 mL avec de l'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

B. Prélevez 0,3 mL de solution S2 et complétez à 2 mL avec de l'*eau R*. La solution donne la réaction de l'aluminium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S1. Dissolvez 10,0 g de substance à examiner dans de l'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution S2. Prélevez 50 mL de solution S1 et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Aspect de la solution. La solution S2 est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm, déterminé avec la solution S1.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm, déterminé avec la solution S1.

Métaux alcalins et alcalino-terreux : au maximum 0,5 pour cent.

Prélevez 20 mL de solution S2, ajoutez 100 mL d'*eau R* et chauffez à ébullition. A la solution chaude, ajoutez 0,2 mL de *solution de rouge de méthyle R*, puis de l'*ammoniaque diluée R1* jusqu'à virage de l'indicateur au jaune et complétez à 150 mL avec de l'*eau R*. Chauffez à ébullition et filtrez. Evaporez au bain-marie à siccité 75 mL du filtrat, puis calcinez jusqu'à masse constante. La masse du résidu est au maximum de 2,5 mg.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S1 satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 42,0 pour cent à 48,0 pour cent, déterminé sur 50,0 mg de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de substance à examiner dans 25,0 mL d'*eau R*. Effectuez le dosage de l'aluminium par complexométrie (*2.5.11*). Titrez par le *sulfate de zinc 0,1 M* jusqu'à virage de l'indicateur du vert-gris au rose. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 24,14 mg de $AlCl_3,6H_2O$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

04/2008:1664

ALUMINIUM (HYDROXYDE D') HYDRATÉ POUR ADSORPTION

Aluminii hydroxidum hydricum ad adsorptionem

$[AlO(OH)],nH_2O$

DÉFINITION

Teneur 90,0 pour cent à 110,0 pour cent de la teneur en aluminium indiquée sur l'étiquette.

NOTE : immédiatement avant emploi, agitez énergiquement le gel pendant au moins 30 s.

CARACTÈRES

Aspect : gel colloïdal blanc ou sensiblement blanc, translucide et visqueux. Un surnageant peut se former au repos.

Solubilité : une solution limpide ou presque limpide est obtenue dans les solutions d'hydroxydes alcalins et les acides minéraux.

IDENTIFICATION

La solution S (voir Essai) donne la réaction de l'aluminium.

A 10 mL de solution S, ajoutez environ 0,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et environ 0,5 mL de *réactif au thioacétamide R*. Il ne se forme pas de précipité. Ajoutez, goutte à goutte, 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et laissez reposer pendant 1 h. Il se forme un précipité blanc gélatineux qui se dissout après addition de 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Ajoutez progressivement 5 mL de la *solution de chlorure d'ammonium R* et laissez reposer pendant 30 min ; le précipité blanc gélatineux réapparaît.

ESSAI

Solution S. A 4 mL d'*acide chlorhydrique R*, ajoutez 1 g de substance à examiner. Chauffez à 60 °C pendant 1 h. Refroidissez et complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*. Filtrez si nécessaire.

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 8,5.

Capacité d'adsorption. Diluez la substance à examiner avec de l'*eau distillée R* jusqu'à obtention d'une concentration en aluminium de 5 mg/mL. Préparez une série de solutions d'*albumine bovine R* aux concentrations d'albumine bovine suivantes : 0,5 mg/mL, 1 mg/mL, 2 mg/mL, 3 mg/mL, 5 mg/mL et 10 mg/mL. Si nécessaire, ajustez le gel et les solutions d'*albumine bovine R* à pH 6,0 avec de l'*acide chlorhydrique dilué R* ou avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Pour l'adsorption, mélangez 1 partie de gel dilué avec 4 parties de chacune des solutions d'*albumine bovine R*, puis laissez reposer à température ambiante pendant 1 h en agitant énergiquement le mélange à au moins 5 reprises. Séparez l'adsorbat par centrifugation ou par filtration sur un filtre ne retenant pas les protéines et déterminez immédiatement la teneur en protéine (*2.5.33, Méthode 2*) du surnageant ou du filtrat.

La substance à examiner satisfait à l'essai s'il n'est pas détecté d'albumine bovine dans le surnageant ou le filtrat obtenu avec la solution d'*albumine bovine R* à 2 mg/mL (taux maximal d'adsorption) et avec les solutions d'*albumine bovine R* de concentration inférieure. Le surnageant ou le filtrat obtenu avec les solutions d'*albumine bovine R* à 3 mg/mL, 5 mg/mL et 10 mg/mL peut contenir de l'albumine bovine, à une teneur proportionnelle à la concentration des solutions.

Sédimentation. Si nécessaire, ajustez la substance à examiner à pH 6,0 avec de l'*acide chlorhydrique dilué R* ou de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Diluez avec de l'*eau distillée R* jusqu'à obtention d'une concentration en aluminium d'environ 5 mg/mL. Si la teneur en aluminium de la substance à examiner est inférieure à 5 mg/mL, ajustez à pH 6,0 et diluez avec une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L jusqu'à obtention d'une concentration en aluminium d'environ 1 mg/mL. Agitez pendant au moins 30 s et introduisez 25 mL de préparation dans une éprouvette graduée de 25 mL, puis laissez reposer pendant 24 h.

La substance à examiner satisfait à l'essai si le volume du surnageant limpide est inférieur à 5 mL pour le gel dont la teneur en aluminium est d'environ 5 mg/mL.

La substance à examiner satisfait à l'essai si le volume du surnageant limpide est inférieur à 20 mL pour le gel dont la teneur en aluminium est d'environ 1 mg/mL.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,33 pour cent.

Dissolvez 0,5 g de substance à examiner dans 10 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 500 mL avec de l'*eau R*.

Nitrates : au maximum 100 ppm.

Dans un tube à essai placé dans l'eau glacée, introduisez 5 g de substance à examiner. Ajoutez 0,4 mL d'une solution de *chlorure de potassium R* à 100 g/L, 0,1 mL de *solution de diphénylamine R* puis, goutte à goutte et en agitant, 5 mL d'*acide sulfurique R*. Transférez le tube dans un bain-marie à 50 °C. Si, après 15 min, il apparaît une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec 5 mL de *solution à 100 ppm de nitrate* (NO_3) *R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,5 pour cent.

Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Ammonium (*2.4.1, Procédé B*) : au maximum 50 ppm, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

Préparez le témoin avec 0,5 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium* (NH_4) *R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 1 ppm, déterminé sur 1 g de substance à examiner.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 15 ppm, déterminé sur 0,67 g de substance à examiner.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g de substance à examiner dans 10 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 5 UI par milligramme d'aluminium si la substance à examiner est destinée à la préparation de produits adsorbés sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Dissolvez 2,50 g de substance à examiner dans 10 mL d'*acide chlorhydrique R* en chauffant au bain-marie à 100 °C pendant 30 min. Refroidissez et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. A 10 mL de cette solution, ajoutez de l'*ammoniaque concentrée R* jusqu'à formation d'un précipité. Ajoutez le volume minimal d'*acide chlorhydrique R* requis pour dissoudre le précipité, puis complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. Effectuez le dosage de l'aluminium par complexométrie (*2.5.11*). Effectuez un titrage à blanc.

CONSERVATION

A une température ne dépassant pas 30 °C. La congélation doit être évitée. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à la fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la teneur déclarée en aluminium.

01/2011:0311

ALUMINIUM (OXYDE D') HYDRATÉ

Aluminii oxidum hydricum

DÉFINITION

Teneur : 47,0 pour cent à 60,0 pour cent de Al_2O_3 (M_r 102,0).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau. L'oxyde d'aluminium hydraté se dissout dans les acides minéraux dilués et dans les solutions d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

La solution S (voir Essai) donne la réaction de l'aluminium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g d'oxyde d'aluminium hydraté dans 15 mL d'*acide chlorhydrique R* en chauffant au bain-marie et complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Impuretés alcalines. Agitez 1,0 g d'oxyde d'aluminium hydraté avec 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 1 min, puis filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. S'il apparaît une coloration rose, elle disparaît par addition de 0,3 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Pouvoir neutralisant. *Effectuez les opérations suivantes à 37 °C.* Dispersez 0,5 g d'oxyde d'aluminium hydraté dans 100 mL d'*eau R*. Chauffez et ajoutez 100,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* chauffé au préalable ; agitez la solution sans interruption. Après 10 min, 15 min et 20 min, mesurez le pH (*2.2.3*) de la solution. Il n'est pas inférieur à 1,8, 2,3 et 3,0 respectivement, et n'est jamais supérieur à 4,5. Ajoutez 10,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,5 M* chauffé au préalable. Agitez sans interruption pendant 1 h, puis titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à pH 3,5 ; la quantité d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisée n'est pas supérieure à 35,0 mL.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 1 pour cent.

Dissolvez en chauffant 0,1 g d'oxyde d'aluminium hydraté dans 10 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5 mL de solution et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 1 pour cent.

Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 4 ppm, déterminé sur 10 mL de solution S.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 60 ppm.

A 20 mL de solution S, ajoutez de l'*ammoniaque concentrée R* jusqu'à neutralité en utilisant la *solution de jaune de métanile R* comme indicateur externe. Filtrez éventuellement et complétez à 30 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence de bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (*2.6.13*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

DOSAGE

Dissolvez 0,800 g d'oxyde d'aluminium hydraté dans 10 mL d'*acide chlorhydrique R1* en chauffant au bain-marie. Refroidissez et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10,0 mL de solution et ajoutez de l'*ammoniaque diluée R1* jusqu'à début de précipitation. Ajoutez un minimum d'*acide chlorhydrique dilué R* pour dissoudre et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. Effectuez le dosage de l'aluminium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 5,098 mg de Al_2O_3.

CONSERVATION

En récipient étanche, à une température inférieure à 30 °C.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour l'oxyde d'aluminium hydraté utilisé comme adsorbant.

Détermination de la taille des particules (*2.9.31*).

Surface spécifique (*2.9.26*).

01/2009:2166

ALUMINIUM (PHOSPHATE D'), GEL DE

Aluminii phosphatis liquamen

DÉFINITION

$AlPO_4$ hydraté sous forme de gel.

Teneur : 19,0 pour cent à 21,0 pour cent de $AlPO_4$.

CARACTÈRES

Aspect : gel.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène. Le gel de phosphate d'aluminium se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) donne la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

B. La solution S donne la réaction de l'aluminium (*2.3.1*).

C. La substance à examiner satisfait au dosage.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,00 g de substance à examiner dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 100 mL avec le même acide.

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 8,0.

Peroxydes : au maximum 150 ppm, exprimé en peroxyde d'hydrogène.

Solution à examiner. Dissolvez en chauffant 1,0 g de substance à examiner dans 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R,* puis

ajoutez 5 mL d'*eau R* et 2 mL de *solution sulfurique de pentoxyde de divanadium R*.

Solution témoin. Prélevez 1,0 mL de *solution diluée de peroxyde d'hydrogène R* et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*. A 1 mL de cette solution, ajoutez 9 mL d'*eau R* et 2 mL de *solution sulfurique de pentoxyde de divanadium R*.

La solution à examiner n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 500 ppm.

Dissolvez 1,3 g de substance à examiner dans 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 200 mL avec de l'*eau R*.

Phosphates solubles : au maximum 0,5 pour cent, exprimé en PO_4.

Solution à examiner. Centrifugez 10,0 g de substance à examiner jusqu'à obtention d'un surnageant limpide. A 2,00 mL de surnageant, ajoutez 20,0 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L, puis complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 10,0 mL de cette solution, ajoutez 10,0 mL de *réactif nitro-molybdovanadique R*, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min.

Solution témoin. Ajoutez 10,0 mL de *réactif nitro-molybdovanadique R* à 10,0 mL d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 143 mg/L, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min.

Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des solutions à 400 nm. L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle de la solution témoin.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,2 pour cent.

Prélevez 25 mL de solution S et complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aluminium soluble : au maximum 50 ppm.

A 16,0 g de substance à examiner, ajoutez 50 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition pendant 5 min. Refroidissez. Centrifugez puis séparez le surnageant. Lavez le résidu avec 20 mL d'*eau R* et centrifugez. Séparez le surnageant et ajoutez-le au précédent. Aux surnageants réunis, ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique R* et 20 mL d'*eau R*. Transférez la totalité de cette solution dans une fiole conique de 500 mL puis effectuez le titrage de l'aluminium par complexométrie (*2.5.11*) en utilisant de l'*édétate de sodium 0,01 M*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 1 ppm, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 4,0 g de substance à examiner dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 20 mL avec le même acide. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Pouvoir neutralisant. Ajoutez 2,0 g de substance à examiner à 30 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* préalablement chauffé à 37 °C et maintenez à 37 °C tout en agitant. Déterminez le pH après 15 min. Le pH (*2.2.3*) du mélange est de 2,0 à 2,5.

Résidu à la calcination : 19,0 pour cent à 23,0 pour cent.

Chauffez 0,500 g de substance à examiner à 50 °C pendant 5 h puis calcinez à 500 ± 50 °C jusqu'à masse constante.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence de bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (*2.6.13*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

DOSAGE

Dissolvez en chauffant 0,300 g de substance à examiner dans 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Ajoutez 45 mL d'*eau R*, 10,0 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* et 30 mL d'un mélange à volumes égaux de *solution d'acétate d'ammonium R* et d'*acide acétique dilué R*. Chauffez à ébullition pendant 3 min, puis refroidissez. Ajoutez 25 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par le *sulfate de zinc 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *sulfate de zinc 0,1 M* correspond à 12,2 mg d'$AlPO_4$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:1598
corrigé 6.0

ALUMINIUM (PHOSPHATE D') HYDRATÉ

Aluminii phosphas hydricus

$AlPO_4,xH_2O$ M_r 122,0 (substance anhydre)

DÉFINITION

Teneur : 94,0 pour cent à 102,0 pour cent de $AlPO_4$ (M_r 122,0) (substance calcinée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool. Le phosphate d'aluminium hydraté se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) donne la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

B. La solution S donne la réaction de l'aluminium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,00 g de phosphate d'aluminium hydraté dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 100 mL avec le même acide.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 7,2.

Agitez 4,0 g de phosphate d'aluminium hydraté avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 1,3 pour cent.

Dissolvez 50,0 mg de phosphate d'aluminium hydraté dans 10 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 200 mL avec de l'*eau R*. 15 mL de solution satisfont à l'essai limite des chlorures.

Phosphates solubles : au maximum 1,0 pour cent, calculé en PO_4^{3-}.

Solution à examiner. Agitez 5,0 g de phosphate d'aluminium hydraté avec 150 mL d'*eau R* pendant 2 h. Filtrez, puis lavez le filtre avec 50 mL d'*eau R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage et complétez à 250,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,86 g de *phosphate monopotassique R* dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 5 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 3 mL de solution témoin (a) et complétez à 5 mL avec de l'*eau R*.

Traitez chaque solution comme suit : à 5,0 mL de solution, ajoutez 4 mL d'*acide sulfurique dilué R*, 1 mL de *solution de molybdate d'ammonium R*, 5 mL d'*eau R* et 2 mL d'une solution contenant 0,10 g de *sulfate de 4-méthylaminophénol R*, 0,5 g de *sulfite de sodium anhydre R* et 20,0 g de *métabisulfite de sodium R* dans 100 mL d'*eau R* ; agitez et laissez reposer

pendant 15 min, puis complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R* et laissez reposer pendant encore 15 min. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) à 730 nm. Calculez la teneur en phosphates solubles au moyen d'une courbe d'étalonnage établie à l'aide des solutions témoins (a), (b) et (c) traitées.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,6 pour cent.

Prélevez 8 mL de solution S et complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R*. 15 mL de solution satisfont à l'essai limite des sulfates.

Arsenic (*2.4.2*) : au maximum 1 ppm.

1,0 g de phosphate d'aluminium hydraté satisfait à l'essai limite A.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de phosphate d'aluminium hydraté dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 20 mL avec le même acide. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la calcination : 10,0 pour cent à 20,0 pour cent, déterminé par chauffage à 800 ± 50 °C sur 1,000 g de phosphate d'aluminium hydraté.

Pouvoir neutralisant. A 30 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* préalablement chauffé à 37 °C, ajoutez 0,50 g de phosphate d'aluminium hydraté et maintenez à cette température pendant 15 min sous agitation. Le pH (*2.2.3*) du mélange après 15 min à 37 °C est de 2,0 à 2,5.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de phosphate d'aluminium hydraté dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 10,0 mL de solution, ajoutez 10,0 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* et 30 mL d'un mélange à volumes égaux de *solution d'acétate d'ammonium R* et d'*acide acétique dilué R*. Chauffez à ébullition pendant 3 min, puis refroidissez. Ajoutez 25 mL d'*alcool R* et 1 mL d'une solution récemment préparée de *dithizone R* à 0,25 g/L dans l'*alcool R*. Titrez l'excès d'édétate de sodium par le *sulfate de zinc 0,1 M* jusqu'à virage au rose.

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 12,20 mg de $AlPO_4$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2009:1388
corrigé 7.0

ALUMINIUM (SILICATE D') ET DE MAGNÉSIUM

Aluminii magnesii silicas

DÉFINITION

Mélange sous forme de particules de taille colloïdale de montmorillonite et de saponite, exempt de grumeaux et de minerai non gonflable.

Teneur :

– *aluminium* (Al ; A_r 26,98) : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette,
– *magnésium* (Mg ; A_r 24,30) : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

CARACTÈRES

Aspect : poudre, granules ou paillettes, sensiblement blancs.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques.

Le silicate d'aluminium et de magnésium gonfle dans l'eau et forme une dispersion colloïdale.

IDENTIFICATION

A. Faites fondre 1 g de substance à examiner avec 2 g de *carbonate de sodium anhydre R*. Chauffez le résidu avec de l'*eau R* et filtrez. Acidifiez le filtrat avec de l'*acide chlorhydrique R* et évaporez à siccité au bain-marie. 0,25 g du résidu donne la réaction des silicates (*2.3.1*).

B. Dissolvez le résidu restant obtenu dans l'identification A dans un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 10 mL d'*eau R*. Filtrez et ajoutez de la *solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,0 R*. Il se forme un précipité blanc gélatineux. Centrifugez. Réservez le surnageant pour l'identification C. Dissolvez le précipité dans de l'*acide chlorhydrique dilué R*. La solution donne la réaction de l'aluminium (*2.3.1*).

C. Le surnageant obtenu après centrifugation dans l'identification B donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 9,0 à 10,0.

Dispersez 5,0 g de substance à examiner dans 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 3 ppm.

Dans un vase à précipiter de 250 mL contenant 100 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, introduisez 16,6 g de substance à examiner. Mélangez, couvrez le vase à précipiter avec un verre de montre et faites bouillir doucement, en agitant de temps en temps, pendant 15 min. Laissez décanter et filtrez le surnageant sur un papier filtre à filtration rapide dans une fiole jaugée de 250 mL tout en retenant le plus possible de sédiment dans le vase à précipiter. Ajoutez 25 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* chaud au résidu dans le vase à précipiter, agitez, chauffez à ébullition, laissez décanter et filtrez le surnageant sur un filtre dans la fiole jaugée. Répétez l'extraction avec 4 fois 25 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* chaud en filtrant chaque fois le surnageant sur le filtre dans la fiole jaugée. Lors de la dernière extraction transférez le plus possible la fraction insoluble sur le filtre. Laissez refroidir les filtrats combinés à température ambiante et complétez à 250,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*.

Plomb : au maximum 15 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dans un vase à précipiter de 250 mL contenant 100 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, introduisez 10,0 g de substance à examiner. Mélangez, couvrez le vase à précipiter avec un verre de montre et faites bouillir pendant 15 min. Laissez refroidir à température ambiante et laissez décanter. Filtrez le surnageant sur un papier filtre à filtration rapide dans un vase à précipiter de 400 mL. Ajoutez 25 mL d'*eau R* chaude à la fraction insoluble dans le vase à précipiter de 250 mL, agitez, laissez décanter et filtrez le surnageant sur un filtre dans le vase à précipiter de 400 mL. Répétez 2 fois l'extraction avec 25 mL d'*eau R* en filtrant chaque fois le surnageant sur le filtre dans le vase à précipiter de 400 mL. Lavez le filtre avec 25 mL d'*eau R* chaude en recueillant le filtrat dans le vase à précipiter de 400 mL. Evaporez les filtrats réunis à environ 20 mL en chauffant légèrement. S'il apparaît un précipité, ajoutez environ 0,1 mL d'*acide nitrique R*, chauffez à ébullition et laissez refroidir à température ambiante. Filtrez les extraits concentrés sur un papier filtre à filtration rapide dans une fiole jaugée de 50 mL. Transférez le contenu restant du vase à précipiter de 400 mL avec de l'*eau R* sur le filtre dans la fiole jaugée et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 217 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme oxydante air-acétylène.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 8,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*). Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

DOSAGE

Aluminium. Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dans un creuset de platine, mélangez 0,200 g de substance à examiner avec 1,0 g de *métaborate de lithium R*. Chauffez lentement d'abord, puis calcinez à 1000-1200 °C pendant 15 min. Laissez refroidir. Transférez le creuset dans un vase à précipiter de 100 mL contenant 25 mL d'*acide nitrique dilué R* et ajoutez 50 mL d'*acide nitrique dilué R* pour remplir et immerger le creuset. Placez un agitateur magnétique gainé de polytétrafluoroéthylène dans le creuset et agitez doucement avec un agitateur magnétique jusqu'à dissolution complète. Transférez le contenu dans un vase à précipiter de 250 mL et enlevez le creuset. Chauffez cette solution, filtrez à travers un papier filtre à filtration rapide dans une fiole jaugée de 250 mL, lavez le filtre et le vase à précipiter avec de l'*eau R*, puis compléter à 250,0 mL avec de l'*eau R* (solution A). Prélevez 20,0 mL de solution A, ajoutez 20 mL de solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Dissolvez 1,000 g d'*aluminium R* dans un mélange de 10 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 10 mL d'*eau R* en chauffant légèrement. Laissez refroidir et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R* (1 mg d'aluminium par millilitre). Dans 3 fioles jaugées identiques, contenant chacune 0,20 g de *chlorure de sodium R*, introduisez respectivement 2,0 mL, 5,0 mL et 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse à l'aluminium.

Longueur d'onde : 309 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme oxydante acétylène-protoxyde d'azote.

Magnésium. Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Prélevez 25,0 mL de solution A, préparée dans le dosage de l'aluminium, et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution, ajoutez 20,0 mL de *solution de nitrate de lanthane R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Dans un vase à précipiter de 250 mL contenant 20 mL d'*eau R*, introduisez 1,000 g de *magnésium R*, puis ajoutez prudemment 20 mL d'*acide chlorhydrique R* et chauffez si nécessaire pour dissoudre. Transférez la solution dans une fiole jaugée et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R* (1 mg de magnésium par millilitre). Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 250,0 mL avec de l'*eau R*. Dans 4 fioles jaugées identiques, introduisez respectivement 5,0 mL, 10,0 mL, 15,0 mL et 20,0 mL de solution, ajoutez 20,0 mL de *solution de nitrate de lanthane R* dans chacune et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au magnésium.

Longueur d'onde : 285 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme réductrice air-acétylène.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la teneur en aluminium et en magnésium.

01/2009:1676
corrigé 7.0

ALUMINIUM (SILICATE D') ET DE SODIUM

Aluminii natrii silicas

DÉFINITION

Sel d'aluminium et de sodium d'acide silicique d'origine synthétique.

Teneur :

– *aluminium* (Al ; M_r 26,98) : 2,7 pour cent à 7,9 pour cent (substance desséchée),
– *sodium* (Na ; M_r 22,99) : 3,7 pour cent à 6,3 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, fine et légère, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques.

IDENTIFICATION

A. Dans un vase à précipiter de 100 mL, introduisez 1,0 g de substance à examiner, puis ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Mélangez, couvrez avec un verre de montre et chauffez à ébullition pendant 15 min. Laissez refroidir à température ambiante, mélangez et centrifugez. 2 mL du surnageant donnent la réaction de l'aluminium (*2.3.1*).
B. 2 mL du surnageant obtenu dans l'identification A donnent la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).
C. 0,2 g de substance à examiner donne la réaction des silicates (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 9,5 à 11,5.

Dispersez 5,0 g de substance à examiner dans 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 3 ppm.

Dans un vase à précipiter de 250 mL contenant 50 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, introduisez 8,3 g de substance à examiner. Mélangez, couvrez avec un verre de montre et portez à faible ébullition pendant 15 min, en agitant de temps en temps. Centrifugez et filtrez le surnageant sur un papier filtre à filtration rapide, en recueillant le filtrat dans une fiole jaugée de 250 mL. Ajoutez 25 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* chaud au résidu resté dans le vase à précipiter, agitez, centrifugez et filtrez le surnageant sur le même filtre, en recueillant le filtrat dans la fiole jaugée. Répétez l'extraction avec 3 fois 25 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* chaud, en filtrant chaque fois le surnageant sur le filtre dans la fiole jaugée. Laissez refroidir les filtrats réunis à température ambiante et complétez à 250,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Plomb : au maximum 5 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dans un vase à précipiter de 250 mL contenant 50 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, introduisez 5,0 g de substance à examiner. Mélangez, couvrez avec un verre de montre et portez à ébullition pendant 15 min. Laissez refroidir à température ambiante. Centrifugez et filtrez le surnageant sur un papier filtre à filtration rapide, en recueillant le filtrat dans un vase à précipiter de 250 mL. Ajoutez 25 mL d'*eau R* chaude au résidu insoluble, agitez énergiquement, puis centrifugez et filtrez le surnageant sur le même filtre, en recueillant le filtrat dans le vase à précipiter. Répétez l'extraction avec 2 fois 25 mL d'*eau R* chaude, en filtrant chaque fois le surnageant sur le filtre dans le vase à précipiter. Lavez

le filtre avec 25 mL d'*eau R* chaude, en recueillant le filtrat dans le vase à précipiter. Evaporez les filtrats réunis jusqu'à environ 15 mL en chauffant à faible ébullition. Ajoutez environ 0,05 mL d'*acide nitrique exempt de métaux lourds R*, portez à ébullition et laissez refroidir à température ambiante. Filtrez les extraits concentrés sur un papier filtre à filtration rapide, en recueillant le filtrat dans une fiole jaugée de 25 mL. Transférez le contenu restant du vase à précipiter dans la fiole jaugée en rinçant avec de l'*eau R* et en filtrant et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Dans 4 fioles jaugées distinctes de 100 mL, introduisez respectivement 3,0 mL, 5,0 mL, 10,0 mL et 15,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*, puis ajoutez 0,20 mL d'*acide nitrique exempt de métaux lourds R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 217,0 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 8,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Perte à la calcination : 5,0 pour cent à 11,0 pour cent (substance desséchée), déterminé par calcination à 1000 ± 25 °C jusqu'à masse constante dans un creuset de platine sur 1,000 g de substance à examiner.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

DOSAGE

Aluminium. Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Mélange d'acides. A 500 mL d'*eau R*, ajoutez 50 mL d'*acide nitrique R*. Dissolvez, dans cette solution, 17 g d'*acide tartrique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Solution à blanc. Dissolvez 1,4 g de *métaborate de lithium anhydre R* dans 60 mL du mélange d'acides et complétez à 200 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dans un creuset de platine, mélangez 0,200 g de substance à examiner et 1,4 g de *métaborate de lithium anhydre R*. Chauffez d'abord lentement, puis calcinez à 1100 ± 25 °C pendant 15 min. Refroidissez, puis placez le creuset dans un vase à précipiter de 100 mL contenant 60 mL du mélange d'acides. Placez dans le creuset un agitateur magnétique gainé de polytétrafluoroéthylène et maintenez sous agitation douce avec un agitateur magnétique pendant 16 h. Transvasez le contenu du creuset dans une fiole jaugée de 200 mL. Lavez à l'*eau R* le creuset, l'agitateur magnétique et le vase à précipiter et complétez à 200,0 mL avec le même solvant (solution A). A 10,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de *solution de chlorure de lanthane R*, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Dans 5 fioles jaugées distinctes de 50 mL, introduisez respectivement 1,0 mL, 2,5 mL, 5,0 mL, 7,5 mL et 10,0 mL de *solution à 100 ppm d'aluminium (Al) R*, puis ajoutez 1 mL de *solution de chlorure de lanthane R* et 10 mL de solution à blanc. Complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse à l'aluminium.

Longueur d'onde : 309,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme acétylène-protoxyde d'azote.

Sodium. Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. A 2,0 mL de la solution A préparée pour le dosage de l'aluminium, ajoutez 1 mL d'une solution de *chlorure de césium R* à 12,5 g/L, puis complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Dans 5 fioles jaugées distinctes de 200 mL contenant chacune 10 mL d'une solution de *chlorure de césium R* à 12,5 g/L, introduisez respectivement 1,0 mL, 2,0 mL, 4,0 mL, 6,0 mL et 10,0 mL de *solution à 200 ppm de sodium (Na) R*, puis complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*.

Longueur d'onde : 589,0 nm.

01/2008:0165

ALUMINIUM (SULFATE D')

Aluminii sulfas

$Al_2(SO_4)_3,xH_2O$ M_r 342,1 (substance anhydre)

DÉFINITION

Teneur : 51,0 pour cent à 59,0 pour cent de $Al_2(SO_4)_3$.

Le sulfate d'aluminium contient une quantité variable d'eau de cristallisation.

CARACTÈRES

Aspect : cristaux incolores brillants ou masses cristallines.

Solubilité : soluble dans l'eau froide, facilement soluble dans l'eau chaude, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

B. La solution S donne la réaction de l'aluminium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de sulfate d'aluminium dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (*2.2.1*) et elle est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 2,5 à 4,0.

Dissolvez 0,5 g de sulfate d'aluminium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Métaux alcalins et alcalino-terreux : au maximum 0,4 pour cent.

Prélevez 20 mL de solution S, ajoutez 100 mL d'*eau R* et chauffez. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et de l'*ammoniaque diluée R1* jusqu'à virage de l'indicateur au jaune, puis complétez à 150 mL avec de l'*eau R*. Chauffez à ébullition et filtrez. Evaporez au bain-marie à siccité 75 mL du filtrat et calcinez. La masse du résidu est au maximum de 2 mg.

Ammonium (*2.4.1*) : au maximum 500 ppm.

Prélevez 0,4 mL de solution S et complétez à 14 mL avec de l'*eau R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Utilisez dans cet essai 0,3 mL d'*acide thioglycolique R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 8 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de sulfate d'aluminium dans 20 mL d'*eau R*. Effectuez le titrage de l'aluminium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 17,11 mg de $Al_2(SO_4)_3$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0006

ALUN

Alumen

$AlK(SO_4)_2,12H_2O$ M_r 474,4
[7784-24-9]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent de $AlK(SO_4)_2,12H_2O$.

CARACTÈRES

Aspect : poudre granuleuse ou masses cristallines transparentes incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très soluble dans l'eau bouillante, soluble dans le glycérol, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) donne les réactions des sulfates (*2.3.1*).
B. La solution S donne la réaction de l'aluminium (*2.3.1*).
C. Agitez 10 mL de solution S avec 0,5 g de *bicarbonate de sodium R*. Filtrez. Le filtrat donne la réaction (a) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g d'alun dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 3,5.

Dissolvez 1,0 g d'alun dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Ammonium (*2.4.1*) : au maximum 0,2 pour cent.

A 1 mL de solution S, ajoutez 4 mL d'*eau R*. Prélevez 0,5 mL de cette solution et complétez à 14 mL avec de l'*eau R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Utilisez 0,3 mL d'*acide thioglycolique R* dans cet essai.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

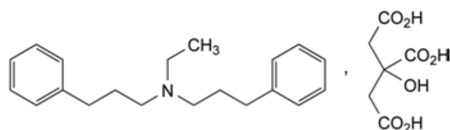
Dissolvez 0,900 g d'alun dans 20 mL d'*eau R*. Effectuez le dosage de l'aluminium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 47,44 mg de $AlK(SO_4)_2,12H_2O$.

01/2008:2156

ALVÉRINE (CITRATE D')

Alverini citras



$C_{26}H_{35}NO_7$ M_r 473,6
[5560-59-8]

DÉFINITION

Dihydrogéno-2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate de *N*-éthyl-3-phényl-*N*-(3-phénylpropyl)-propan-1-amine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau et le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 104 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *citrate d'alvérine SCR*.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 4,5.

Dissolvez 0,250 g de citrate d'alvérine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation. *Utilisez des solutions récemments préparées.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g de citrate d'alvérine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Ajoutez 2 mL d'*ammoniaque concentrée R* et agitez avec 3 fois 15 mL de *chlorure de méthylène R*. Réunissez les phases inférieures, ajoutez du *sulfate de sodium anhydre R*, agitez, filtrez et évaporez le filtrat à l'aide d'un évaporateur rotatif, à une température d'au maximum 30 °C. Reprenez le résidu avec du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*impureté D d'alvérine SCR* (citrate d'impureté D) dans 5 mL d'*eau R*, ajoutez 1 mL d'*ammoniaque concentrée R* et agitez avec 3 fois 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Réunissez les phases inférieures, ajoutez du *sulfate de sodium anhydre R*, agitez, filtrez et évaporez le filtrat à l'aide d'un évaporateur rotatif, à une température d'au maximum 30 °C. Reprenez le résidu avec du *chlorure de méthylène R*, ajoutez 0,2 mL de solution à examiner et complétez à 2 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*alvérine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés C et E) dans 1 mL de *chlorure de méthylène R*.

Colonne :
– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 0,45 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 2,2 mL/min.

Rapport de division : 1:11.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 7	120
	7 - 13	120 → 240
	13 - 21	240
	21 - 24	240 → 290
	24 - 39	290
Chambre à injection		290
Détecteur		290

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*alvérine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés C et E.

Rétention relative par rapport à l'alvérine (temps de rétention = environ 16 min) : impureté A = environ 0,28 ; impureté B = environ 0,29 ; impureté C = environ 0,46 ; impureté D = environ 0,97 ; impureté E = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté D et à l'alvérine.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 pour cent,
– *impureté C* : au maximum 0,2 pour cent,
– *impuretés D, E* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 pour cent,
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent,
– *total* : au maximum 1,0 pour cent,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

0,5 g de citrate d'alvérine satisfait à l'essai G. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 80 °C pendant 2 h sur 1,000 g de citrate d'alvérine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de citrate d'alvérine.

DOSAGE

Dissolvez 0,375 g de citrate d'alvérine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

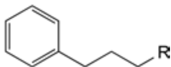
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 47,36 mg de $C_{26}H_{35}NO_7$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

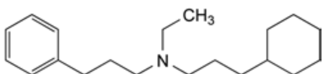
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



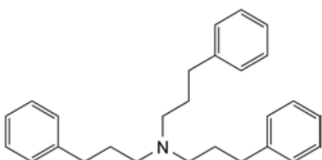
A. R = Cl : 1-chloro-3-phénylpropane,

B. R = OH : 3-phénylpropan-1-ol,

C. R = NH-C_2H_5 : *N*-éthyl-3-phénylpropan-1-amine,



D. *N*-(3-cyclohexylpropyl)-*N*-éthyl-3-phénylpropan-1-amine,



E. 3-phényl-*N*,*N*-bis(3-phénylpropyl)propan-1-amine.

01/2010:1064

AMANDE (HUILE D') RAFFINÉE

Amygdalae oleum raffinatum

DÉFINITION

Huile grasse obtenue à partir de graines mûres de *Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb var. *dulcis* ou de *Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb var. *amara* (DC.) Buchheim ou d'un mélange des 2 variétés, par pression à froid suivie d'un raffinage. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaune pâle.

Solubilité : peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole.

Densité : environ 0,916.

L'huile d'amande raffinée se solidifie vers – 18 °C.

IDENTIFICATION

A. Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (*2.3.2*).
Résultats : le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme correspondant de la figure 2.3.2.-1.

B. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Absorbance spécifique (*2.2.25*) : 0,2 à 6,0, déterminé au maximum d'absorption à 270 nm.

A 0,100 g d'huile d'amande raffinée ajoutez du *cyclohexane R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Adaptez la concentration de la solution de sorte que l'absorbance, mesurée dans une cellule de 1 cm, soit comprise entre 0,5 et 1,5.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,5, déterminé sur 5,0 g d'huile d'amande raffinée.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 5,0.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 0,9 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile d'amande raffinée.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile d'amande raffinée :

– *acides gras saturés de longueur de chaîne inférieure à* C_{16} : au maximum 0,1 pour cent,
– *acide palmitique* : 4,0 pour cent à 9,0 pour cent,
– *acide palmitoléique* : au maximum 0,8 pour cent,
– *acide margarique* : au maximum 0,2 pour cent,
– *acide stéarique* : au maximum 3,0 pour cent,
– *acide oléique* : 62,0 pour cent à 86,0 pour cent,
– *acide linoléique* : 20,0 pour cent à 30,0 pour cent,
– *acide linolénique* : au maximum 0,4 pour cent,
– *acide arachidique* : au maximum 0,2 pour cent,
– *acide eicosénoïque* : au maximum 0,3 pour cent,
– *acide béhénique* : au maximum 0,2 pour cent,
– *acide érucique* : au maximum 0,1 pour cent.

Stérols (*2.4.23*).

Composition de la fraction stérolique de l'huile d'amande raffinée :

– *cholestérol* : au maximum 0,7 pour cent,
– *campestérol* : au maximum 5,0 pour cent,
– *stigmastérol* : au maximum 4,0 pour cent,
– *β-sitostérol* : 73,0 pour cent à 87,0 pour cent,
– *Δ5-avénastérol* : au minimum 5,0 pour cent,
– *Δ7-stigmasténol* : au maximum 3,0 pour cent,
– *Δ7-avénastérol* : au maximum 3,0 pour cent,

– *brassicastérol* : au maximum 0,3 pour cent.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'huile d'amande raffinée.

CONSERVATION

En récipient bien rempli, à l'abri de la lumière.

01/2010:0261

AMANDE (HUILE D') VIERGE

Amygdalae oleum virginale

DÉFINITION

Huile grasse obtenue par pression à froid à partir de graines mûres de *Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb var. *dulcis* ou de *Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb var. *amara* (DC.) Buchheim ou d'un mélange des 2 variétés.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaune.

Solubilité : peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole.

Densité : environ 0,916.

L'huile d'amande vierge se solidifie vers – 18 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B.

A. Absorbance (voir Essai).

B. Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (*2.3.2*).

   Résultats : le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme correspondant de la figure 2.3.2.-1.

C. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,2, déterminé au maximum d'absorption à 270 nm. Le rapport de l'absorbance mesurée à 232 nm à celle mesurée à 270 nm est supérieur à 7.

A 0,100 g d'huile d'amande vierge ajoutez du *cyclohexane R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0, déterminé sur 5,0 g d'huile d'amande vierge.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 15,0.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 0,9 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile d'amande vierge.

Composition en acides gras. (*2.4.22, Procédé A*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile d'amande vierge :

– *acides gras saturés de longueur de chaîne inférieure à C_{16}* : au maximum 0,1 pour cent,
– *acide palmitique* : 4,0 pour cent à 9,0 pour cent,
– *acide palmitoléique* : au maximum 0,8 pour cent,
– *acide margarique* : au maximum 0,2 pour cent,
– *acide stéarique* : au maximum 3,0 pour cent,
– *acide oléique* : 62,0 pour cent à 86,0 pour cent,
– *acide linoléique* : 20,0 pour cent à 30,0 pour cent,
– *acide linolénique* : au maximum 0,4 pour cent,
– *acide arachidique* : au maximum 0,2 pour cent,
– *acide eicosénoïque* : au maximum 0,3 pour cent,
– *acide béhénique* : au maximum 0,2 pour cent,
– *acide érucique* : au maximum 0,1 pour cent.

Stérols (*2.4.23*).

Composition de la fraction stérolique de l'huile d'amande vierge :

– *cholestérol* : au maximum 0,7 pour cent,
– *campestérol* : au maximum 4,0 pour cent,
– *stigmastérol* : au maximum 3,0 pour cent,
– *β-sitostérol* : 73,0 pour cent à 87,0 pour cent,
– *Δ5-avénastérol* : au minimum 10,0 pour cent,
– *Δ7-stigmasténol* : au maximum 3,0 pour cent,
– *Δ7-avénastérol* : au maximum 3,0 pour cent,
– *brassicastérol* : au maximum 0,3 pour cent.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'huile d'amande vierge.

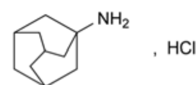
CONSERVATION

En récipient bien rempli, à l'abri de la lumière.

01/2008:0463
corrigé 6.5

AMANTADINE (CHLORHYDRATE D')

Amantadini hydrochloridum



$C_{10}H_{18}ClN$ M_r 187,7

[665-66-7]

DÉFINITION

Chlorhydrate de tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]décan-1-amine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le chlorhydrate d'amantadine se sublime par chauffage.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Préparation : pastilles.

   Comparaison : *chlorhydrate d'amantadine SCR*.

B. Mélangez 0,1 g de chlorhydrate d'amantadine et 1 mL de *pyridine R* et ajoutez 0,1 mL d'*anhydride acétique R*. Chauffez à ébullition pendant environ 10 s. Versez la solution chaude dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, refroidissez à 5 °C et filtrez. Lavez le précipité à l'*eau R* et séchez-le à 60 °C sous vide pendant 1 h. Le point de fusion (*2.2.14*) du précipité est de 147 °C à 151 °C.

C. Dissolvez 0,2 g de chlorhydrate d'amantadine dans 1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Ajoutez 1 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 500 g/L. Il se forme un précipité blanc.

D. 1 mL de solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de chlorhydrate d'amantadine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Monographies A

Acidité ou alcalinité. Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate d'amantadine dans 2 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 200 g/L. Agitez avec 2 mL de *chloroforme R* pendant 10 min. Séparez la phase chloroformique, séchez-la sur du *sulfate de sodium anhydre R* et filtrez.

Colonne :

– *matériau* : verre,
– *dimensions* : l = 1,8 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : mélangez 19,5 g de *terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R* et 60 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 3,3 g/L dans du *méthanol R* ; évaporez sous pression réduite par rotation lente (support). Dissolvez séparément 0,4 g d'*hydrocarbures à basse tension de vapeur (type L) R* dans 60 mL de *toluène R* (la dissolution peut durer 5 h) ; ajoutez cette solution au support et évaporez le solvant sous vide par rotation lente.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 16,7	100 → 200
Chambre à injection		220
Détecteur		300

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL ou le volume choisi.

Enregistrement : au moins 2,5 fois le temps de rétention de l'amantadine.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 pour cent,
– *total* : au maximum 1 pour cent,
– *limite d'exclusion* : ne tenez pas compte du pic dû au solvant.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 2,000 g de chlorhydrate d'amantadine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'amantadine.

DOSAGE

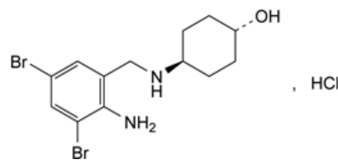
Dissolvez 0,150 g de chlorhydrate d'amantadine dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 18,77 mg de $C_{10}H_{18}ClN$.

01/2011:1489

AMBROXOL (CHLORHYDRATE D')

Ambroxoli hydrochloridum



$C_{13}H_{19}Br_2ClN_2O$ M_r 414,6
[23828-92-4]

DÉFINITION

Chlorhydrate de *trans*-4-[(2-amino-3,5-dibromobenzyl)amino]cyclohexanol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaunâtre.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate d'ambroxol dans de l'*acide sulfurique 0,05 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec l'*acide sulfurique 0,05 M*.

Région spectrale : 200-350 nm.

Maximums d'absorption : à 245 nm et 310 nm.

Rapport des absorbances : A_{245}/A_{310} = 3,2 à 3,4.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate d'ambroxol SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate d'ambroxol dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg de *chlorhydrate d'ambroxol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, propanol R, acétate d'éthyle R, hexane R* (1:10:20:70 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez 25 mg de chlorhydrate d'ambroxol dans 2,5 mL d'*eau R*, mélangez avec 1,0 mL d'*ammoniaque diluée R1* et laissez reposer pendant 5 min. Filtrez et acidifiez le filtrat avec de l'*acide nitrique dilué R*. Le filtrat donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,75 g de chlorhydrate d'ambroxol dans du *méthanol R* et complétez à 15 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,0.

Dissolvez 0,2 g de chlorhydrate d'ambroxol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate d'ambroxol dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Pour la préparation *in situ* de l'impureté B, dissolvez 5 mg de chlorhydrate d'ambroxol dans 0,2 mL de *méthanol R,* ajoutez 0,04 mL d'un mélange de 1 volume de *solution de formaldéhyde R* et de 99 volumes d'*eau R*. Chauffez à 60 °C pendant 5 min. Evaporez à siccité sous un courant d'azote. Dissolvez le résidu dans 5 mL d'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'une solution préparée comme suit : dissolvez 1,32 g de *phosphate d'ammonium R* dans 900 mL d'*eau R,* ajustez à pH 7,0 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 248 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'ambroxol.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté B.

Rétention relative par rapport à l'ambroxol (temps de rétention = environ 9 min) : impureté B = environ 0,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'ambroxol.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),

– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate d'ambroxol satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C, sur 1,000 g de chlorhydrate d'ambroxol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'ambroxol.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate d'ambroxol dans 70 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Effectuez un titrage par potentiométrie (*2.2.20*), en utilisant de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Lire le volume ajouté entre les 2 points d'inflexion.

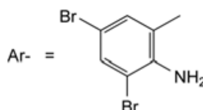
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 41,46 mg de $C_{13}H_{19}Br_2ClN_2O$.

CONSERVATION

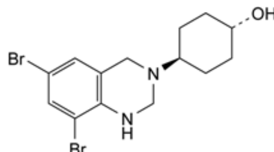
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

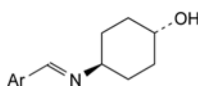
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C, D, E.*



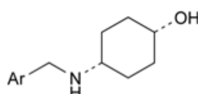
A. Ar-CH_2OH : (2-amino-3,5-dibromophényl)méthanol,



B. *trans*-4-(6,8-dibromo-1,4-dihydroquinazolin-3(2*H*)-yl)cyclohexanol,



C. *trans*-4-[[(*E*)-2-amino-3,5-dibromobenzylidén]amino]cyclohexanol,



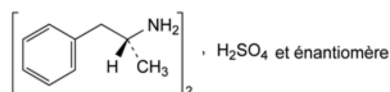
D. *cis*-4-[(2-amino-3,5-dibromobenzyl)amino]cyclohexanol,

E. Ar-CH=O : 2-amino-3,5-dibromobenzaldéhyde.

01/2008:0368
corrigé 6.0

AMFÉTAMINE (SULFATE D')

Amfetamini sulfas



$C_{18}H_{28}N_2O_4S$ M_r 368,5

[60-13-9]

DÉFINITION

Sulfate de bis[(2*RS*)-1-phénylpropan-2-amine].

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,04° à + 0,04° (mesuré dans un tube de 2 dm), déterminé avec la solution S (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pâtes de *paraffine liquide R*.

Comparaison : *spectre de référence du sulfate d'amfétamine de la Ph. Eur.*

C. A 50 mL de solution S, ajoutez 5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et 0,5 mL de *chlorure de benzoyle R*, puis agitez. Répétez l'addition de *chlorure de benzoyle R* par fractions de 0,5 mL, jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité. Filtrez et lavez le précipité à l'*eau R*. Faites cristalliser à 2 reprises dans un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et d'*eau R*, puis desséchez à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) des cristaux est de 131 °C à 135 °C.

D. A environ 2 mg de sulfate d'amfétamine ajoutez 1 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R*. Il se développe une coloration orange qui vire rapidement au brun foncé.

E. La solution S donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de sulfate d'amfétamine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 25 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de sulfate d'amfétamine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulfate d'amfétamine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de sulfate d'amfétamine dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 36,85 mg de $C_{18}H_{28}N_2O_4S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2009:0359

AMIDON DE BLÉ

Tritici amylum

DÉFINITION

L'amidon de blé est l'amidon retiré du caryopse de *Triticum aestivum* L. (*T. vulgare* Vill.).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96 pour cent.

L'amidon de blé ne doit pas contenir de grains d'amidon d'origine étrangère. Il peut contenir quelques fragments tissulaires provenant de la plante d'origine, mais seulement en quantité infime.

IDENTIFICATION

A. Examiné au microscope en utilisant un mélange à volumes égaux de *glycérol R* et d'*eau R*, l'amidon de blé apparaît composé de grains de grande ou de petite taille et, très rarement, de taille intermédiaire. Les grains de grande taille, d'un diamètre de 10-60 µm, sont discoïdes ou, plus rarement, réniformes (en vue de face). Le hile central et les stries sont invisibles ou à peine visibles et les grains présentent parfois des bords fissurés. Vus de profil, les grains sont elliptiques, fusiformes et le hile apparaît comme une fente le long de l'axe principal. Les grains de petite taille, arrondis ou polyédriques, ont un diamètre de 2-10 µm. Entre des plaques ou prismes polarisants orientés orthogonalement, les grains présentent distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur le hile.

B. Mettez en suspension 1 g d'amidon de blé dans 50 mL d'*eau R*, chauffez à ébullition pendant 1 min et refroidissez. Il se forme un empois trouble et peu épais.

C. A 1 mL de l'empois obtenu dans l'identification B, ajoutez 0,05 mL de *solution d'iode R1*. Il apparaît une coloration bleu foncé qui disparaît au chauffage.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 7,0.

Agitez 5,0 g d'amidon de blé avec 25,0 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 60 s et laissez reposer pendant 15 min.

Eléments étrangers. Examiné au microscope en utilisant un mélange à volumes égaux de *glycérol R* et d'*eau R*, l'amidon de blé ne présente d'éléments autres que des grains d'amidon qu'à l'état de traces. Il n'y a pas de grains d'amidon d'origine étrangère.

Protéines totales : au maximum 0,3 pour cent (correspondant à 0,048 pour cent de N_2, facteur de conversion : 6,25) déterminé sur 6,0 g d'amidon de blé par dosage de l'azote après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*). La méthode est modifiée comme suit : entraînez les parcelles solides adhérant au col du matras par lavage avec 25 mL d'*acide sulfurique R*, continuez le chauffage jusqu'à obtention d'une solution limpide et ajoutez 45 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*.

Substances oxydantes (*2.5.30*) : au maximum 20 ppm, calculé en H_2O_2.

Dioxyde de soufre (*2.5.29*) : au maximum 50 ppm.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm.

Agitez 1,5 g d'amidon de blé avec 15 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Filtrez. Le filtrat satisfait à l'essai.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 15,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 130 °C pendant 90 min sur 1,000 g d'amidon de blé.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,6 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'amidon de blé.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

01/2009:0344

AMIDON DE MAÏS

Maydis amylum

DÉFINITION

L'amidon de maïs est retiré du caryopse de *Zea mays* L.

CARACTÈRES

Aspect : poudre d'un blanc mat à faiblement jaunâtre, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96 pour cent.

La présence de grains ayant des fentes ou des irrégularités sur leur bord est exceptionnelle.

IDENTIFICATION

A. Examiné au microscope en utilisant un grossissement d'au moins 20 × et en utilisant un mélange à volumes égaux de *glycérol R* et d'*eau R*, l'amidon de maïs se présente en grains anguleux polyédriques de taille irrégulière et de diamètre compris entre environ 2 µm et environ 23 µm ou en grains arrondis ou sphéroïdaux de taille irrégulière et de diamètre compris entre environ 25 µm et environ 35 µm. Ils comportent un hile central formé par une cavité distincte ou par 2-5 fissures étoilées et sont dépourvus de stries concentriques. Entre des plaques ou prismes polarisants orientés orthogonalement, ils présentent distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur le hile.

B. Chauffez à ébullition une suspension de 1 g d'amidon de maïs dans 50 mL d'*eau R* pendant 1 min et refroidissez. Il se forme un empois trouble et liquide.

C. A 1 mL de l'empois obtenu dans l'identification B, ajoutez 0,05 mL de *solution d'iode R1*. Il apparaît une coloration rouge-orange à bleu foncé qui disparaît par chauffage.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 7,0.

Agitez 5,0 g d'amidon de maïs avec 25,0 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 60 s et laissez reposer pendant 15 min.

Eléments étrangers. Examiné au microscope en utilisant un mélange à volumes égaux de *glycérol R* et d'*eau R*, l'amidon de maïs ne présente d'éléments autres que des grains d'amidon qu'à l'état de traces. Il n'y a pas de grains d'amidon d'origine étrangère.

Substances oxydantes (*2.5.30*) : au maximum 20 ppm, calculé en H_2O_2.

Dioxyde de soufre (*2.5.29*) : au maximum 50 ppm.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm.

Agitez 1,5 g d'amidon de maïs avec 15 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Filtrez. Le filtrat satisfait à l'essai.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 15,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 130 °C pendant 90 min sur 1,000 g d'amidon de maïs.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,6 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'amidon de maïs.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

01/2009:2403

AMIDON DE POIS

Pisi amylum

DÉFINITION

L'amidon de pois est issu des graines de *Pisum sativum* L.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, très fine.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Examiné au microscope en utilisant un mélange à volumes égaux de *glycérol R* et d'*eau R*, l'amidon de pois apparaît composé en majorité de grands grains elliptiques (25-45 µm), parfois irréguliers, ou réniformes. Une faible population de petits grains ronds de 5-8 µm est également observable. Les grains peuvent présenter des fentes ou des irrégularités. Certains grains présentent des stries concentriques peu marquées. Quelques grains présentent également une fissure centrale. Entre des plaques ou prismes polarisants orientés orthogonalement, les grains présentent distinctement le phénomène de la croix noire.

B. Mettez en suspension 1 g d'amidon de pois dans 50 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition pendant 1 min et refroidissez. Il se forme un empois trouble et peu épais.

C. A 1 mL de l'empois obtenu dans l'identification B, ajoutez 0,05 mL de *solution d'iode R1*. Il apparaît une coloration bleu foncé qui disparaît au chauffage.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 8,0.

Agitez 5,0 g d'amidon de pois dans 25,0 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 60 s. Laissez reposer pendant 15 min puis mélangez à nouveau.

Eléments étrangers. Examiné au microscope en utilisant un mélange à volumes égaux de *glycérol R* et d'*eau R*, l'amidon de pois ne présente d'éléments autres que des grains d'amidon qu'à l'état de traces. Il n'y a pas de grains d'amidon d'origine étrangère.

Substances oxydantes (*2.5.30*) : au maximum 20 ppm, calculé en H_2O_2.

Dioxyde de soufre (*2.5.29*) : au maximum 50 ppm.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 50 ppm.

Agitez 1,0 g d'amidon de pois avec 50 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Filtrez. Le filtrat satisfait à l'essai du fer.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 16,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 130 °C pendant 90 min sur 1,000 g d'amidon de pois.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,6 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'amidon de pois.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

01/2009:0355

AMIDON DE POMME DE TERRE

Solani amylum

DÉFINITION

L'amidon ou fécule de pomme de terre est l'amidon retiré des tubercules de *Solanum tuberosum* L.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96 pour cent.

L'amidon de pomme de terre ne doit pas contenir de grains d'amidon d'origine étrangère. Il peut contenir quelques fragments tissulaires provenant de la plante d'origine, mais seulement en quantité infime.

IDENTIFICATION

A. Examiné au microscope en utilisant un mélange à volumes égaux de *glycérol R* et d'*eau R*, l'amidon de pomme de terre apparaît composé de grains irréguliers, soit ovoïdes ou piriformes (habituellement 30-100 μm, occasionnellement plus de 100 μm), soit ronds (10-35 μm). On observe occasionnellement de l'amidon formé de 2-4 grains. Les grains ovoïdes ou piriformes comportent un hile excentrique et les grains ronds un hile centré ou légèrement excentrique. Tous les grains présentent des stries concentriques très apparentes. Entre des plaques ou prismes polarisants orientés orthogonalement, les grains présentent distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur le hile.

B. Mettez en suspension 1 g d'amidon de pomme de terre dans 50 mL d'*eau R*, chauffez à ébullition pendant 1 min et refroidissez. Il se forme un empois épais et opalescent.

C. A 1 mL de l'empois obtenu dans l'identification B, ajoutez 0,05 mL de *solution d'iode R1*. Il apparaît une coloration rouge-orange ou bleu foncé qui disparaît au chauffage.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 8,0.

Agitez 5,0 g d'amidon de pomme de terre avec 25,0 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 60 s et laissez reposer pendant 15 min.

Eléments étrangers. Examiné au microscope en utilisant un mélange à volumes égaux de *glycérol R* et d'*eau R*, l'amidon de pomme de terre ne présente d'éléments autres que des grains d'amidon qu'à l'état de traces. Il n'y a pas de grains d'amidon d'origine étrangère.

Substances oxydantes (*2.5.30*) : au maximum 20 ppm, calculé en H_2O_2.

Dioxyde de soufre (*2.5.29*) : au maximum 50 ppm.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm.

Agitez 1,5 g d'amidon de pomme de terre avec 15 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Filtrez. Le filtrat satisfait à l'essai limite du fer.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 20,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 130 °C pendant 90 min sur 1,000 g d'amidon de pomme de terre.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,6 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'amidon de pomme de terre.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

01/2009:0349

AMIDON DE RIZ

Oryzae amylum

DÉFINITION

L'amidon de riz est retiré du caryopse d'*Oryza sativa* L.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, très fine, qui crisse sous la pression des doigts.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96 pour cent.

L'amidon de riz ne doit pas contenir de grains d'amidon d'origine étrangère. Il peut contenir quelques fragments d'albumen du fruit, mais seulement à l'état de traces.

IDENTIFICATION

A. Examiné au microscope en utilisant un mélange à volumes égaux de *glycérol R* et d'*eau R*, l'amidon de riz présente des grains polyédriques, simples, mesurant 1-10 μm, le plus souvent 4-6 μm. Ces grains simples se regroupent souvent en grains composés, ellipsoïdaux, de 50-100 μm de diamètre. Les grains comportent un hile central peu apparent et sont dépourvus de stries concentriques ; entre des plaques ou prismes polarisants orientés orthogonalement, ils présentent distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur le hile.

B. Chauffez à ébullition une suspension de 1 g d'amidon de riz dans 50 mL d'*eau R* pendant 1 min et refroidissez. Il se forme un empois trouble et liquide.

C. A 1 mL de l'empois obtenu dans l'identification B, ajoutez 0,05 mL de *solution d'iode R1*. Il apparaît une coloration rouge-orange à bleu foncé qui disparaît par chauffage.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 8,0.

Pendant 60 s, agitez 5,0 g d'amidon de riz avec 25,0 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Laissez reposer pendant 15 min.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm pour le filtrat.

Agitez 1,5 g d'amidon de riz avec 15 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Filtrez.

Eléments étrangers. Examinez au microscope en utilisant un mélange à volumes égaux de *glycérol R* et d'*eau R*. L'amidon de riz ne présente de matière autre que des grains d'amidon qu'à l'état de traces. Aucun grain d'amidon d'origine étrangère ne doit être présent.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 15,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 130 °C pendant 90 min sur 1,00 g d'amidon de riz.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,6 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'amidon de riz.

Substances oxydantes (*2.5.30*) : au maximum 0,002 pour cent, calculé en H_2O_2.

Dioxyde de soufre (*2.5.29*) : au maximum 50 ppm.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

01/2011:2165

AMIDON HYDROXYPROPYLÉ

Amylum hydroxypropylum

[9049-76-7]

DÉFINITION

L'amidon hydroxypropylé est un éther 2-hydroxypropylique partiel d'*Amidon de maïs (0344)*, d'*Amidon de pomme de terre (0355)*, d'amidon de manioc, d'*Amidon de riz (0349)* ou d'*Amidon de pois (2403)* chimiquement modifié par une éthérification avec l'oxyde de propylène. De plus, cet amidon peut être partiellement hydrolysé, à l'aide d'acides ou d'enzymes, pour obtenir de l'amidon fluidifié à viscosité réduite.

Les amidons hydroxypropylés obtenus à partir de différentes sources botaniques peuvent ne pas présenter les mêmes propriétés en ce qui concerne leur usage à des fins pharmaceutiques spécifiques. Les types d'amidon hydroxypropylé ne doivent donc pas être interchangés sauf si l'équivalence de leurs performances a été établie et si l'Autorité compétente a donné son accord.

Le mélange d'amidons d'origine botanique différente avant le processus de modification chimique n'est pas autorisé.

PRODUCTION

La production de l'amidon hydroxypropylé doit être conforme aux exigences de la législation européenne en matière d'additifs alimentaires.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou légèrement jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Examinez au microscope à un grossissement d'au moins 20 × et en utilisant un mélange à volumes égaux de *glycérol R* et d'*eau R*. L'amidon hydroxypropylé présente les caractères suivants, selon la source botanique indiquée sur l'étiquette.
   - *Amidon hydroxypropylé à base de maïs* : il apparaît composé de grains anguleux polyédriques de taille irrégulière et d'un diamètre d'environ 2-23 µm ou de grains arrondis ou sphéroïdaux de taille irrégulière et d'un diamètre d'environ 25-35 µm. Ils comportent un hile central formé par une cavité distincte ou par 2-5 fissures étoilées et sont dépourvus de stries concentriques. Entre des plaques ou prismes polarisants orientés orthogonalement, les grains d'amidon présentent distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur le hile.
   - *Amidon hydroxypropylé à base de pomme de terre* : il apparaît composé de grains irréguliers, soit ovoïdes ou piriformes (habituellement 30-100 µm, occasionnellement plus de 100 µm), soit ronds (10-35 µm). On observe occasionnellement de l'amidon formé de 2-4 grains. Les grains ovoïdes ou piriformes comportent un hile excentrique et les grains ronds un hile centré ou légèrement excentrique. Tous les grains présentent des stries concentriques très apparentes. Entre des plaques ou prismes polarisants orientés orthogonalement, les grains d'amidon présentent distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur le hile.
   - *Amidon hydroxypropylé à base de manioc* : il apparaît composé de grains sphériques comportant une face tronquée, d'un diamètre généralement de 5-35 µm, et présentant typiquement une fente circulaire ou plusieurs fentes en étoile. Certains grains peuvent aussi être ovoïdes ou lenticulaires. Le hile central est parfois légèrement fissuré. Entre des plaques ou prismes polarisants orientés orthogonalement, les grains d'amidon présentent distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur le hile.
   - *Amidon hydroxypropylé à base de riz* : il présente des grains polyédriques, simples, mesurant 1-10 µm, le plus souvent 4-6 µm. Ces grains simples se regroupent souvent en grains composés, ellipsoïdaux, de 50-100 µm de diamètre. Les grains comportent un hile central peu apparent et sont dépourvus de stries concentriques. Entre des plaques ou prismes polarisants orientés orthogonalement, les grains d'amidon présentent distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur le hile.
   - *Amidon hydroxypropylé à base de pois* : il apparaît composé en majorité de grands grains elliptiques (25-45 µm), parfois irréguliers, ou réniformes. Une faible population de petits grains ronds de 5-8 µm est également observable. Les grains peuvent présenter des fentes ou des irrégularités. Certains grains présentent des stries concentriques peu marquées. Quelques grains présentent également une fissure centrale. Entre des plaques ou prismes polarisants orientés orthogonalement, les grains d'amidon présentent distinctement le phénomène de la croix noire.

B. Mettez en suspension 1 g d'amidon hydroxypropylé dans 50 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition pendant 1 min et refroidissez. Il se forme un empois translucide ou limpide.

C. A 1 mL de l'empois obtenu dans l'identification B, ajoutez 0,05 mL de *solution d'iode R1*. Il apparaît une coloration rouge-orange ou bleu foncé qui disparaît par chauffage.

D. Introduisez 0,1 g d'amidon hydroxypropylé dans une fiole jaugée de 100 mL et ajoutez 12,5 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Placez la fiole dans un bain-marie et chauffez jusqu'à dissolution de l'échantillon. Refroidissez et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Introduisez 1 mL de cette solution dans un tube à essai gradué de 25 mL, muni d'un bouchon en verre et, en maintenant le tube immergé dans de l'eau froide, ajoutez, goutte à goutte, 8 mL d'*acide sulfurique R*. Mélangez soigneusement et placez le tube dans un bain-marie bouillant pendant exactement 3 min. Transférez immédiatement le tube dans un bain de glace jusqu'à refroidissement de la solution. Ajoutez 0,6 mL de *solution de ninhydrine R2*, en prenant soin de laisser couler le réactif le long de la paroi du tube. Agitez immédiatement et soigneusement, puis placez le tube dans un bain-marie à 25 °C pendant 100 min. Complétez à 25 mL avec de l'*acide sulfurique R* et mélangez par retournement du tube à plusieurs reprises. N'agitez pas. Il se développe une coloration violette dans les 5 min.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 8,0.

Agitez 5,0 g d'amidon hydroxypropylé avec 25,0 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 60 s. Laissez reposer pendant 15 min.

Eléments étrangers. Examiné au microscope en utilisant un mélange à volumes égaux de *glycérol R* et d'*eau R*, l'amidon hydroxypropylé ne présente d'éléments autres que des grains d'amidon qu'à l'état de traces.

Groupes hydroxypropyle. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (*2.2.33*).

Solution d'étalon interne. Dispersez 50,0 mg de *sel sodique d'acide 3-triméthylsilyl-1-propane sulfonique R* dans environ 5 g d'*oxyde de deutérium R1*, pesé à 0,1 mg près. Conservez dans un flacon scellé.

Solution à examiner. Dispersez 20 g d'amidon hydroxypropylé dans 200,0 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* à température ambiante, agitez pendant 15 min et filtrez. Répétez 2 fois l'opération. En cas de faible dispersibilité ou de filtration lente, utilisez de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* refroidi

pour l'opération de rinçage. Séchez l'amidon lavé pendant au moins 4 h à l'étuve, sous vide, à une température de 30 ± 5 °C. Déterminez le taux d'humidité *W* sur 5 g de cet échantillon lavé et séché en utilisant l'essai de perte à la dessiccation. Pesez 12,0 mg (substance desséchée) de la substance lavée et séchée dans un tube à RMN de 5 mm. Ajoutez 0,75 mL d'*oxyde de deutérium R1* et 0,1 mL de *solution de chlorure de deutérium R*. Fermez le tube, mélangez, puis placez-le dans un bain-marie bouillant jusqu'à obtention d'une solution limpide (3 min à 1 h maximum). Quand une solution limpide est obtenue, laissez refroidir à température ambiante. Séchez l'extérieur du tube et pesez le tube à 0,1 mg près. Ajoutez 0,05 mL de la solution d'étalon interne et pesez à 0,1 mg près. Déterminez la masse de solution d'étalon interne introduite dans le tube. Mélangez uniformément.

Appareillage : spectromètre RMN-FT opérant au minimum à 300 MHz.

Acquisition des spectres RMN ^{1}H. Les paramètres suivants peuvent être utilisés :

– *largeur de balayage* : 8 ppm (– 1,0 à + 7 ppm),
– *décalage de la fréquence d'irradiation* : aucune,
– *domaine de temps* : au moins 64 K,
– *largeur d'impulsion* : 90°,
– *retard d'impulsion* : 10 s,
– *balayage à vide* : 0,
– *nombre de balayages* : 8.

Utilisez le signal CH_3 de l'étalon interne pour le référencement des déplacements. Le déplacement du pic central du multiplet est fixé à 0 ppm.

Enregistrez le signal FID.

Lancez le sous-programme d'intégration après les corrections de phases et la correction de la ligne de base entre – 0,5 ppm et + 6 ppm.

Mesurez la surface des pics du doublet issus des groupes méthyle de la fonction hydroxypropyle à + 1,2 ppm (A_2) et des groupes méthyle à 0 ppm de l'étalon interne (A_1) sans satellites ^{13}C.

Le signal issu des 3 protons du groupe méthyle dans la fonction hydroxypropyle est mesuré. Calculez la teneur en groupes hydroxypropyle en pourcentage *m/m* (substance desséchée), à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{3A_2}{A_1} \times \frac{W_1 \times m_1}{218} \times 59 \times \frac{100}{m} \times \frac{100}{100 - W}$$

3 = valeur numérique représentant les 3 groupes méthyle dans l'étalon interne,
A_1 = surface des groupes méthyle de l'étalon interne,
A_2 = surface des groupes méthyle de l'hydroxypropyle,
W_1 = fraction de la masse de l'étalon interne dans la solution d'étalon interne, en milligrammes par gramme,
m_1 = masse de la solution d'étalon interne dans le tube à RMN, en grammes,
218 = masse molaire de l'étalon interne, en grammes par mole,
59 = masse molaire du groupe hydroxypropyle, en grammes par mole,
m = masse de l'échantillon à examiner lavé et séché dans le tube à RMN, en milligrammes,
W = taux d'humidité en pourcentage *m/m*.

Limite :

– *groupes hydroxypropyle* : au maximum 7,0 pour cent.

Substances oxydantes (*2.5.30*) : au maximum 20 ppm, calculé en H_2O_2.

Dioxyde de soufre (*2.5.29*) : au maximum 50 ppm.

Fer (*2.4.9*)

– Pour l'amidon hydroxypropylé à base de maïs, de pomme de terre, de manioc ou de riz : au maximum 20 ppm.
  Agitez 1,0 g d'amidon hydroxypropylé avec 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Filtrez. Le filtrat satisfait à l'essai du fer.
– Pour l'amidon hydroxypropylé à base de pois : au maximum 50 ppm.
  Agitez 1,0 g d'amidon hydroxypropylé avec 50 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Filtrez. Le filtrat satisfait à l'essai du fer.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*), déterminé à l'étuve à 130 °C pendant 90 min sur 1,000 g d'amidon hydroxypropylé :

– au maximum 15,0 pour cent pour l'amidon hydroxypropylé à base de maïs, de manioc, de riz ou de pois,
– au maximum 20,0 pour cent pour l'amidon hydroxypropylé à base de pomme de terre.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,6 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'amidon hydroxypropylé.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la source botanique de l'amidon et le type de modification.

01/2010:1267

AMIDON PRÉGÉLATINISÉ

Amylum pregelificatum

DÉFINITION

L'amidon prégélatinisé est préparé à partir d'*Amidon de maïs (0344)*, d'*Amidon de pomme de terre (0355)* ou d'*Amidon de riz (0349)* par traitement mécanique en présence d'eau à l'aide d'un procédé thermique ou non, pour rompre tout ou partie des grains d'amidon, puis séchage. Il ne contient aucune substance ajoutée mais peut être modifié pour le rendre compressible et améliorer ses caractéristiques de fluidité.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune.

L'amidon prégélatinisé gonfle dans l'eau froide.

IDENTIFICATION

A. Examinez au microscope en utilisant un mélange à volumes égaux d'*eau R* et de *glycérol R*. L'amidon prégélatinisé présente des paillettes ou des grains irréguliers, translucides, blancs ou blanc-jaune, dont la surface est irrégulière. Sous lumière polarisée (entre nicols croisés), des grains d'amidon présentant distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur le hile peuvent être présents.

B. Dispersez 0,5 g d'amidon prégélatinisé dans 2 mL d'*eau R* sans chauffer et ajoutez 0,05 mL de *solution d'iode R1*. Il se développe une coloration violet-rouge ou bleu.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 7,0.

Ajoutez progressivement 3,0 g d'amidon prégélatinisé à 100,0 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, tout en maintenant sous agitation constante. Déterminer le pH dès obtention d'une solution homogène.

Substances oxydantes (*2.5.30*). L'amidon prégélatinisé satisfait à l'essai des substances oxydantes. Utilisez comme solvant un mélange à volume égaux de *méthanol R* et d'*eau R*.

Dioxyde de soufre (*2.5.29*) : au maximum 50 ppm.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez le résidu obtenu dans l'essai des cendres sulfuriques dans 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Filtrez. Le filtrat satisfait à l'essai.

Eléments étrangers. Examiné au microscope en utilisant un mélange à volumes égaux d'*eau R* et de *glycérol R*, l'amidon prégélatinisé présente tout au plus, à l'état de traces, des fragments d'éléments autres que des grains d'amidon.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 15,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 130 °C pendant 90 min sur 1,000 g d'amidon prégélatinisé.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,6 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'amidon prégélatinisé.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type d'amidon à partir duquel est préparé l'amidon prégélatinisé.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour l'amidon prégélatinisé utilisé comme diluant, liant ou désagrégeant dans les comprimés et les gélules.

Matières solubles dans l'eau froide. Transférez 100 mL d'*eau R* à 25 ± 1 °C dans un vase à précipiter et ajoutez 1,000-3,000 g d'amidon prégélatinisé tout en agitant. Maintenez sous agitation pendant 10 min. Transférez 35 mL de la dispersion dans un tube à centrifugation et centrifugez à 3000 *g* pendant 15 min. Transférez 25 mL du surnageant dans un creuset ayant été préalablement séché au four à 120 ± 2 °C pendant 4 h et pesé à 0,1 mg près. Evaporez à siccité au bain-marie puis placez le creuset dans un four à 120 ± 2 °C pendant 4 h. Laissez refroidir dans un dessiccateur. Pesez à nouveau le creuset à 0,1 mg près.

Déterminez le pourcentage de matières solubles dans l'eau froide à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(B-A)\times\frac{100}{25}\times 100}{S\times\frac{100-C}{100}}$$

A = masse initiale du creuset, en grammes,

B = masse finale du creuset, en grammes,

C = perte à la dessiccation, en pourcentage,

S = masse de l'échantillon, en grammes.

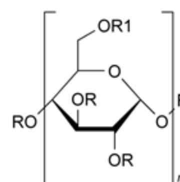
Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Aptitude à l'écoulement des poudres (*2.9.36*).

01/2011:1785

AMIDONS HYDROXYÉTHYLÉS

Amyla hydroxyethyla



R = -[CH$_2$CH$_2$O]$_{n'}$-H (n' = 0, 1, 2...)

R1 = -[CH$_2$CH$_2$O]$_{n''}$-H (n'' = 0 ou 1) ou glucose

$[C_6H_{10}O_5(C_2H_4O)_x]_n$ avec x = substitution molaire
[9005-27-0]

DÉFINITION

Les amidons hydroxyéthylés sont des éthers poly(2-hydroxy-éthyliques) partiels d'amidon de maïs cireux ou d'amidon de pomme de terre, principalement constitués d'amylopectine. Le type d'amidon hydroxyéthylé est défini par 2 nombres : la masse moléculaire *Mw* moyenne et le nombre de groupes hydroxyéthyle par unité anhydroglucose, exprimé par la substitution molaire *SM*. L'amidon hydroxyéthylé est également caractérisé par le rapport entre le nombre de groupes hydroxyéthyle situés en C2 et le nombre de groupes hydroxyéthyle situés en C6, appelé rapport C2/C6. Les paramètres *Mw*, *SM* et rapport C2/C6 sont déterminés par les conditions de réaction lors de la production.

PRODUCTION

Les amidons hydroxyéthylés sont produits à partir d'amidon de maïs cireux ou d'amidon de pomme de terre par hydrolyse acide et réaction avec l'oxyde d'éthylène ; ils sont purifiés par ultrafiltration.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le diméthylsulfoxyde, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

Les amidons hydroxyéthylés sont hygroscopiques jusqu'à atteindre une teneur en eau d'environ 12 pour cent à 15 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Comparaison : *amidon hydroxyéthylé de Mw moyenne SCR*.

   Résultats : le spectre obtenu avec l'amidon hydroxyéthylé présente les mêmes bandes d'absorption que celles du spectre obtenu avec l'*amidon hydroxyéthylé de Mw moyenne SCR*. Du fait des différences dans la substitution de la substance, l'intensité de certaines bandes d'absorption peut varier.

B. A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,1 mL d'*iode 0,05 M*. Il apparaît une coloration brun-rouge ou violet-bleu.

C. Masse moléculaire (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'amidon hydroxyéthylé (substance desséchée) dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 7,0.

A 25 mL de solution S, ajoutez 0,2 mL d'une solution saturée de *chlorure de potassium R*.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,025, déterminé à 400 nm sur la solution S filtrée sur un filtre de 0,2 µm.

Masse moléculaire *Mw* et distribution de masse moléculaire. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution tampon. Dissolvez 54,34 g d'*acétate de sodium R* dans de l'*eau R*, ajoutez 100,0 mL d'*acide acétique glacial R* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution mère à examiner. Dissolvez 2,0 g d'amidon hydroxyéthylé (substance desséchée) dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Ajoutez 10,0 mL de solution tampon et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Pour préparer la solution témoin (a),

– si la *Mw* nominale de la substance à examiner est inférieure à 300 000, utilisez l'*amidon hydroxyéthylé de Mw moyenne SCR* ;

– si la *Mw* nominale de la substance à examiner est supérieure à 300 000, utilisez l'*amidon hydroxyéthylé de Mw élevée SCR*.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,4 g d'*amidon hydroxyéthylé de Mw moyenne SCR* ou d'*amidon hydroxyéthylé de Mw élevée SCR* dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 2,0 mL de solution tampon et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *phase stationnaire* : *gel de polyméthacrylate hydroxylé R*,

– 4 colonnes montées en série :

Longueur en m	Diamètre interne en mm	Taille des particules en µm	Porosité en nm
0,30	7,5	17	> 100
0,30	7,5	17	100
0,30	7,5	10	20
0,30	7,5	10	12,5

Phase mobile. Prélevez 100,0 mL de solution tampon et complétez à 1 L avec de l'*eau R*.

Débit : 0,5-1,0 mL/min.

Détection : détecteur à angles multiples de dispersion de lumière laser et réfractomètre maintenu à température constante, montés en série.

Volume d'injection : 50 µL.

Déterminez la solution de travail appropriée comme suit : injectez les solutions témoins (a) et (b), la valeur moyenne de *Mw* déterminée avec la solution témoin (b) ne s'écarte pas de plus de 3 pour cent de la valeur moyenne de *Mw* déterminée avec la solution témoin (a). Si l'écart satisfait aux exigences, utilisez la solution témoin (a) pour vérifier le critère de conformité du système.

Si l'écart est supérieur, injectez la solution témoin (c) et déterminez la valeur moyenne de *Mw*. La valeur moyenne de *Mw* déterminée avec la solution témoin (c) ne s'écarte pas de plus de 3 pour cent de la valeur moyenne de *Mw* déterminée avec la solution témoin (b). Si l'écart satisfait aux exigences, utilisez la solution témoin (b) pour vérifier le critère de conformité du système.

Si l'écart est supérieur, injectez la solution témoin (d) et déterminez la valeur moyenne de *Mw*. La valeur moyenne de *Mw* déterminée avec la solution témoin (d) ne s'écarte pas de plus de 3 pour cent de la valeur moyenne de *Mw* déterminée avec la solution témoin (c). Si l'écart satisfait aux exigences, utilisez la solution témoin (c) pour vérifier le critère de conformité du système.

Conformité du système :

– *Mw moyenne* : ne s'écarte pas de plus de 5 pour cent de la valeur assignée à l'*amidon hydroxyéthylé de Mw moyenne SCR* ou à l'*amidon hydroxyéthylé de Mw élevée SCR*.

Si nécessaire, diluez la solution mère à examiner afin d'avoir la même concentration que celle de la solution témoin utilisée pour la vérification de la conformité du système.

Résultats : utilisez un intégrateur approprié pour déterminer la valeur moyenne de *Mw* et la *Mw* des fractions en masse inférieure et supérieure (10 pour cent).

***Mw* basse 2000 - 100 000**	***Mw* moyenne 100 000 - 300 000**	***Mw* élevée 300 000 - 900 000**
Mw déterminée = *Mw* nominale ± 15 pour cent		
Mw à 10 pour cent de la fraction inférieure > 10 pour cent de la *Mw* nominale	*Mw* à 10 pour cent de la fraction inférieure > 15 000	*Mw* à 10 pour cent de la fraction inférieure > 15 000
Mw à 10 pour cent de la fraction supérieure < 300 pour cent de la *Mw* nominale	*Mw* à 10 pour cent de la fraction supérieure < 300 pour cent de la *Mw* nominale	*Mw* à 10 pour cent de la fraction supérieure < 500 pour cent de la *Mw* nominale

Rapport C2/C6. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution A. Mélangez des volumes égaux d'*acide sulfurique dilué R* et d'*eau R*.

Solution à examiner. Introduisez 0,18 g d'amidon hydroxyéthylé dans un flacon de 5 mL. Ajoutez 3,0 mL de solution A, obturez, scellez le flacon et agitez jusqu'à dissolution. Chauffez les flacons pendant 4 h dans un bloc chauffant préchauffé à 100 °C, en agitant de temps en temps. Refroidissez à température ambiante. Ouvrez le flacon et ajoutez avec précaution 0,9 g de *carbonate de baryum R*. Agitez avec précaution puis centrifugez à environ 9000 *g* pendant environ 15 min. Vérifiez la neutralité du surnageant limpide à l'aide d'un papier indicateur de pH. Si la solution est toujours acide, ajoutez du *carbonate de baryum R* par portions de 0,2 g jusqu'à obtention d'une solution neutre. Filtrez le surnageant limpide (diamètre de pores 0,45 µm). Introduisez 0,5 mL du filtrat dans le flacon d'un auto-échantillonneur et évaporez à siccité à 40 °C (plusieurs heures sont généralement nécessaires). Reprenez le résidu avec 0,50 mL de *pyridine R*, 0,25 mL de *N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide R* et 25 µL de *chlorotriméthylsilane R*. Scellez le flacon et chauffez à 40 °C pendant 1 h en agitant de temps en temps. Refroidissez à température ambiante. Placez le flacon dans l'auto-échantillonneur et effectuez 3 injections à partir de chaque flacon. Préparez 2 solutions identiques.

Solution témoin. Préparez selon les indications données pour la solution à examiner en utilisant l'*amidon hydroxyéthylé de Mw moyenne SCR* au lieu de la substance à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 15 m, Ø = 0,32 mm,

– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hydrogène pour chromatographie R* à une pression constante de 69 kPa.

Rapport de division : 1:20.

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 1	150
	1 - 25	150 → 270
	25 - 28	270
Chambre à injection		250
Détecteur		300

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Identification des pics : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*amidon hydroxyéthylé de Mw moyenne SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin pour identifier les pics dus au produit de dérivation 1, au produit de dérivation 2, au produit de dérivation 3, au 2-*O*-hydroxyéthyl-α-D-glucose, au 6-*O*-hydroxyéthyl-α-D-glucose, au 2-*O*-hydroxyéthyl-β-D-glucose et au 6-*O*-hydroxyéthyl-β-D-glucose.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus au 2-*O*-hydroxyéthyl-β-D-glucose et au 6-*O*-hydroxyéthyl-β-D-glucose,
– *facteur de symétrie* : 0,6 à 1,5 pour le pic dû au produit de dérivation 1,
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 5,0 pour cent pour le produit de dérivation 1 après 3 injections.

Calculez le rapport C2/C6 à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_1 + A_2 + A_3 + A_4 + A_5}{A_6 + A_7}$$

A_1 = surface du pic dû au produit de dérivation 1,

A_2 = surface du pic dû au produit de dérivation 2,

A_3 = surface du pic dû au produit de dérivation 3,

A_4 = surface du pic dû au 2-*O*-hydroxyéthyl-α-D-glucose,

A_5 = surface du pic dû au 2-*O*-hydroxyéthyl-β-D-glucose,

A_6 = surface du pic dû au 6-*O*-hydroxyéthyl-α-D-glucose,

A_7 = surface du pic dû au 6-*O*-hydroxyéthyl-β-D-glucose.

Calculez la valeur moyenne du rapport C2/C6 à partir des valeurs obtenues avec les 2 solutions à examiner.

L'essai n'est valable que si la différence entre les 2 valeurs obtenues n'est pas supérieure à 5 pour cent.

Limite : le rapport C2/C6 ne s'écarte pas de plus de 20,0 pour cent de la valeur nominale.

Substitution molaire *SM*. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

La teneur en groupes hydroxyéthyle est déterminée après hydrolyse par l'acide iodhydrique en iodoéthane.

Solution d'étalon interne. Prélevez 1,0 mL de *toluène R* et complétez à 200,0 mL avec du *xylène R*.

Solution à examiner. Introduisez 50,0 mg d'amidon hydroxyéthylé et environ 0,10-0,15 g d'*acide adipique R* dans un flacon de 5 mL. Ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et 2,0 mL d'*acide iodhydrique R*. Obturez et scellez fermement le flacon à l'aide d'un septum et d'une capsule en aluminium à opercule centrale détachable. Préparez 5 fois la solution à examiner.

Solutions témoins. Utilisez 7 flacons de 5 mL et introduisez dans chaque flacon environ 0,10-0,15 g d'*acide adipique R*. Dans chaque flacon, ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et 2,0 mL d'*acide iodhydrique R*. Obturez et scellez fermement les flacons à l'aide d'un septum et d'une capsule en aluminium à opercule centrale détachable. Pesez exactement les flacons à 0,01 mg près. Introduisez respectivement 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg et 70 mg d'*iodoéthane R* à l'aide d'une seringue de 100 μL, en perçant les septums avec précaution. Pesez à nouveau exactement les flacons à 0,01 mg près et calculez la quantité exacte d'*iodoéthane R* ajoutée.

Déterminez la masse des flacons à 1 mg près. Placez les flacons pendant 10 h dans un bloc chauffant préchauffé à 150 °C. Après refroidissement à température ambiante, déterminez la masse de chaque flacon à 1 mg près. Ne conservez que les flacons pour lesquels la perte de masse est inférieure ou égale à 5 mg. Dans 4 flacons de solution à examiner et 5 flacons des solutions témoins, prélevez 100 μL de la phase supérieure, introduisez-les dans le flacon d'un auto-échantillonneur et complétez avec 1,0 mL de *xylène R*. Scellez les flacons immédiatement et agitez brièvement.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : *poly[(cyanopropyl)(phényl)]-[diméthyl]siloxane R* (épaisseur du film 3 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 8 mL/min.

Rapport de division : 1:20.

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 4	50
	4 - 16	50 → 230
	16 - 20	230
Chambre à injection		200
Détecteur		280

Détection : ionisation de flamme.

Volume d'injection : 1 μL ; injectez chaque solution 2 fois.

Ordre d'élution : iodoéthane, toluène.

Conformité du système : solutions témoins :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'iodoéthane et au toluène.
– calculez le rapport entre la surface du pic dû à l'*iodoéthane R* et la surface du pic dû à l'étalon interne pour chaque chromatogramme. Tracez la droite de régression linéaire à partir de la représentation graphique des rapports calculés pour les solutions témoins en fonction de la quantité d'*iodoéthane R* ajoutée (en milligrammes). Le coefficient de détermination R^2 n'est pas inférieur à 0,990.

Résultats : calculez la quantité *T* d'iodoéthane en milligrammes présente dans la solution à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A - B}{M}$$

A = rapport entre la surface du pic dû à l'iodoéthane et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

B = ordonnée à l'origine de la droite,

M = pente de la droite.

Calculez ensuite la teneur pour cent en oxyde d'éthylène *C* à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{44,05 \times T \times 100}{155,97 \times m}$$

m = masse de la prise d'essai d'amidon hydroxyéthylé, en milligrammes,

44,05 = masse moléculaire de l'oxyde d'éthylène,

155,97 = masse moléculaire de l'iodoéthane.

Calculez ensuite la *SM* à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{C \times 162,14}{(100 - C) \times 44,05}$$

162,14 = masse moléculaire de l'anhydroglucose,

44,05 = masse moléculaire de l'oxyde d'éthylène.

Calculez la valeur moyenne de la *SM* à partir des valeurs obtenues avec les 4 solutions à examiner.

Limite : 0,05 à 2,4, sans s'écarter de plus de 8,0 pour cent de la valeur nominale.

Ethylèneglycol. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g d'amidon hydroxyéthylé (substance desséchée) dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,800 g d'*éthylèneglycol R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*.

Précolonne :
- *dimensions* : *l* = 0,01 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 30 °C.

Phase mobile : *eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Solution post-colonne. Prélevez 750 mL d'*hydroxyde de sodium 2 M R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit de la solution post-colonne : 0,2 mL/min.

Détection : détecteur ampérométrique à pulsations.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'éthylèneglycol.

Temps de rétention : éthylèneglycol = environ 4 min.

Conformité du système : solution témoin :
- *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal,
- *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 10,0 pour cent après 6 injections.

Après au maximum 8 injections de l'échantillon, lavez la colonne selon le programme suivant.

Solution de rinçage : *acétonitrile pour chromatographie R*, *eau R* (20:80 *V/V*).

Intervalle (min)	Phase mobile (pour cent *V/V*)	Solution de rinçage (pour cent *V/V*)
0 - 15	75	25
15 - 20	75 → 0	25 → 100
20 - 25	0	100
25 - 30	0 → 100	100 → 0
30 - 100	100	0

Limite :
- *éthylèneglycol* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (40 ppm).

2-Chloroéthanol. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Mélange de solvants : *méthanol R*, *acétonitrile R* (25:75 *V/V*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,250 g de *2,6-diméthylaniline R* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 0,5 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner. Introduisez 1,0 g d'amidon hydroxyéthylé dans un flacon de 20 mL. Ajoutez 10,0 mL du mélange de solvants. Fermez soigneusement. Traitez dans un bain à ultrasons pendant 3,5 h. Laissez refroidir à température ambiante. A 1,0 mL de la solution obtenue, ajoutez 0,8 mL de solution d'étalon interne.

Solution témoin. Dissolvez 0,250 g de *2-chloroéthanol R* dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 0,8 mL de la solution d'étalon interne.

Précolonne :
- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : *l* = 10 m, Ø = 0,53 mm,
- *phase stationnaire* : *polyéthylèneglycol avec désactivation polaire R*.

Colonne :
- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
- *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hydrogène pour chromatographie R*.

Débit : 2,9 mL/min.

Programme de division :

Intervalle (min)	Etat de la division	Rapport de division
initial	actif	1:20
0,01	inactif	1:20
0,50	actif	1:20

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 4	45
	4 - 23,5	45 → 240
	23,5 - 28,5	240
Chambre à injection		250
Détecteur		270

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Conformité du système : solution témoin :
- *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic dû au 2-chloroéthanol,
- *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 10,0 pour cent après 6 injections.

Limite :
- *2-chloroéthanol* : calculez le rapport *R* entre la surface du pic dû au 2-chloroéthanol et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin ; calculez le rapport entre la surface du pic dû au 2-chloroéthanol et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner : ce rapport n'est pas supérieur à *R* (5 ppm).

Oxyde d'éthylène. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g d'amidon hydroxyéthylé dans 1,0 mL d'*eau R*. Fermez soigneusement le flacon. Préparez 2 solutions identiques.

Solution mère de référence. Introduisez 80 mL d'*eau R* dans une fiole jaugée de 100 mL. Refroidissez à environ 4 °C pendant au moins 30 min. Placez la fiole sur une balance et introduisez lentement 1,0 g d'*oxyde d'éthylène R*. Déterminez précisément la quantité d'oxyde d'éthylène par pesée différentielle. Complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Conservez la solution dans un réfrigérateur et utilisez-la dans les 4 semaines.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution mère de référence et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Utilisez dans les 24 h.

Solution témoin (b). Dissolvez 1,0 g d'amidon hydroxyéthylé dans 1,0 mL de solution témoin (a). Fermez soigneusement le flacon. Préparez 2 solutions identiques.

Colonne :

- *matériau* : quartz,
- *dimensions* : l = 30 m, Ø = 0,32 mm,
- *phase stationnaire* :*poly[(cyanopropyl)(phényl)][diméthyl]siloxane R* (épaisseur du film 1,5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R* avec une pression de 110,3 kPa.

Rapport de division : 1:35.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

- *température d'équilibrage* : 80 °C,
- *durée d'équilibrage* : 40 min,
- *température de la ligne de transfert* : 150 °C,
- *durée de pressurisation* : 2,0 min,
- *durée d'injection* : 3 s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 20	40
	20 - 30	40 → 240
	30 - 40	240
Chambre à injection		140
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : injectez un volume approprié de la phase gazeuse de la solution à examiner et de la solution témoin (b).

Conformité du système :

- *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic dû à l'oxyde d'éthylène dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limite :

- *oxyde d'éthylène* : au maximum 0,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 ppm).

Chlorure de sodium : au maximum 0,1 pour cent.

Solution à examiner. Dans une fiole conique de 250 mL, dissolvez 10,0 g d'amidon hydroxyéthylé dans 100 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL d'*acide nitrique dilué R* et 5,0 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L.

Solution témoin. Dans une fiole conique de 250 mL, diluez 5,0 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L avec 100 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL d'*acide nitrique dilué R*.

Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Calculez la teneur pour cent en chlorure de sodium à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(n_1 - n_2) \times 5,844 \times 100}{m}$$

n_1 = volume de *nitrate d'argent 0,1 M* utilisé pour la solution à examiner, en millilitres,

n_2 = volume de *nitrate d'argent 0,1 M* utilisé pour la solution témoin, en millilitres,

m = masse d'amidon hydroxyéthylé dans la solution à examiner, en milligrammes.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2 g d'amidon hydroxyéthylé dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL d'amidon hydroxyéthylé satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 15,0 pour cent, déterminé à 105 °C sur 1,000 g d'amidon hydroxyéthylé.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 2,5 UI/g.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

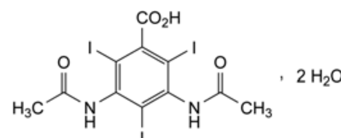
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique les valeurs de masse moléculaire moyenne, de substitution molaire et du rapport C2/C6 (valeurs nominales).

01/2008:0873
corrigé 6.0

AMIDOTRIZOÏQUE (ACIDE) DIHYDRATÉ

Acidum amidotrizoicum dihydricum



$C_{11}H_9I_3N_2O_4,2H_2O$ M_r 650
[50978-11-5]

DÉFINITION

L'acide amidotrizoïque dihydraté contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide 3,5-bis(acétylamino)-2,4,6-triiodobenzoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, très peu soluble dans l'eau et dans l'alcool. L'acide amidotrizoïque dihydraté se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Examinez l'acide amidotrizoïque dihydraté par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*acide amidotrizoïque dihydraté SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

C. Dans une petite capsule de porcelaine, introduisez 50 mg d'acide amidotrizoïque dihydraté et chauffez doucement au-dessus d'une flamme nue. Il se dégage des vapeurs violettes.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g d'acide amidotrizoïque dihydraté dans de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 20 mL avec la même solution alcaline. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,50 g d'acide amidotrizoïque dihydraté dans une solution d'*ammoniaque R* à 3 pour cent *V/V* dans le *méthanol R* et complétez à 10 mL avec la même solution.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec une solution d'*ammoniaque R* à 3 pour cent *V/V* dans le *méthanol R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 50 mL avec une solution d'*ammoniaque R* à 3 pour cent *V/V* dans le *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 50 mg d'*acide amidotrizoïque dihydraté SCR* dans une solution d'*ammoniaque R* à 3 pour cent *V/V* dans le *méthanol R* et complétez à 10 mL avec la même solution.

Déposez séparément sur la plaque 2 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide formique anhydre R*, de 25 volumes de *méthyléthylcétone R* et de 60 volumes de *toluène R*. Laissez sécher la plaque jusqu'à évaporation des solvants et examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent).

Halogénures. Dissolvez 0,55 g d'acide amidotrizoïque dihydraté dans un mélange de 4 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 15 mL d'*eau R*. Ajoutez 6 mL d'*acide nitrique dilué R* et filtrez. 15 mL du filtrat satisfont à l'essai limite des chlorures (*2.4.4*) (150 ppm exprimés en chlorures).

Amines aromatiques libres. *Maintenez les solutions et les réactifs dans un bain d'eau glacée, à l'abri d'une lumière vive.* Dans une fiole jaugée de 50 mL introduisez 0,50 g d'acide amidotrizoïque dihydraté et ajoutez 15 mL d'*eau R*. Agitez et ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Refroidissez dans un bain d'eau glacée et ajoutez 5 mL d'une solution récemment préparée de *nitrite de sodium R* à 5 g/L et 12 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez doucement et laissez reposer exactement 2 min après l'addition de l'acide chlorhydrique, ajoutez 10 mL d'une solution de *sulfamate d'ammonium R* à 20 g/L. Laissez reposer 5 min en agitant fréquemment et ajoutez 0,15 mL d'une solution d'*α-naphtol R* à 100 g/L dans l'*alcool R*. Agitez et laissez reposer pendant 5 min. Ajoutez 3,5 mL de *solution tampon pH 10,9 R*, mélangez et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Après 20 min au plus, l'absorbance (*2.2.25*) de la solution mesurée à 485 nm, en utilisant comme liquide de compensation une solution préparée simultanément et de la même manière sans addition d'acide amidotrizoïque dihydraté, n'est pas supérieure à 0,30.

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez 2,0 g d'acide amidotrizoïque dihydraté dans 4 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g d'acide amidotrizoïque dihydraté, la perte à la dessiccation est de 4,5 pour cent à 7,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'acide amidotrizoïque dihydraté, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

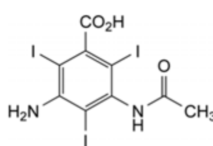
Dans un ballon à fond rond de 250 mL, introduisez 0,150 g d'acide amidotrizoïque dihydraté. Ajoutez 5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*, 20 mL d'*eau R*, 1 g de *poudre de zinc R* et quelques billes de verre. Placez sur le ballon un réfrigérant à reflux et portez à ébullition pendant 30 min. Laissez refroidir et rincez le réfrigérant avec 20 mL d'*eau R*, en recueillant les liquides de rinçage dans le ballon. Filtrez sur un filtre en verre fritté (*2.1.2*) et lavez le filtre à plusieurs reprises avec de l'*eau R*. Rassemblez le filtrat et les eaux de lavage, ajoutez 40 mL d'*acide sulfurique dilué R* et titrez immédiatement par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*), en utilisant un système d'électrodes approprié, par exemple un système argent-sulfate mercureux.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 20,47 mg de $C_{11}H_9I_3N_2O_4$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

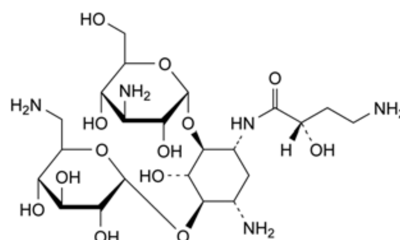


A. acide 3-(acétylamino)-5-amino-2,4,6-triiodobenzoïque.

01/2010:1289

AMIKACINE

Amikacinum



$C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ M_r 585,6

[37517-28-5]

DÉFINITION

6-*O*-(3-Amino-3-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-4-*O*-(6-amino-6-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-1-*N*-[(2*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-désoxy-D-streptamine.

Substance antimicrobienne obtenue à partir de kanamycine A.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *amikacine SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
   Solution à examiner. Dissolvez 25 mg d'amikacine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
   Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*amikacine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *monosulfate de kanamycine SCR* dans 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : la phase inférieure d'un mélange à volumes égaux d'*ammoniaque concentrée R*, de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R1* et chauffez à 110 °C pendant 5 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 9,5 à 11,5.

Dissolvez 0,1 g d'amikacine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 97 à + 105 (substance anhydre).

Dissolvez 0,50 g d'amikacine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Maintenez les solutions à 10 °C.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,100 g d'amikacine dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Dans un flacon à bouchon rodé, ajoutez 0,2 mL de cette solution à 2,0 mL d'une solution d'*acide 2,4,6-trinitrobenzènesulfonique R* à 10 g/L. Ajoutez 3,0 mL de *pyridine R* et fermez hermétiquement le flacon. Agitez énergiquement pendant 30 s et chauffez dans un bain-marie à 75 °C pendant 45 min. Refroidissez dans de l'eau froide pendant 2 min et ajoutez 2 mL d'*acide acétique glacial R*. Agitez énergiquement pendant 30 s.

Solution à examiner (b). Dissolvez 50,0 mg d'amikacine dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant, puis procédez selon les indications données pour la solution à examiner (a).

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg d'*amikacine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant, puis procédez selon les indications données pour la solution à examiner (a).

Solution témoin (b). Dissolvez 50,0 mg d'*amikacine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant, puis procédez selon les indications données pour la solution à examiner (a).

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg d'*amikacine pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté A) dans 1,0 mL d'*eau R*, puis procédez selon les indications données pour la solution à examiner (a).

Solution à blanc. Procédez selon les indications données pour la solution à examiner (a) en utilisant 0,2 mL d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 2,7 g/L, ajustée à pH 6,5 avec une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 22 g/L, et 70 volumes de *méthanol R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 340 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de l'amikacine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*amikacine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport à l'amikacine (temps de rétention = environ 12 min) : impureté A = environ 1,5.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à l'amikacine et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus au blanc.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 8,5 pour cent, déterminé sur 0,200 g d'amikacine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'amikacine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

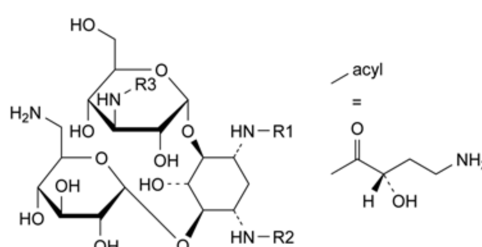
Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (b).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 2,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ à partir de la teneur déclarée de l'*amikacine SCR*.

IMPURETÉS



A. R1 = R3 = H, R2 = acyl : 4-*O*-(3-amino-3-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-6-*O*-(6-amino-6-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-1-*N*-[(2*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-désoxy-L-streptamine,

B. R1 = R2 = acyl, R3 = H : 4-*O*-(3-amino-3-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-6-*O*-(6-amino-6-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-1,3-*N*-bis[(2*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-désoxy-L-streptamine,

C. R1 = R2 = H, R3 = acyl : 4-*O*-(6-amino-6-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-6-*O*-[3-[[(2*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]amino]-3-désoxy-α-D-glucopyranosyl]-2-désoxy-D-streptamine,

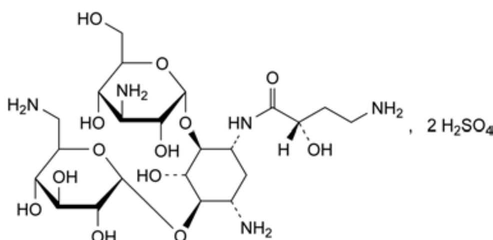
D. R1 = R2 = R3 = H : 6-*O*-(3-amino-3-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-4-*O*-(6-amino-6-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-2-désoxy-D-streptamine (kanamycine).

Monographies A

01/2010:1290
corrigé 7.0

AMIKACINE (SULFATE D')

Amikacini sulfas



$C_{22}H_{47}N_5O_{21}S_2$ M_r 782
[39831-55-5]

DÉFINITION

Sulfate de 6-*O*-(3-amino-3-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-4-*O*-(6-amino-6-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-1-*N*-[(2*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-désoxy-D-streptamine.

Substance antimicrobienne obtenue à partir de kanamycine A.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *sulfate d'amikacine SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de sulfate d'amikacine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *sulfate d'amikacine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *monosulfate de kanamycine SCR* dans 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : la phase inférieure d'un mélange à volumes égaux d'*ammoniaque concentrée R*, de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R1* et chauffez à 110 °C pendant 5 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Le sulfate d'amikacine donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*)

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 2,0 à 4,0.

Dissolvez 0,1 g de sulfate d'amikacine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 76 à + 84 (substance desséchée).

Dissolvez 0,50 g de sulfate d'amikacine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Maintenez les solutions à 10 °C.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,100 g de sulfate d'amikacine dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Dans un flacon à bouchon rodé, ajoutez 0,2 mL de cette solution à 2,0 mL d'une solution d'*acide 2,4,6-trinitrobenzènesulfonique R* à 10 g/L. Ajoutez 3,0 mL de *pyridine R* et fermez hermétiquement le flacon. Agitez vigoureusement pendant 30 s et chauffez dans un bain-marie à 75 °C pendant 2 h. Refroidissez dans de l'eau froide pendant 2 min et ajoutez 2 mL d'*acide acétique glacial R*. Agitez énergiquement pendant 30 s.

Solution à examiner (b). Dissolvez 50,0 mg de sulfate d'amikacine dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant, puis procédez selon les indications données pour la solution à examiner (a).

Solution témoin (a). Dissolvez 7,5 mg de *sulfate d'amikacine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant, puis procédez selon les indications données pour la solution à examiner (a).

Solution témoin (b). Dissolvez 37,4 mg de *sulfate d'amikacine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant, puis procédez selon les indications données pour la solution à examiner (a).

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg d'*amikacine pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté A) dans 1,0 mL d'*eau R*, puis procédez selon les indications données pour la solution à examiner (a).

Solution à blanc. Procédez selon les indications données pour la solution à examiner (a) en utilisant 0,2 mL d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 2,7 g/L, ajustée à pH 6,5 avec une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 22 g/L, et 70 volumes de *méthanol R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 340 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de l'amikacine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*amikacine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport à l'amikacine (temps de rétention = environ 12 min) : impureté A = environ 1,5.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à l'amikacine et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent) ;

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus au blanc, ni des pics éluant avant le pic principal.

Sulfate : 23,3 pour cent à 25,8 pour cent (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de sulfate d'amikacine dans 100 mL d'*eau R* et ajustez la solution à pH 11 avec de l'*ammoniaque concentrée R*. Ajoutez 10,0 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* et environ 0,5 mg de *pourpre de phtaléine R*. Titrez par l'*édétate de sodium 0,1 M* en ajoutant 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* au moment où la coloration de la solution commence à changer, puis poursuivez le titrage jusqu'à disparition de la coloration bleu-violet.

1 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* correspond à 9,606 mg de sulfate (SO_4).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 13,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 3 h sur 0,500 g de sulfate d'amikacine.

Pyrogènes (*2.6.8*). Le sulfate d'amikacine destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes satisfait à l'essai des pyrogènes. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 5 mL d'une solution contenant 25 mg de sulfate d'amikacine dans de l'*eau pour préparations injectables R*.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (b).

Conformité du système : solution témoin (b) :

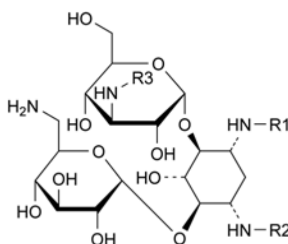
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 2,0 pour cent après 6 injections.

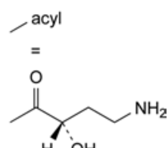
Calculez la teneur pour cent en $C_{22}H_{47}N_5O_{21}S_2$ en tenant compte de la teneur déclarée de $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$ de l'*amikacine SCR* et du facteur de conversion de 1,335.

CONSERVATION

Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS





A. R1 = R3 = H, R2 = acyl : 4-*O*-(3-amino-3-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-6-*O*-(6-amino-6-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-1-*N*-[(2*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-désoxy-L-streptamine,

B. R1 = R2 = acyl, R3 = H : 4-*O*-(3-amino-3-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-6-*O*-(6-amino-6-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-1,3-*N*-bis[(2*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-désoxy-L-streptamine,

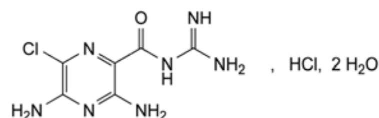
C. R1 = R2 = H, R3 = acyl : 4-*O*-(6-amino-6-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-6-*O*-[3-[[(2*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]amino]-3-désoxy-α-D-glucopyranosyl]-2-désoxy-D-streptamine,

D. R1 = R2 = R3 = H : 6-*O*-(3-amino-3-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-4-*O*-(6-amino-6-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-2-désoxy-D-streptamine (kanamycine).

04/2010:0651

AMILORIDE (CHLORHYDRATE D')

Amiloridi hydrochloridum



$C_6H_9Cl_2N_7O,2H_2O$ M_r 302,1

[17440-83-4]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 3,5-diamino-*N*-carbamimidoyl-6-chloropyrazine-2-carboxamide dihydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaune pâle ou jaune-vert.

Solubilité : peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate d'amiloride SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
   Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de chlorhydrate d'amiloride dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
   Solution témoin. Dissolvez 40 mg de *chlorhydrate d'amiloride SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
   Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.
   Phase mobile : *ammoniaque diluée R1, eau R, dioxane R* (6:6:88 *V/V/V*) ; mélange récemment préparé.
   Dépôt : 5 µL.
   Développement : sur les 2/3 de la plaque.
   Séchage : à l'air.
   Détection : examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.
   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa fluorescence et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dissolvez environ 10 mg de chlorhydrate d'amiloride dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 10 mL d'une solution de *cétrimide R* à 200 g/L, 0,25 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 1 mL d'*eau de brome R*. Il apparaît une coloration jaune-vert. Ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. La coloration vire au jaune foncé et la solution présente une fluorescence bleue en lumière ultraviolette à 365 nm.

D. Le chlorhydrate d'amiloride donne la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Acide libre. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate d'amiloride dans un mélange de 50 mL de *méthanol R* et de 50 mL d'*eau R*, et titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en déterminant le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). L'obtention du point de fin de titrage ne nécessite pas plus de 0,3 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate d'amiloride dans un mélange de 1 volume d'*acétonitrile R* et de 3 volumes d'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 1 volume d'*acétonitrile R* et de 3 volumes d'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec un mélange de 1 volume d'*acétonitrile R* et de 3 volumes d'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A d'amiloride SCR* dans un mélange de 1 volume d'*acétonitrile R* et de 3 volumes d'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 1 volume d'*acétonitrile R* et de 3 volumes d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 5 volumes de *solution d'hydroxyde de tétraméthylammonium R*, 250 volumes d'*acétonitrile R* et 745 volumes d'*eau R* ; ajustez à pH 7,0 avec un mélange de 1 volume d'*acide phosphorique R* et de 9 volumes d'*eau R*. Ajustez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile de façon que le temps de rétention du pic dû à l'impureté A soit de 5-6 min (une augmentation de la concentration en acétonitrile diminue le temps de rétention). Ajustez la concentration en hydroxyde de tétraméthylammonium et en acide phosphorique en maintenant le pH à 7,0, de façon que le temps de rétention de l'amiloride soit de 9-12 min (une augmentation de la concentration diminue le temps de rétention de l'amiloride).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de l'amiloride.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport signal/bruit* : au minimum 5,0 pour le pic dû à l'amiloride.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 11,0 pour cent à 13,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de chlorhydrate d'amiloride.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'amiloride.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate d'amiloride dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

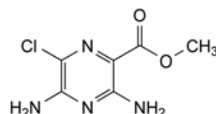
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 26,61 mg de $C_6H_9Cl_2N_7O$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A*.

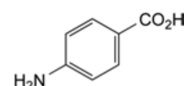


A. 3,5-diamino-6-chloropyrazine-2-carboxylate de méthyle.

01/2008:1687

4-AMINOBENZOÏQUE (ACIDE)

Acidum 4-aminobenzoicum



$C_7H_7NO_2$ M_r 137,1
[150-13-0]

DÉFINITION

Acide 4-aminobenzoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaune pâle.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool. L'acide 4-aminobenzoïque se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 186 °C à 189 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acide 4-aminobenzoïque SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg d'acide 4-aminobenzoïque dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*acide 4-aminobenzoïque SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acide 4-nitrobenzoïque R* dans 10 mL de solution témoin (a).

Plaque : plaque recouverte d'un gel de silice approprié contenant un indicateur de fluorescence dont l'intensité est optimale à 254 nm.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, hexane R, chlorure de méthylène R* (5:20:75 *V/V/V*).

Dépôt : 1 μL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g d'acide 4-aminobenzoïque dans de l'*alcool R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'acide 4-aminobenzoïque dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 25,0 mg d'*acide 4-nitrobenzoïque R* et 25,0 mg de *benzocaïne R* dans du *méthanol R*, puis complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,12 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'un mélange de 70 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes de *méthanol R*, et 80 volumes d'une solution contenant 1,5 g/L de *phosphate monopotassique R* et 2,5 g/L d'*octanesulfonate de sodium R* ajustée à pH 2,2 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 270 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 11 fois le temps de rétention de l'acide 4-aminobenzoïque.

Rétention relative par rapport à l'acide 4-aminobenzoïque (temps de rétention = environ 3 min) : impureté A = environ 4 ; impureté B = environ 9.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,2 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,2 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum 0,5 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,02 pour cent).

Impureté C et impureté D. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 20,0 mg d'*acide laurique R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 1,000 g d'acide 4-aminobenzoïque dans 10,0 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 84 g/L et extrayez avec 2 fois 10 mL de *chlorure de méthylène R*. Rassemblez et lavez avec 5 mL d'*eau R* ; filtrez sur du *sulfate sodique anhydre R*. Rincez le filtre avec du *chlorure de méthylène R*. Evaporez au bain-marie à 50-60 °C jusqu'à obtention d'un volume d'environ 1-5 mL. Ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg d'*aniline R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg de *p-toluidine R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Prélevez 0,50 mL de solution témoin (a), 0,50 mL de solution témoin (b) et 10,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : l = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly[méthyl(95)phényl(5)]-siloxane R* (épaisseur du film 0,5 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Rapport de division : 1:10.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 4	130
	4 - 6,5	130 → 180
	6,5 - 11,5	180
Chambre à injection		280
Détecteur		300

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 μL ; injectez la solution à examiner et la solution témoin (c).

Temps de rétention : étalon interne = environ 9,5 min.

Limites :

– *impureté C* : calculez le rapport (*R*) entre la surface du pic dû à l'impureté C et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ; calculez le rapport entre la surface du pic dû à l'impureté C et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner : ce rapport n'est pas supérieur à *R* (10 ppm),
– *impureté D* : calculez le rapport (*R*) entre la surface du pic dû à l'impureté D et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ; calculez le rapport entre la surface du pic dû à l'impureté D et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner : ce rapport n'est pas supérieur à *R* (10 ppm).

Fer (*2.4.9*) : au maximum 40 ppm.

Dissolvez 0,250 g d'acide 4-aminobenzoïque dans 3 mL d'*alcool R* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'acide 4-aminobenzoïque satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin en utilisant 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'acide 4-aminobenzoïque.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide 4-aminobenzoïque.

DOSAGE

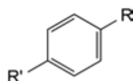
Dissolvez en chauffant 0,100 g d'acide 4-aminobenzoïque dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 13,71 mg de $C_7H_7NO_2$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. R = CO_2H, R′ = NO_2 : acide 4-nitrobenzoïque,

B. R = CO-O-C_2H_5, R′ = NH_2 : 4-aminobenzoate d'éthyle (benzocaïne),

C. R = H, R′ = NH_2 : aniline,

D. R = CH_3, R′ = NH_2 : 4-méthylaniline (*p*-toluidine).

01/2008:0874
corrigé 6.0

AMINOCAPROÏQUE (ACIDE)

Acidum aminocaproicum



$C_6H_{13}NO_2$ M_r 131,2
[60-32-2]

DÉFINITION

L'acide aminocaproïque contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide 6-aminohexanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool.

L'acide aminocaproïque fond en se décomposant vers 205 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez l'acide aminocaproïque par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*acide aminocaproïque SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 0,5 g d'acide aminocaproïque dans 4 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide chlorhydrique dilué R* et d'*eau R*. Evaporez à siccité au bain-marie et desséchez le résidu dans un dessiccateur. Dissolvez le résidu dans 2 mL environ d'*éthanol R* bouillant. Laissez refroidir et maintenez à 4-8 °C pendant 3 h. Filtrez sous pression réduite, lavez le résidu avec 10 mL environ d'*acétone R* et desséchez le résidu à 60 °C pendant 30 min. Le point de fusion (*2.2.14*) du résidu est de 131 °C à 133 °C.

D. Dissolvez 5 mg environ d'acide aminocaproïque dans 0,5 mL d'*eau distillée R*. Ajoutez 3 mL de *diméthylformamide R* et 2 mL de *solution d'acide ascorbique R*. Chauffez au bain-marie. Il se développe une coloration orange.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g d'acide aminocaproïque dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est incolore (*2.2.2, Procédé II*) et reste limpide pendant 24 h (*2.2.1*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 7,5 à 8,0.

Absorbance (*2.2.25*).

A. Mesurée à 287 nm, l'absorbance de la solution S n'est pas supérieure à 0,10. Mesurée à 450 nm, l'absorbance de la solution S n'est pas supérieure à 0,03.

B. Dans une capsule plate d'un diamètre de 9 cm, étalez 2,0 g d'acide aminocaproïque en couche uniforme, recouvrez la capsule et maintenez-la à 98-102 °C pendant 72 h. Dissolvez la substance dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Mesurée à 287 nm, l'absorbance de la solution n'est pas supérieure à 0,15. Mesurée à 450 nm, l'absorbance n'est pas supérieure à 0,03.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g d'acide aminocaproïque dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*acide aminocaproïque SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg d'*acide aminocaproïque SCR* et 10 mg de *leucine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Laissez sécher la plaque à l'air. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 20 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches principales nettement séparées.

Métaux lourds (*2.4.8*). 12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acide aminocaproïque, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'acide aminocaproïque, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

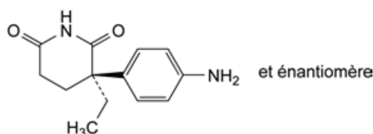
Dissolvez 0,100 g d'acide aminocaproïque dans 20 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de violet cristallisé R* jusqu'à virage du violet-bleu au vert-bleu.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 13,12 mg de $C_6H_{13}NO_2$.

01/2011:1291

AMINOGLUTÉTHIMIDE

Aminoglutethimidum



$C_{13}H_{16}N_2O_2$ M_r 232,3

[125-84-8]

DÉFINITION

(3*RS*)-3-(4-Aminophényl)-3-éthylpipéridine-2,6-dione.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou faiblement jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 150 °C à 154 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *aminoglutéthimide SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg d'aminoglutéthimide dans de l'*acétone R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*aminoglutéthimide SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg d'*aminoglutéthimide SCR* et 25 mg de *glutéthimide SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, méthanol R, acétate d'éthyle R* (0,5:15:85 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g d'aminoglutéthimide dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *méthanol R, solution tampon acétate pH 5,0 R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'aminoglutéthimide dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A d'aminoglutéthimide SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (4 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 27 volumes de *méthanol R* et 73 volumes de *solution tampon acétate pH 5,0 R*.

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de l'aminoglutéthimide.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport à l'aminoglutéthimide (temps de rétention = environ 9 min) : impureté A = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'aminoglutéthimide et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *total* : au maximum 2,0 pour cent pour la somme des teneurs de toutes les impuretés,
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Impureté D. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière. Pour dissoudre la substance de référence et la substance à examiner, n'utilisez ni le traitement aux ultrasons ni le chauffage mais l'agitation.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'aminoglutéthimide dans du *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 3,0 mg d'*impureté D d'aminoglutéthimide SCR* dans du *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *diméthylsulfoxyde R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,12 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 0,285 g d'*édétate de sodium R* dans de l'*eau R*, ajoutez 7,5 mL d'*acide acétique dilué R* et 50 mL d'*hydroxyde de potassium 0,1 M* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*. Ajustez à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*. Mélangez 350 mL de cette solution avec 650 mL de *méthanol R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 328 nm.

Injection : 10 µL.

Conformité du système : solution à examiner :

- *nombre de plateaux théoriques* : au minimum 3300, calculé pour le pic principal,
- *coefficient de distribution massique* : 2,0 à 5,0 pour le pic principal,
- *facteur de symétrie* : au maximum 1,2 pour le pic principal.

Limite :

- *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (300 ppm).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm.

Prélevez 6 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'aminoglutéthimide dans 15 mL d'*acétone R* puis complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution de 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 5 mL d'*eau R* et de 15 mL d'*acétone R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'aminoglutéthimide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'aminoglutéthimide.

DOSAGE

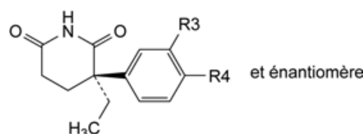
Dissolvez 0,180 g d'aminoglutéthimide dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 23,23 mg de $C_{13}H_{16}N_2O_2$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, D.

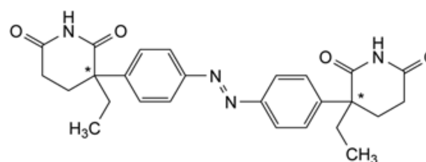
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C.*



A. R3 = NH_2, R4 = H : (3*RS*)-3-(3-aminophényl)-3-éthylpipéridine-2,6-dione (3-aminoglutéthimide),

B. R3 = NO_2, R4 = H : (3*RS*)-3-éthyl-3-(3-nitrophényl)-pipéridine-2,6-dione,

C. R3 = H, R4 = NO_2 : (3*RS*)-3-éthyl-3-(4-nitrophényl)-pipéridine-2,6-dione,

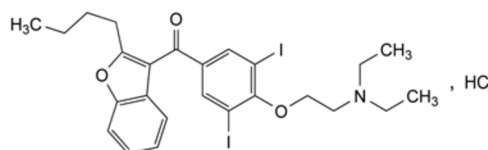


D. 3,3′-[diazènediylbis(4,1-phénylène)]bis(3-éthylpipéridine-2,6-dione) (azoglutéthimide).

01/2008:0803
corrigé 6.3

AMIODARONE (CHLORHYDRATE D')

Amiodaroni hydrochloridum



$C_{25}H_{30}ClI_2NO_3$ M_r 682
[19774-82-4]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]-3,5-diiodophényl]méthanone.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate d'amiodarone SCR.*

B. Le chlorhydrate d'amiodarone donne la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_5 ou JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate d'amiodarone dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 3,2 à 3,8.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate d'amiodarone dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* en chauffant à 80 °C, refroidissez et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Impureté H. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et conservez-les à l'abri d'une lumière vive.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,500 g de chlorhydrate d'amiodarone dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *chlorhydrate de (2-chloroéthyl)diéthylamine R* (impureté H) dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Mélangez 2,0 mL de solution à examiner et 2,0 mL de solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide formique anhydre R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (5:10:85 *V/V/V*).

Dépôt : 50 µL de solution à examiner et de solution témoin (a) ; 100 µL de solution témoin (b).

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air froid.

Détection : pulvérisez de la *solution d'iodobismuthate de potassium R1*, puis de la *solution diluée de peroxyde d'hydrogène R* et examinez immédiatement à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– la tache due à l'impureté H est nettement visible.

Limite :

– *impureté H* : s'il apparaît une tache de même R_F que la tache due à l'impureté H dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b), elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon pH 4,9. A 800 mL d'*eau R*, ajoutez 3,0 mL d'*acide acétique glacial R*, ajustez à pH 4,9 avec de l'*ammoniaque diluée R1* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,125 g de chlorhydrate d'amiodarone dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R* puis complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 5 mg d'*impureté D d'amiodarone SCR*, 5 mg d'*impureté E d'amiodarone SCR* et 5,0 mg de *chlorhydrate d'amiodarone SCR* dans du *méthanol R* puis complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : solution tampon pH 4,9, *méthanol R*, *acétonitrile R* (30:30:40 *V/V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'amiodarone.

Rétention relative par rapport à l'amiodarone (temps de rétention = environ 24 min) : impureté A = environ 0,26 ; impureté D = environ 0,29 ; impureté E = environ 0,37 ; impureté B = environ 0,49 ; impureté C = environ 0,55 ; impureté G = environ 0,62 ; impureté F = environ 0,69.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus aux impuretés D et E.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'amiodarone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic dû à l'amiodarone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic dû à l'amiodarone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic dû à l'amiodarone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05 pour cent).

Iodures : au maximum 150 ppm.

Préparez la solution à examiner et la solution témoin simultanément.

Solution A. Ajoutez 1,50 g de chlorhydrate d'amiodarone à 40 mL d'*eau R* à 80 °C et agitez jusqu'à dissolution complète. Refroidissez et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. A 15,0 mL de solution A, ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*, puis 1,0 mL d'*iodate de potassium 0,05 M* et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 4 h.

Solution témoin. A 15,0 mL de solution A, ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*, puis 1,0 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 88,2 mg/L et 1,0 mL d'*iodate de potassium 0,05 M*. Complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 4 h.

Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des solutions à 420 nm, en utilisant un mélange de 15,0 mL de solution A et de 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* complété à 20,0 mL avec de l'*eau R* comme liquide de compensation. L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à la moitié de celle de la solution témoin.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate d'amiodarone satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin en utilisant 2 mL de *solution témoin à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé par chauffage à 50 °C sous une pression ne dépassant pas 0,3 kPa pendant 4 h sur 1,000 g de chlorhydrate d'amiodarone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'amiodarone.

DOSAGE

Dissolvez 0,600 g de chlorhydrate d'amiodarone dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 75 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

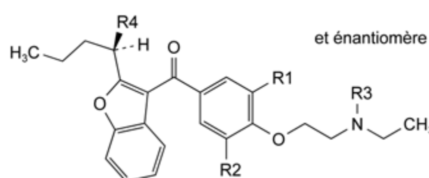
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 68,18 mg de $C_{25}H_{30}ClI_2NO_3$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière, à une température ne dépassant pas 30 °C.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H.

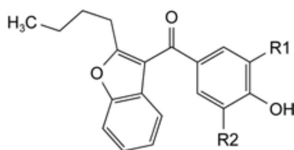


A. R1 = R2 = R4 = H, R3 = C_2H_5 : (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]méthanone,

B. R1 = R2 = I, R3 = R4 = H : (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(éthylamino)éthoxy]-3,5-diiodophényl]méthanone,

C. R1 = I, R2 = R4 = H, R3 = C_2H_5 : (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]-3-iodophényl]méthanone,

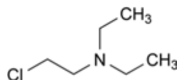
G. R1 = R2 = I, R3 = C_2H_5, R4 = OCH_3 : [4-[2-(diéthylamino)éthoxy]-3,5-diiodophényl][2-[(1*RS*)-1-méthoxybutyl]benzofuran-3-yl]méthanone,



D. R1 = R2 = I : (2-butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophényl)méthanone,

E. R1 = R2 = H : (2-butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxyphényl)méthanone,

F. R1 = I, R2 = H : (2-butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3-iodophényl)méthanone,

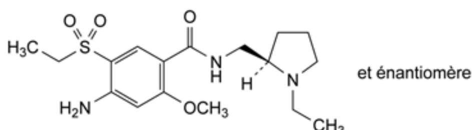


H. 2-chloro-*N,N*-diéthyléthanamine (2-chlorotriéthylamine, (2-chloroéthyl)diéthylamine).

01/2008:1490
corrigé 7.0

AMISULPRIDE

Amisulpridum



$C_{17}H_{27}N_{3}O_{4}S$ M_r 369,5
[71675-85-9]

DÉFINITION

4-Amino-*N*-[[(2*RS*)-1-éthylpyrrolidin-2-yl]méthyl]-5-(éthylsulfonyl)-2-méthoxybenzamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'éthanol anhydre.

F : environ 126 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *amisulpride SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g d'amisulpride dans 3 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique R* et de 4 volumes d'*eau R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 5,0 g d'amisulpride dans du *diméthylformamide R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g d'amisulpride dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*impureté A de sulpiride SCR* (impureté A d'amisulpride) dans du *méthanol R* et complétez à 25 mL avec le même solvant. Prélevez 2 mL de solution et complétez à 20 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : la phase supérieure obtenue après agitation du mélange d'une solution d'*ammoniaque concentrée R* à 50 pour cent *V/V*, d'*éthanol anhydre R* et d'*éther isopropylique R* (10:25:65 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 100-105 °C pendant 15 min.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

Limite :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g d'amisulpride dans 30 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile B.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 30 volumes de phase mobile A et de 70 volumes de phase mobile B. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec un mélange de 30 volumes de phase mobile A et de 70 volumes de phase mobile B.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté B d'amisulpride SCR* dans 5 mL de solution à examiner et complétez à 50 mL avec un mélange de 30 volumes de phase mobile A et de 70 volumes de phase mobile B. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec un mélange de 30 volumes de phase mobile A et de 70 volumes de phase mobile B.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsylilylé pour chromatographie R* (5 µm) à microparticules présentant un taux de carbone de 16 pour cent, une surface spécifique de 330 m^2/g et un diamètre de pores de 7,5 nm.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *méthanol R*,

– *phase mobile B* : solution d'*octanesulfonate de sodium R* à 0,7 g/L dans de l'*acide sulfurique dilué R* à 0,25 pour cent *V/V*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 18	30 → 36	70 → 64
18 - 35	36 → 52	64 → 48
35 - 45	52	48

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 10 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'amisulpride et à l'impureté B.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),

– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Agitez 0,5 g d'amisulpride avec 30 mL d'*eau R* pendant 10 min. Filtrez. 15 mL du filtrat satisfont à l'essai.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 4,0 g d'amisulpride dans 5 mL d'*acide acétique dilué R* en chauffant légèrement, laissez refroidir et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g d'amisulpride.

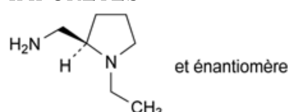
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'amisulpride.

DOSAGE

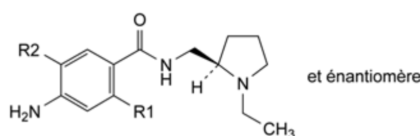
Dissolvez en agitant 0,300 g d'amisulpride dans un mélange de 5 mL d'*anhydride acétique R* et de 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 36,95 mg de $C_{17}H_{27}N_3O_4S$.

IMPURETÉS



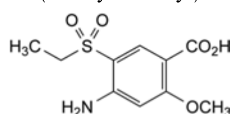
A. [(2*RS*)-1-éthylpyrrolidin-2-yl]méthanamine,



B. R1 = OH, R2 = SO_2-CH_2-CH_3 : 4-amino-*N*-[[(2*RS*)-1-éthylpyrrolidin-2-yl]méthyl]-5-(éthylsulfonyl)-2-hydroxybenzamide,

C. R1 = OCH_3, R2 = I : 4-amino-*N*-[[(2*RS*)-1-éthylpyrrolidin-2-yl]méthyl]-5-iodo-2-méthoxybenzamide,

D. R1 = OCH_3, R2 = SO_2-CH_3 : 4-amino-*N*-[[(2*RS*)-1-éthylpyrrolidin-2-yl]méthyl]-2-méthoxy-5-(méthylsulfonyl)benzamide,

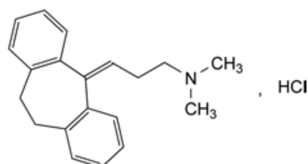


E. acide 4-amino-5-(éthylsulfonyl)-2-méthoxybenzoïque.

01/2008:0464
corrigé 6.3

AMITRIPTYLINE (CHLORHYDRATE D')

Amitriptylini hydrochloridum



$C_{20}H_{24}ClN$ M_r 313,9
[549-18-8]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulén-5-ylidène)-*N,N*-diméthylpropan-1-amine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate d'amitriptyline SCR.*

B. 20 mg de chlorhydrate d'amitriptyline donnent la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,25 g de chlorhydrate d'amitriptyline dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 0,20 g de chlorhydrate d'amitriptyline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate d'amitriptyline dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de *dibenzosubérone SCR* (impureté A) et 5,0 mg de *chlorhydrate de cyclobenzaprine SCR* (impureté B) dans 5,0 mL de solution à examiner, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé à groupement polaire intercalé postgreffé R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 35 volumes d'*acétonitrile R* et 65 volumes d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 5,23 g/L préalablement ajustée à pH 7,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'amitriptyline.

Rétention relative par rapport à l'amitriptyline (temps de rétention = environ 14 min) : impureté B = environ 0,9 ; impureté A = environ 2,2.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'amitriptyline.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impureté A* : au maximum 0,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'amitriptyline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),

– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic dû à l'amitriptyline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à l'amitriptyline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate d'amitriptyline satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de chlorhydrate d'amitriptyline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'amitriptyline.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate d'amitriptyline dans 30 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 31,39 mg de $C_{20}H_{24}ClN$.

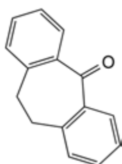
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

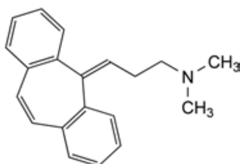
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B.*

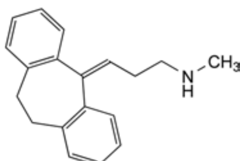
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C, D, E, F, G.*



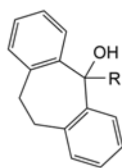
A. 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulén-5-one (dibenzosubérone),



B. 3-(5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulén-5-ylidène)-*N,N*-diméthylpropan-1-amine (cyclobenzaprine),

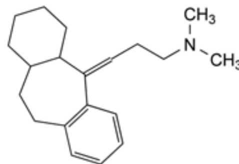


C. 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulén-5-ylidène)-*N*-méthylpropan-1-amine (nortriptyline),

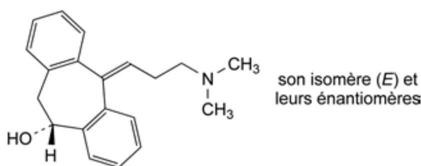


D. R = CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)$_2$: 5-[3-(diméthylamino)propyl]-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulén-5-ol,

G. R = H : 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulén-5-ol (dibenzosubérol),



E. *N,N*-diméthyl-3-(1,2,3,4,4a,10,11,11a-octahydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulén-5-ylidène)propan-1-amine,

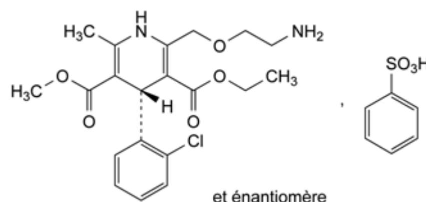


F. (5*EZ*,10*RS*)-5-[3-(diméthylamino)propylidène]-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulén-10-ol.

04/2010:1491

AMLODIPINE (BÉSILATE D')

Amlodipini besilas



$C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$ M_r 567,1
[111470-99-6]

DÉFINITION

Benzènesulfonate de (4*RS*)-2-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-4-(2-chlorophényl)-6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de 3-éthyle et de 5-méthyle.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol anhydre, peu soluble dans le 2-propanol.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *bésilate d'amlodipine SCR*.

ESSAI

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 0,250 g de bésilate d'amlodipine dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de bésilate d'amlodipine dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté B d'amlodipine SCR* et 5 mg d'*impureté G d'amlodipine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg d'*amlodipine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés D, E et F) dans 10 mL de *méthanol R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A d'amlodipine SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de la solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (e). Dissolvez 50,0 mg de *bésilate d'amlodipine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
- *température* : 30 °C.

Phase mobile : solution d'*acétate d'ammonium R* à 2,3 g/L, *méthanol R* (30:70 *V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 237 nm.

Injection : 20 μL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a), (b), (c) et (d).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'amlodipine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*amlodipine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés D, E et F. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier le pic correspondant à l'impureté A.

Rétention relative par rapport à l'amlodipine (temps de rétention = environ 20 min) : impureté G = environ 0,15 ; impureté B = environ 0,2 ; impureté D = environ 0,5 ; impureté F = environ 0,8 ; impureté E = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés B et G.

Limites :

- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté D = 1,7 ; impureté F = 0,7 ;
- *impureté D* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
- *impureté A* : au maximum 1,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,15 pour cent) ;
- *impuretés E, F* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
- *total* : au maximum 8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,8 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent). Ne tenez pas compte de tout pic correspondant au sulfonate de benzène (rétention relative = environ 0,14).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent déterminé sur 1,000 g de bésilate d'amlodipine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent déterminé sur 1,0 g de bésilate d'amlodipine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b), solution témoin (e).

Calculez la teneur pour cent en $C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$ en tenant compte de la teneur déclarée du *bésilate d'amlodipine SCR*.

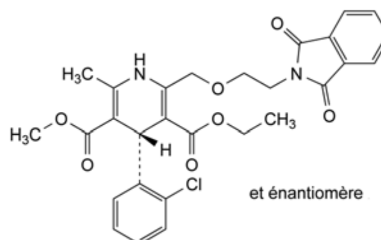
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

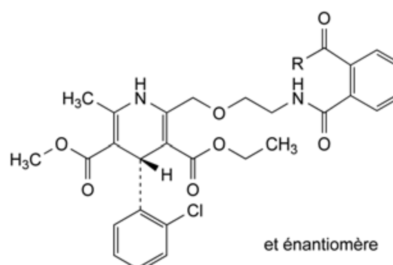
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, D, E, F.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, G, H.*

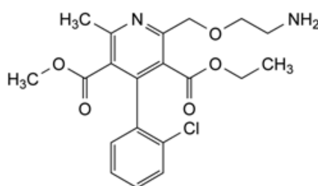


A. (4*RS*)-4-(2-chlorophényl)-2-[[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)éthoxy]méthyl]-6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de 3-éthyle et de 5-méthyle,

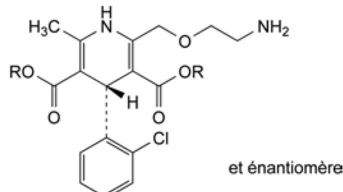


B. R = $NHCH_3$: (4*RS*)-4-(2-chlorophényl)-6-méthyl-2-[[2-[[2-(méthylcarbamoyl)benzoyl]amino]éthoxy]méthyl]-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de 3-éthyle et de 5-méthyle,

H. R = OH : acide 2-[[2-[[(4*RS*)-4-(2-chlorophényl)-3-(éthoxycarbonyl)-5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-1,4-dihydropyridin-2-yl]méthoxy]éthyl]carbamoyl]benzoïque,

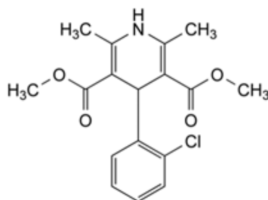


D. 2-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-4-(2-chlorophényl)-6-méthylpyridine-3,5-dicarboxylate de 3-éthyle et de 5-méthyle,



E. R = C_2H_5 : (4*RS*)-2-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-4-(2-chlorophényl)-6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle,

F. R = CH_3 : (4*RS*)-2-[(2-aminoéthoxy)méthyl]-4-(2-chlorophényl)-6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle,



G. 4-(2-chlorophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle.

01/2008:0877

AMMONIAQUE (SOLUTION CONCENTRÉE D')

Ammoniae solutio concentrata

NH_3 — M_r 17,03

DÉFINITION

Teneur : 25,0 pour cent *m/m* à 30,0 pour cent *m/m*.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore, très caustique.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Densité (*2.2.5*) : 0,892 à 0,910.

B. La solution concentrée d'ammoniaque est fortement alcaline (*2.2.4*).

C. A 0,5 mL de solution concentrée d'ammoniaque, ajoutez 5 mL d'*eau R*. Faites barboter de l'air dans la solution et dirigez le gaz qui s'échappe à la surface d'un mélange de 1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et de 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La coloration du mélange vire du rouge au jaune. Ajoutez 1 mL de *solution de cobaltinitrite de sodium R*. Il se forme un précipité jaune.

ESSAI

Solution S. Evaporez presqu'à siccité au bain-marie 220 mL de solution concentrée d'ammoniaque. Refroidissez, ajoutez 1 mL d'*acide acétique dilué R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

A 2 mL de solution concentrée d'ammoniaque, ajoutez 8 mL d'*eau R*.

Substances oxydables. Versez, avec précaution et en refroidissant, 8,8 mL de solution concentrée d'ammoniaque dans 100 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Ajoutez 0,75 mL de *permanganate de potassium 0,002 M*. Après 5 min, la solution reste légèrement rose.

Pyridine et substances apparentées : au maximum 2 ppm, calculé en pyridine.

Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution concentrée d'ammoniaque à 252 nm en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation. L'absorbance est au maximum de 0,06.

Carbonates : au maximum 60 ppm.

Dans un tube à essai à bouchon rodé, versez 10 mL de solution concentrée d'ammoniaque et 10 mL de *solution d'hydroxyde de calcium R*. Bouchez immédiatement et mélangez. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'une solution préparée simultanément et de la même manière avec 10 mL d'une solution de *carbonate de sodium anhydre R* à 0,1 g/L.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 1 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 5 ppm.

Prélevez 3 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 0,25 ppm.

Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 1 ppm.

Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Résidu à l'évaporation : au maximum 20 mg/L.

Evaporez à siccité au bain-marie 50 mL de solution concentrée d'ammoniaque et desséchez à 100-105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 1 mg.

DOSAGE

Pesez exactement un flacon à bouchon rodé contenant 50,0 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Introduisez 2 mL de solution concentrée d'ammoniaque et pesez à nouveau. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* jusqu'à virage du rouge au jaune.

1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* correspond à 17,03 mg de NH_3.

CONSERVATION

A l'abri de l'air et à une température ne dépassant pas 20 °C.

01/2008:1390
corrigé 6.0

AMMONIUM (BICARBONATE D')

Ammonii hydrogenocarbonas

NH_4HCO_3 — M_r 79,1

[1066-33-7]

DÉFINITION

Hydrogénocarbonate d'ammonium.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, fine, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux blancs ou sensiblement blancs, légèrement hygroscopiques.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le bicarbonate d'ammonium se volatilise rapidement à 60 °C. La volatilisation se produit lentement à température ambiante si la substance est légèrement humide. Le bicarbonate d'ammonium est en état d'équilibre avec le carbamate d'ammonium.

IDENTIFICATION

A. Le bicarbonate d'ammonium donne la réaction des carbonates et des bicarbonates (*2.3.1*).

B. Dissolvez 50 mg de bicarbonate d'ammonium dans 2 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction des sels d'ammonium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 14,0 g de bicarbonate d'ammonium dans 100 mL d'*eau distillée R*. Chauffez à ébullition pour éliminer l'ammoniac, laissez refroidir et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 70 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 70 ppm, déterminé avec la solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 40 ppm.

Prélevez 1,8 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez avec précaution 2,5 g de bicarbonate d'ammonium dans 25 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez avec précaution 1,0 g de bicarbonate d'ammonium dans 20,0 mL d'*acide sulfurique 0,5 M* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Chauffez à ébullition et refroidissez. Titrez l'excès d'acide par l'*hydroxyde de sodium 1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*.

1 mL d'*acide sulfurique 0,5 M* correspond à 79,1 mg de NH_4HCO_3.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:1389
corrigé 6.0

AMMONIUM (BROMURE D')

Ammonii bromidum

NH_4Br M_r 97,9
[12124-97-9]

DÉFINITION

Teneur : 98,5 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche à sensiblement blanche ou cristaux incolores, hygroscopiques.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool.

Le bromure d'ammonium se colore en jaune à la lumière et à l'air.

IDENTIFICATION

A. Le bromure d'ammonium donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

B. 10 mL de solution S (voir Essai) donnent la réaction des sels d'ammonium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de bromure d'ammonium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Bromates. A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL de *solution d'amidon R*, 0,1 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 100 g/L et 0,25 mL d'*acide sulfurique 0,5 M* puis laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 5 min. Il ne se développe pas de coloration bleue ou violette.

Chlorures : au maximum 0,6 pour cent.

Dans une fiole conique, dissolvez 1,000 g de bromure d'ammonium dans 20 mL d'*acide nitrique dilué R*. Ajoutez 5 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et chauffez au bain-marie jusqu'à décoloration complète de la solution. Lavez les parois de la fiole avec un peu d'*eau R* et chauffez au bain-marie pendant 15 min. Laissez refroidir et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 5,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et 1 mL de *phtalate de dibutyle R* puis agitez. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 5 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2*. Le titrage ne consomme pas plus de 1,7 mL de *nitrate d'argent 0,1 M*. Notez le volume de *nitrate d'argent 0,1 M* utilisé (voir Dosage). Effectuez un essai à blanc.

Iodures. A 5 mL de solution S, ajoutez 0,15 mL de *solution de chlorure ferrique R1* et 2 mL de *chlorure de méthylène R* puis agitez. Laissez séparer. La couche inférieure est incolore (*2.2.2, Procédé I*).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm.

15 mL de solution S satisfont à l'essai limite des sulfates.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite du fer.

Magnésium et métaux alcalino-terreux (*2.4.7*) : au maximum 200 ppm, calculé en Ca.

10,0 g de bromure d'ammonium satisfont à l'essai limite du magnésium et des métaux alcalino-terreux. Le volume d'*édétate de sodium 0,01 M* utilisé est au maximum de 5,0 mL.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de bromure d'ammonium.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bromure d'ammonium.

DOSAGE

Dissolvez 1,500 g de bromure d'ammonium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution, ajoutez 50 mL d'*eau R*, 5 mL d'*acide nitrique dilué R*, 25,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et 2 mL de *phtalate de dibutyle R* puis agitez. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 2 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2* en agitant énergiquement à l'approche du virage.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 9,794 mg de NH_4Br.

Calculez la teneur pour cent en NH_4Br à l'aide de l'expression :

$$a - 2,763\, b$$

a = teneur pour cent en NH_4Br et NH_4Cl obtenue dans le dosage et calculée en NH_4Br,

b = teneur pour cent en Cl obtenue dans l'essai des chlorures.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:0007
corrigé 6.0

AMMONIUM (CHLORURE D')

Ammonii chloridum

NH_4Cl M_r 53,49

[12125-02-9]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Le chlorure d'ammonium donne les réactions des chlorures (*2.3.1*).

B. 10 mL de solution S (voir Essai) donnent la réaction des sels d'ammonium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de chlorure d'ammonium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Bromures et iodures. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 0,05 mL de *solution de chloramine R*. Après 1 min, ajoutez 2 mL de *chloroforme R* et agitez énergiquement. La phase chloroformique reste incolore (*2.2.2, Procédé I*).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 150 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,00 g de chlorure d'ammonium.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 2,0 g de chlorure d'ammonium.

DOSAGE

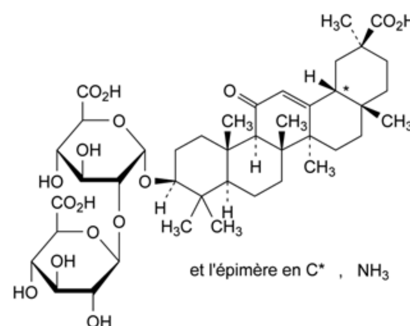
Dissolvez 1,000 g de chlorure d'ammonium dans 20 mL d'*eau R*. Ajoutez un mélange de 5 mL de *solution de formaldéhyde R* neutralisé au préalable en présence de *solution de phénolphtaléine R* et de 20 mL d'*eau R*. Après 1-2 min, titrez lentement la solution par l'*hydroxyde de sodium 1 M* en présence de 0,2 mL de l'indicateur précité.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 53,49 mg de NH_4Cl.

01/2008:1772
corrigé 7.0

AMMONIUM (GLYCYRRHIZATE D')

Ammonii glycyrrhizas



$C_{42}H_{65}NO_{16}$ M_r 840

[53956-04-0]

DÉFINITION

Mélange de 18α- et de 18β-glycyrrhizate d'ammonium (sel d'ammonium de l'acide (20β)-3β-[[acide 2-*O*-(acide β-D-glucopyranosyluronique)-α-D-glucopyranosyluronique]oxy]-11-oxooléan-12-én-29-oïque), l'isomère 18β étant la forme majoritaire.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune, hygroscopique.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans l'acétone. Le glycyrrhizate d'ammonium se dissout dans les solutions diluées d'acides et d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *glycyrrhizate d'ammonium SCR*.

B. Dissolvez 0,1 g de glycyrrhizate d'ammonium dans 20 mL d'*eau R*, ajoutez 2 mL de *solution d'hydroxyde de sodium dilué R* et chauffez avec précaution. Par chauffage, il se dégage des vapeurs identifiées par la réaction alcaline du papier tournesol humide (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé I*).

Dissolvez 1,0 g de glycyrrhizate d'ammonium dans de l'*éthanol à 20 pour cent V/V R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 49,0 à + 54,0 (substance anhydre).

Dissolvez 0,5 g de glycyrrhizate d'ammonium dans de l'*éthanol à 50 pour cent V/V R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de glycyrrhizate d'ammonium dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 50 mg de *glycyrrhizate d'ammonium SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5-10 µm).

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acétonitrile R, eau R* (6:380:614 *V/V/V*).

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'acide 18β-glycyrrhizique.

Rétention relative par rapport à l'acide 18β-glycyrrhizique (temps de rétention = environ 8 min) : impureté A = environ 0,8 ; acide 18α-glycyrrhizique = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'acide 18β-glycyrrhizique et à l'acide 18α-glycyrrhizique.

Limites :

– *acide 18α-glycyrrhizique* : au maximum 2 fois la somme de la surface des pics du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (10,0 pour cent),
– *impureté A* : au maximum la somme de la surface des pics du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (5,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,4 fois la somme de la surface des pics du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,0 pour cent),
– *somme des autres impuretés* : au maximum 1,4 fois la somme de la surface des pics du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (7,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,04 fois la somme de la surface des pics du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de glycyrrhizate d'ammonium satisfait à l'essai limite C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 6,0 pour cent, déterminé sur 0,250 g de glycyrrhizate d'ammonium.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de glycyrrhizate d'ammonium.

DOSAGE

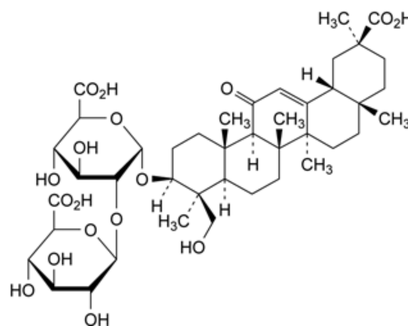
Dissolvez 0,600 g de glycyrrhizate d'ammonium dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R* en chauffant à 80 °C si nécessaire. Refroidissez et titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 84,0 mg de $C_{42}H_{65}NO_{16}$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

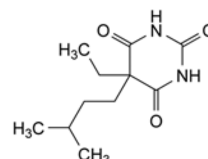


A. acide (4β,20β)-3β-[[acide 2-*O*-(acide β-D-glucopyranosyluronique)-α-D-glucopyranosyluronique]oxy]-23-hydroxy-11-oxooléan-12-én-29-oïque (acide 24-hydroxyglycyrrhizinique).

01/2008:0594
corrigé 6.0

AMOBARBITAL

Amobarbitalum



$C_{11}H_{18}N_2O_3$ M_r 226,3
[57-43-2]

DÉFINITION

L'amobarbital contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 5-éthyl-5-(3-méthylbutyl)pyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, soluble dans le chlorure de méthylène. L'amobarbital donne des composés solubles dans l'eau avec les hydroxydes et les carbonates alcalins et avec l'ammoniaque.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Déterminez le point de fusion (*2.2.14*) de l'amobarbital. Mélangez en proportions égales de la substance à examiner et de l'*amobarbital SCR*, puis déterminez le point de fusion du mélange. La différence entre les 2 points de fusion observés vers 157 °C n'est pas supérieure à 2 °C.

B. Examinez l'amobarbital par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*amobarbital SCR*.

C. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g d'amobarbital dans de l'*alcool R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,1 g d'*amobarbital SCR* dans de l'*alcool R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Mélangez 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, 15 volumes d'*alcool R* et 80 volumes de *chloroforme R*. Utilisez la couche inférieure comme phase mobile. Développez sur un parcours de 18 cm. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à

examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. L'amobarbital donne la réaction des barbituriques non substitués à l'azote (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g d'amobarbital dans un mélange de 4 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 6 mL d'*eau R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Chauffez à ébullition pendant 2 min 1,0 g d'amobarbital avec 50 mL d'*eau R*, puis laissez refroidir et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,15 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est colorée en jaune. Ajoutez 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est colorée en rouge.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g d'amobarbital dans de l'*alcool R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*alcool R*.

Déposez séparément sur la plaque 20 µL de chaque solution. Mélangez 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, 15 volumes d'*alcool R* et 80 volumes de *chloroforme R*. Utilisez la couche inférieure comme phase mobile. Développez sur un parcours de 15 cm. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Pulvérisez du *réactif à la diphénylcarbazone-mercurique R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R* préparée extemporanément et diluée 5 fois avec de l'*alcool exempt d'aldéhyde R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 5 min et examinez immédiatement. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'amobarbital, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'amobarbital, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

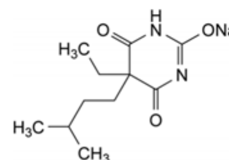
Dissolvez 0,100 g d'amobarbital dans 5 mL de *pyridine R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution de thymolphtaléine R* et 10 mL de *solution de nitrate d'argent dans la pyridine R*. Titrez par la *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à coloration bleu franc. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 11,31 mg de $C_{11}H_{18}N_2O_3$.

01/2008:0166
corrigé 6.0

AMOBARBITAL SODIQUE

Amobarbitalum natricum



$C_{11}H_{17}N_2NaO_3$ — M_r 248,3

[64-43-7]

DÉFINITION

L'amobarbital sodique contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de dérivé sodique de la 5-éthyl-5-(3-méthylbutyl)pyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre granulée blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique, très soluble dans l'eau exempte de dioxyde de carbone (en laissant éventuellement une légère fraction insoluble), facilement soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Acidifiez 10 mL de solution S (voir Essai) avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 20 mL d'*éther R*. Recueillez la couche éthérée. Lavez-la avec 10 mL d'*eau R*, puis desséchez-la sur du *sulfate de sodium anhydre R*. Filtrez et évaporez le filtrat à siccité. Desséchez le résidu à 100-105 °C (résidu à examiner). Effectuez les mêmes opérations à partir de 0,1 g d'*amobarbital sodique SCR* (résidu témoin). Déterminez le point de fusion (*2.2.14*) du résidu à examiner. Mélangez en proportions égales ce résidu au résidu témoin, puis déterminez le point de fusion du mélange. La différence entre les 2 points de fusion observés vers 157 °C n'est pas supérieure à 2 °C.

B. Examinez le résidu obtenu dans l'identification A à partir de la substance à examiner par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le résidu témoin préparé à partir d'*amobarbital sodique SCR*.

C. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g d'amobarbital sodique dans de l'*alcool R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,1 g d'*amobarbital sodique SCR* dans de l'*alcool R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Mélangez 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, 15 volumes d'*alcool R* et 80 volumes de *chloroforme R*. Utilisez la couche inférieure comme phase mobile. Développez sur un parcours de 18 cm. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. L'amobarbital sodique donne la réaction des barbituriques non substitués à l'azote (*2.3.1*).

E. L'amobarbital sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'amobarbital sodique dans de l'*alcool à 50 pour cent V/V R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Dissolvez 5,0 g d'amobarbital sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Le pH de la solution, dans laquelle il peut subsister une légère fraction insoluble, n'est pas supérieur à 11,0.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g d'amobarbital sodique dans de l'*alcool R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*alcool R*.

Déposez séparément sur la plaque 20 µL de chaque solution. Mélangez 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, 15 volumes d'*alcool R* et 80 volumes de *chloroforme R*. Utilisez la couche inférieure comme phase mobile. Développez sur un parcours de 15 cm. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. Pulvérisez du *réactif à la diphénylcarbazone-mercurique R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R* préparée extemporanément et diluée 5 fois avec de l'*alcool exempt d'aldéhyde R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 5 min et observez immédiatement. Si, en lumière ultraviolette et après pulvérisation, il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent). Ne tenez pas compte de la tache au point de dépôt.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 130 °C sur 0,50 g d'amobarbital sodique, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 3,0 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g d'amobarbital sodique dans 5 mL d'*éthanol R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution de thymolphtaléine R* et 10 mL de *solution de nitrate d'argent dans la pyridine R*. Titrez par la *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à coloration bleu franc. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 24,83 mg de $C_{11}H_{17}N_2NaO_3$.

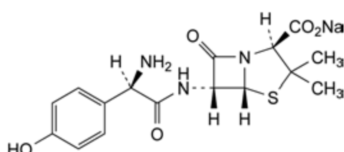
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0577
corrigé 6.0

AMOXICILLINE SODIQUE

Amoxicillinum natricum



$C_{16}H_{18}N_3NaO_5S$ M_r 387,4

[34642-77-8]

DÉFINITION

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de sodium.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 89,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, très hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol anhydre, très peu soluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez 0,250 g d'amoxicilline sodique dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,5 mL d'*acide acétique dilué R*, agitez et laissez reposer 10 min dans un bain d'eau glacée. Filtrez et lavez les cristaux avec 2-3 mL d'un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes d'*acétone R*. Séchez à l'étuve à 60 °C pendant 30 min.

Comparaison : *amoxicilline trihydratée SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg d'amoxicilline sodique dans 10 mL de *solution de bicarbonate de sodium R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*amoxicilline trihydratée SCR* dans 10 mL de *solution de bicarbonate de sodium R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg d'*amoxicilline trihydratée SCR* et 25 mg d'*ampicilline trihydratée SCR* dans 10 mL de *solution de bicarbonate de sodium R*.

Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R*.

Phase mobile : mélangez 10 volumes d'*acétone R* et 90 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 154 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 150 mm et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez environ 2 mg d'amoxicilline sodique. Humectez avec 0,05 mL d'*eau R* et ajoutez 2 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R*. Mélangez le contenu du tube en tournant ; la solution est pratiquement incolore. Immergez le tube dans un bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration jaune foncé.

D. L'amoxicilline sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*), elle peut présenter une coloration rose, initiale, mais passagère, et son absorbance (*2.2.25*) mesurée après 5 min à 430 nm est au maximum de 0,20.

Dissolvez 1,0 g d'amoxicilline sodique dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Examinez immédiatement après dissolution.

pH (*2.2.3*) : 8,0 à 10,0.

Dissolvez 2,0 g d'amoxicilline sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 240 à + 290 (substance anhydre).

Dissolvez 62,5 mg d'amoxicilline sodique dans une solution de *phtalate acide de potassium R* à 4 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 30,0 mg d'amoxicilline sodique dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution à examiner (b). Dissolvez 30,0 mg d'amoxicilline sodique dans la phase mobile A et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A. *Préparez immédiatement avant l'emploi.*

Solution témoin (a). Dissolvez 30,0 mg d'*amoxicilline trihydratée SCR* dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 4,0 mg de *céfadroxil SCR* dans la phase mobile A et complétez à 50 mL avec la phase mobile A. A 5,0 mL de cette solution, ajoutez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (d). A 0,20 g d'*amoxicilline trihydratée R*, ajoutez 1,0 mL d'*eau R*. Agitez et ajoutez goutte à goutte de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* pour obtenir une solution. Le pH de la solution est d'environ 8,5. Conservez la solution à température ambiante pendant 4 h. Prélevez 0,5 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 1 volume d'*acétonitrile R* et 99 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique 0,2 M R* à 25 pour cent *V/V* ajustée à pH 5,0 avec la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*,
– *phase mobile B* : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R* et 80 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique 0,2 M R* à 25 pour cent *V/V* ajustée à pH 5,0 avec la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - t_R	92	8
t_R - (t_R + 25)	92 → 0	8 → 100
(t_R + 25) - (t_R + 40)	0	100
(t_R + 40) - (t_R + 55)	92	8

t_R = temps de rétention de l'amoxicilline déterminé avec la solution témoin (c)

Si la composition de la phase mobile a été ajustée pour atteindre la résolution demandée, la composition ajustée sera appliquée au temps 0 dans le gradient et dans le dosage.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 50 μL des solutions témoins (b) et (c) en élution isocratique avec la phase mobile à la composition initiale et 50 μL de solution à examiner (b) et de solution témoin (d) selon le gradient décrit sous Phase Mobile ; injectez la phase mobile A comme blanc selon le gradient décrit sous Phase mobile.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les 3 pics principaux élués après le pic principal correspondant respectivement à l'impureté C, au dimère d'amoxicilline (impureté J ; n = 1) et au trimère d'amoxicilline (impureté J ; n = 2).

Rétention relative par rapport à l'amoxicilline : impureté C = environ 3,4 ; impureté J (n = 1) = environ 4,1 ; impureté J (n = 2) = environ 4,5.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'amoxicilline et au céfadroxil ; si nécessaire, ajustez le rapport A:B de la phase mobile.

Limites :

– *impureté J* (n = 1) : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (3 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (2 pour cent),
– *total* : au maximum 9 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (9 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Méthode A ou B*) : au maximum 20 ppm *m/m*.

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,8 pour cent *m/m*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'amoxicilline sodique satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 0,400 g d'amoxicilline sodique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,25 UI/mg, si l'amoxicilline sodique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : composition initiale du mélange des phases mobiles A et B, ajustée le cas échéant.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

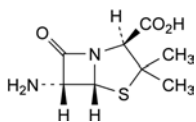
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en amoxicilline sodique en multipliant par 1,060 la teneur pour cent en amoxicilline.

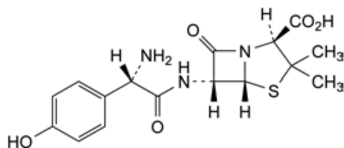
CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

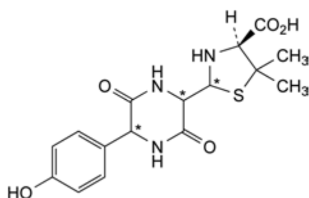
IMPURETÉS



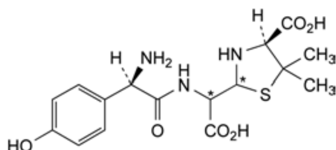
A. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),



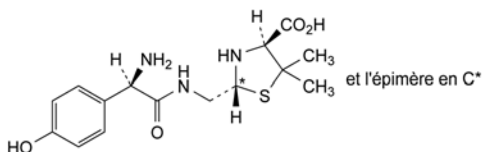
B. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*S*)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (L-amoxicilline),



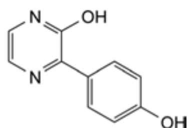
C. acide (4*S*)-2-[5-(4-hydroxyphényl)-3,6-dioxopipérazin-2-yl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (dicétopipérazines d'amoxicilline),



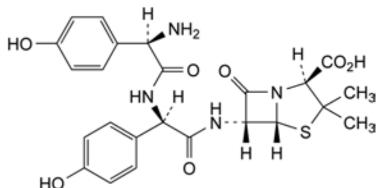
D. acide (4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)-acétyl]amino]carboxyméthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques d'amoxicilline),



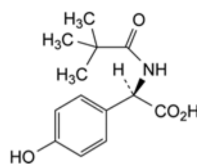
E. acide (2*RS*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)-acétyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénilloïques d'amoxicilline),



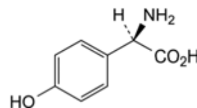
F. 3-(4-hydroxyphényl)pyrazin-2-ol,



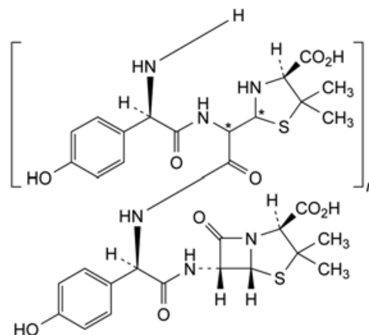
G. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]-2-(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (D-(4-hydroxyphényl)glycylamoxicilline),



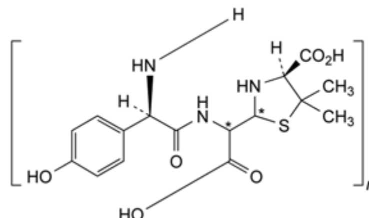
H. acide (2*R*)-2-[(2,2-diméthylpropanoyl)amino]-2-(4-hydroxyphényl)acétique,



I. acide (2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)acétique,



J. cooligomères d'amoxicilline et d'acides pénicilloïques d'amoxicilline,

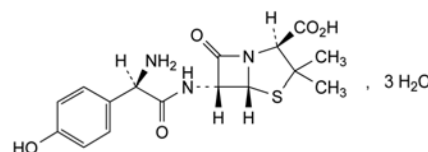


K. oligomères d'acides pénicilloïques d'amoxicilline.

01/2008:0260
corrigé 6.0

AMOXICILLINE TRIHYDRATÉE

Amoxicillinum trihydricum



$C_{16}H_{19}N_3O_5S,3H_2O$ M_r 419,4
[61336-70-7]

DÉFINITION

Acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)-acétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]-heptane-2-carboxylique trihydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans les huiles grasses. L'amoxicilline trihydratée se dissout dans les acides dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *amoxicilline trihydratée SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg d'amoxicilline trihydratée dans 10 mL de *solution de bicarbonate de sodium R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*amoxicilline trihydratée SCR* dans 10 mL de *solution de bicarbonate de sodium R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg d'*amoxicilline trihydratée SCR* et 25 mg d'*ampicilline trihydratée SCR* dans 10 mL de *solution de bicarbonate de sodium R*.

Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R*.

Phase mobile : mélangez 10 volumes d'*acétone R* et 90 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 154 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 150 mm et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez environ 2 mg d'amoxicilline trihydratée. Humectez avec 0,05 mL d'*eau R* et ajoutez 2 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R*. Mélangez le contenu du tube en tournant ; la solution est pratiquement incolore. Immergez le tube dans un bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration jaune foncé.

ESSAI

Solution S. Dissolvez, à l'aide d'ultrasons ou en chauffant légèrement, 0,100 g d'amoxicilline trihydratée dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. Les solutions ne sont pas plus fortement opalescentes que la suspension témoin II (*2.2.1*).

Dissolvez 1,0 g d'amoxicilline trihydratée dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 0,5 M* et, séparément, 1,0 g d'amoxicilline trihydratée dans 10 mL d'*ammoniaque diluée R2*. Examinez immédiatement après dissolution.

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 5,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 290 à + 315 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon pH 5,0. Prélevez 250 mL de *solution de phosphate monopotassique 0,2 M R*, ajustez à pH 5,0 avec la quantité nécessaire de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, puis complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 30,0 mg d'amoxicilline trihydratée dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution à examiner (b). Dissolvez 30,0 mg d'amoxicilline trihydratée dans la phase mobile A et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A. *Préparez immédiatement avant emploi.*

Solution témoin (a). Dissolvez 30,0 mg d'*amoxicilline trihydratée SCR* dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 4,0 mg de *céfadroxil SCR* dans la phase mobile A et complétez à 50 mL avec la phase mobile A. A 5,0 mL de cette solution, ajoutez 5,0 mL de solution témoin (a) puis complétez à 100 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acétonitrile R*, solution tampon pH 5,0 (1:99 *V/V*),
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*, solution tampon pH 5,0 (20:80 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - t_R	92	8
t_R - (t_R + 25)	92 → 0	8 → 100
(t_R + 25) - (t_R + 40)	0	100
(t_R + 40) - (t_R + 55)	92	8

t_R = temps de rétention de l'amoxicilline déterminé avec la solution témoin (c)

Si la composition de la phase mobile a été ajustée pour atteindre la résolution demandée, la composition ajustée sera appliquée au temps 0 dans le gradient et au dosage.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 50 µL des solutions témoins (b) et (c) en élution isocratique avec la phase mobile à la composition initiale et 50 µL de solution à examiner (b) selon le gradient décrit sous Phase Mobile ; injectez la phase mobile A comme blanc selon le gradient décrit sous Phase mobile.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'amoxicilline et au céfadroxil ; si nécessaire, ajustez le rapport A:B de la phase mobile.

Limite :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Méthode A ou B*) : au maximum 20 ppm.

Eau (*2.5.12*) : 11,5 pour cent à 14,5 pour cent, déterminé sur 0,100 g d'amoxicilline trihydratée.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'amoxicilline trihydratée.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : composition initiale du mélange des phases mobiles A et B, ajustée le cas échéant.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

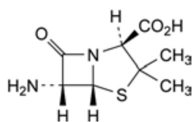
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ en tenant compte de la teneur déclarée en *amoxicilline trihydratée SCR*.

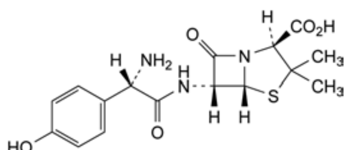
CONSERVATION

En récipient étanche.

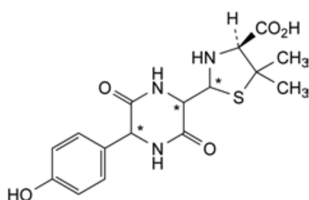
IMPURETÉS



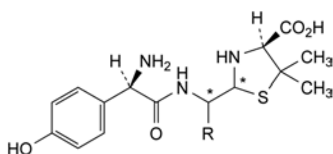
A. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),



B. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*S*)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (L-amoxicilline),

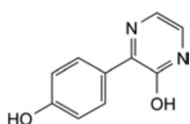


C. acide (4*S*)-2-[5-(4-hydroxyphényl)-3,6-dioxopipérazin-2-yl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (dicétopipérazines d'amoxicilline),

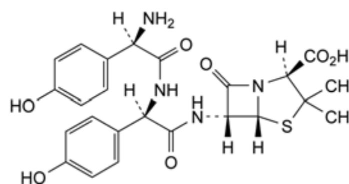


D. R = CO_2H : acide (4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]carboxyméthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques d'amoxicilline),

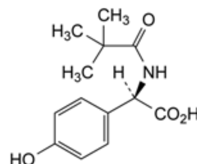
E. R = H : acide (2*RS*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides penilloïques d'amoxicilline),



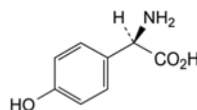
F. 3-(4-hydroxyphényl)pyrazin-2-ol,



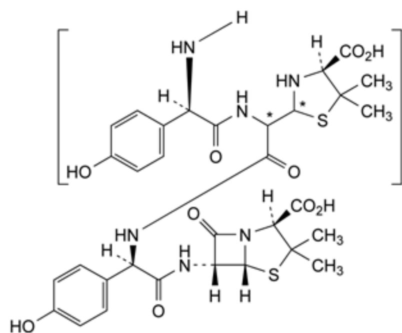
G. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]-2-(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (D-(4-hydroxyphényl)glycylamoxicilline),



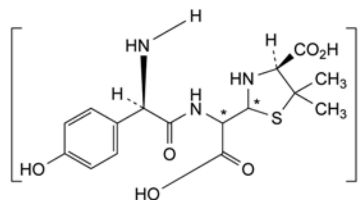
H. acide (2*R*)-2-[(2,2-diméthylpropanoyl)amino]-2-(4-hydroxyphényl)acétique,



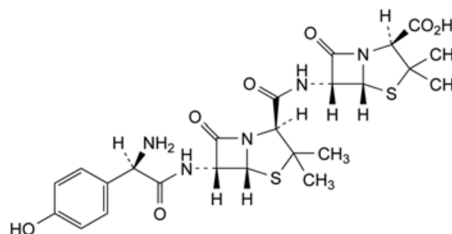
I. acide (2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)acétique,



J. cooligomères d'amoxicilline et d'acides pénicilloïques d'amoxicilline,



K. oligomères d'acides pénicilloïques d'amoxicilline,

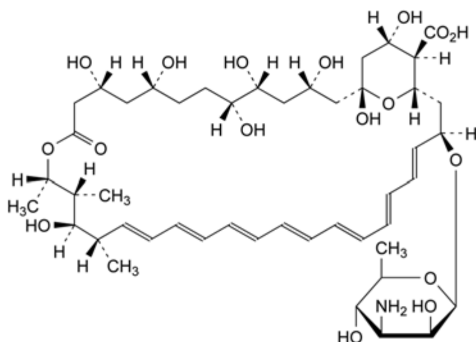


L. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carbonyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (amide d'amoxicilline et de 6-APA).

01/2009:1292
corrigé 6.6

AMPHOTÉRICINE B

Amphotericinum B



$C_{47}H_{73}NO_{17}$ M_r 924

[1397-89-3]

DÉFINITION

Mélange de polyènes antifongiques élaborés par la croissance de certaines souches de *Streptomyces nodosus* ou obtenus par tout autre moyen, constitué en majeure partie d'amphotéricine B ou acide (1*R*,3*S*,5*R*,6*R*,9*R*,11*R*,15*S*,16*R*,17*R*,18*S*,19*E*,21*E*,23*E*,25*E*,27*E*,29*E*,31*E*,33*R*,35*S*,36*R*,37*S*)-33-[(3-amino-3,6-didésoxy-β-D-mannopyranosyl)oxy]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahydroxy15,16,18-triméthyl-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaène-36-carboxylique.

Teneur : au minimum 750 UI/mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaune ou orange, hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le diméthylsulfoxyde et dans le propylèneglycol, peu soluble dans le diméthylformamide, très peu soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

L'amphotéricine B est sensible à la lumière dans les solutions diluées.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg d'amphotéricine B dans 5 mL de *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 50 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 2 mL de solution et complétez à 200 mL avec du *méthanol R*.

Région spectrale : 300-450 nm.

Maximums d'absorption : à 362 nm, 381 nm et 405 nm.

Rapports des absorbances :

– A_{362}/A_{381} = 0,57 à 0,61,
– A_{381}/A_{405} = 0,87 à 0,93.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *amphotéricine B SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, séchez la substance à examiner et la substance de référence à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 1 h et enregistrez de nouveaux spectres.

C. A 1 mL d'une solution d'amphotéricine B à 0,5 g/L dans le *diméthylsulfoxyde R*, ajoutez 5 mL d'*acide phosphorique R* pour former la phase inférieure, en évitant le mélange des 2 liquides. Un anneau bleu apparaît immédiatement à l'interface des 2 liquides. Mélangez, une coloration bleu intense apparaît. Ajoutez 15 mL d'*eau R* et mélangez, il se développe une coloration jaune pâle.

D. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner à 383 nm est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Gardez les solutions à l'abri de la lumière et utilisez-les dans les 24 h suivant la préparation, à l'exception de la solution témoin (c), qui doit être injectée dès sa préparation.*

Mélange de solvants : solution d'*acétate d'ammonium R* à 10 g/L, *N-méthylpyrrolidone R*, *méthanol R* (1:1:2: *V/V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg d'amphotéricine B dans 15 mL de *N-méthylpyrrolidone R* et, dans les 2 h, complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg d'*amphotéricine B SCR* dans 15 mL de *N-méthylpyrrolidone R* et, dans les 2 h, complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 20,0 mg de *nystatine SCR* dans 15 mL de *N-méthylpyrrolidone R* et, dans les 2 h, complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec la solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Pour la préparation *in situ* des impuretés B et C, dissolvez 10 mg d'amphotéricine B dans 5 mL de *N-méthylpyrrolidone R* et, dans les 2 h, ajoutez 35 mL d'un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 4 volumes d'*éthanol anhydre R*. Ajoutez 0,10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Mélangez et mettez à incuber à 25 °C pendant 2,5 h. Ajoutez 10 mL d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 10 g/L et mélangez.

Solution témoin (e). Dissolvez 4 mg d'*amphotéricine B pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A et B) dans 5 mL de *N-méthylpyrrolidone R* et, dans les 2 h, complétez à 50 mL avec le mélange de solvants.

Solution à blanc. Le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (3 μm),
– *température* : 20 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 1 volume de *méthanol R*, 3 volumes d'*acétonitrile R* et 6 volumes d'une solution d'*acide citrique R* à 4,2 g/L préalablement ajustée à pH 4,7 avec de l'*ammoniaque concentrée R*,
– *phase mobile B* : mélangez 12 volumes de *méthanol R*, 20 volumes d'une solution d'*acide citrique R* à 4,2 g/L préalablement ajustée à pH 3,9 avec de l'*ammoniaque concentrée R* et 68 volumes d'*acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	100	0
3 - 23	100 → 70	0 → 30
23 - 33	70 → 0	30 → 100
33 - 40	0	100

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre :

– à 303 nm : détection des tétraènes,
– à 383 nm : détection des heptaènes.

Injection : 20 μL de la solution à examiner et des solutions témoins (b), (c), (d) et (e).

Identification des impuretés : utilisez les chromatogrammes fournis avec l'*amphotéricine B pour identification des pics SCR* et les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin (e) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Rétention relative par rapport à l'amphotéricine B (temps de rétention = environ 16 min) : impureté B = environ 0,75 ; impureté A = environ 0,8 ; nystatine = environ 0,85.

Conformité du système à 383 nm : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les 2 pics présentant une rétention relative d'environ 0,7.

Limites :

– *impureté A à 303 nm* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (5,0 pour cent) ; si l'amphotéricine est destinée à la fabrication de préparations parentérales : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (2,0 pour cent) ;
– *toute autre impureté à 303 nm* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent) ;
– *impureté B à 383 nm* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (4,0 pour cent) ;
– *toute autre impureté à 383 nm* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent) ;
– *total à 303 et 383 nm* : au maximum 15,0 pour cent ;
– *limite d'exclusion à 303 nm* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent) ;
– *limite d'exclusion à 383 nm* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa sur 1,000 g d'amphotéricine B.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'amphotéricine B ; si l'amphotéricine B est destinée à la fabrication de préparations parentérales : au maximum 0,5 pour cent.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 1,0 UI/mg, si l'amphotéricine B est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

TITRAGE

Effectuez le titrage en maintenant les solutions à l'abri de la lumière. Dissolvez 25,0 mg d'amphotéricine B dans du *diméthylsulfoxyde R* et complétez, en agitant, à 25,0 mL avec le même solvant. En maintenant sous agitation constante cette solution mère, diluez avec du *diméthylsulfoxyde R* pour obtenir des solutions de concentration appropriée (les concentrations suivantes conviennent : 44,4 ; 66,7 et 100 UI/mL). Préparez les solutions finales en diluant au 1/20 avec la solution tampon phosphate pH 10,5 (0,2 M) de manière qu'elles contiennent toutes 5 pour cent *V/V* de diméthylsulfoxyde. Préparez la solution témoin et les solutions à examiner simultanément. Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*).

CONSERVATION

A l'abri de la lumière et à une température de 2 °C à 8 °C dans un récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, à fermeture inviolable.

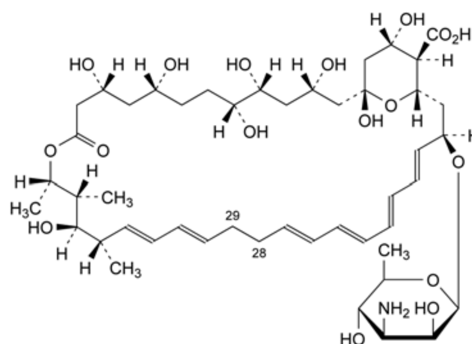
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

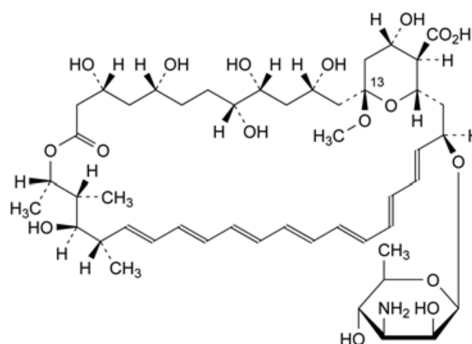
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B*.

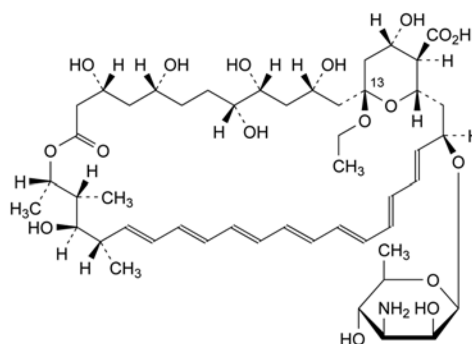
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C*.



A. amphotéricine A (28,29-dihydro-amphotéricine B),



B. amphotéricine X1 (13-*O*-méthyl-amphotéricine B),

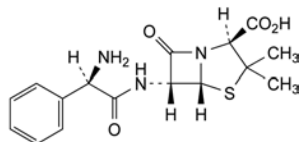


C. amphotéricine X2 (13-*O*-éthyl-amphotéricine B).

01/2008:0167
corrigé 6.6

AMPICILLINE ANHYDRE

Ampicillinum anhydricum



$C_{16}H_{19}N_3O_4S$ M_r 349,4
[69-53-4]

DÉFINITION

Acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans les huiles grasses. L'ampicilline anhydre se dissout dans les solutions diluées d'acides ou d'hydroxydes alcalins.

L'ampicilline anhydre présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *ampicilline anhydre SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg d'ampicilline anhydre dans 10 mL de *solution de bicarbonate de sodium R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*ampicilline anhydre SCR* dans 10 mL de *solution de bicarbonate de sodium R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg d'*amoxicilline trihydratée SCR* et 25 mg d'*ampicilline anhydre SCR* dans 10 mL de *solution de bicarbonate de sodium R*.

Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R*.

Phase mobile : mélangez 10 volumes d'*acétone R* et 90 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 154 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 150 mm et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez environ 2 mg d'ampicilline anhydre. Humectez avec 0,05 mL d'*eau R* et ajoutez 2 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R*. Mélangez le contenu du tube en tournant ; la solution est pratiquement incolore. Immergez le tube dans un bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration jaune foncé.

D. Eau (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la solution. Les solutions ne sont pas plus fortement opalescentes que la suspension témoin II (*2.2.1*).

Dissolvez 1,0 g d'ampicilline anhydre dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et, séparément, 1,0 g d'ampicilline anhydre dans 10 mL d'*ammoniaque diluée R2*. Examinez immédiatement après dissolution.

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 5,5.

Dissolvez 0,1 g d'ampicilline anhydre dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 40 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 280 à + 305 (substance anhydre).

Dissolvez 62,5 mg d'ampicilline anhydre dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 27,0 mg d'ampicilline anhydre dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution à examiner (b). Dissolvez 27,0 mg d'ampicilline anhydre dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A. *Préparez immédiatement avant emploi.*

Solution témoin (a). Dissolvez 27,0 mg d'*ampicilline anhydre SCR* dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 2,0 mg de *céfradine SCR* dans la phase mobile A et complétez à 50 mL avec la phase mobile A. A 5,0 mL de cette solution ajoutez 5,0 mL de solution témoin (a).

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 0,5 mL d'*acide acétique dilué R*, 50 mL de *solution de phosphate monopotassique 0,2 M R* et 50 mL d'*acétonitrile R*, puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : mélangez 0,5 mL d'*acide acétique dilué R*, 50 mL de *solution de phosphate monopotassique 0,2 M R* et 400 mL d'*acétonitrile R*, puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - t_R	85	15
t_R - (t_R + 30)	85 → 0	15 → 100
(t_R + 30) - (t_R + 45)	0	100
(t_R + 45) - (t_R + 60)	85	15

t_R = temps de rétention de l'ampicilline déterminé avec la solution témoin (c)

Si la composition de la phase mobile a été ajustée pour atteindre la résolution demandée, la composition ajustée sera appliquée au temps 0 dans le gradient et au dosage.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 50 µL des solutions témoins (b) et (c) en élution isocratique avec la phase mobile à la composition initiale et 50 µL de solution à examiner (b) selon le gradient décrit sous Phase mobile ; injectez la phase mobile A comme blanc selon le gradient décrit sous Phase mobile.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'ampicilline et à la céfradine ; si nécessaire, ajustez le rapport A:B de la phase mobile.

Limite :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Méthode B*) : au maximum 20 ppm.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g d'ampicilline anhydre.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'ampicilline anhydre.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : composition initiale du mélange des phases mobiles A et B, ajustée le cas échéant.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

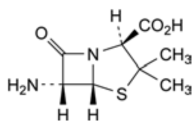
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ en tenant compte de la teneur déclarée de l'*ampicilline anhydre SCR*.

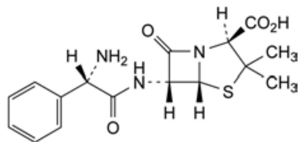
CONSERVATION

En récipient étanche, à une température ne dépassant pas 30 °C.

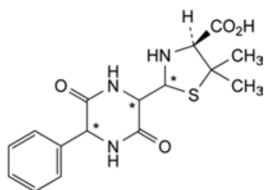
IMPURETÉS



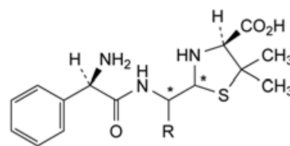
A. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),



B. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*S*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (L-ampicilline),

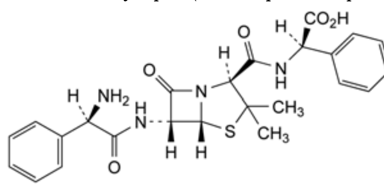


C. acide (4*S*)-2-(3,6-dioxo-5-phénylpipérazin-2-yl)-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (dicétopipérazines d'ampicilline),

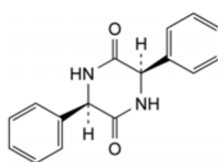


D. R = CO_2H : acide (4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]carboxyméthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques d'ampicilline),

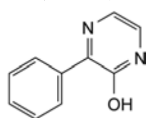
F. R = H : acide (2*RS*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides penilloïques d'ampicilline),



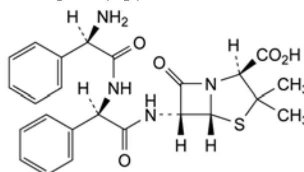
E. acide (2*R*)-2-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]-2-phénylacétique (ampicillinyl-D-phénylglycine),



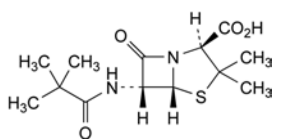
G. (3*R*,6*R*)-3,6-diphénylpipérazine-2,5-dione,



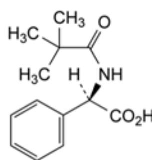
H. 3-phénylpyrazin-2-ol,



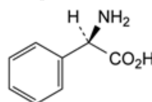
I. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (D-phénylglycylampicilline),



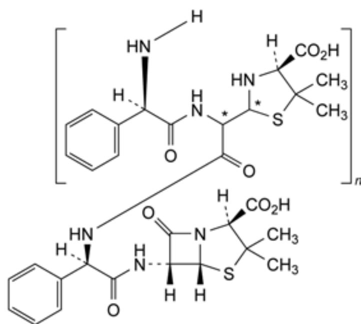
J. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2,2-diméthylpropanoyl)amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique,



K. acide (2*R*)-2-[(2,2-diméthylpropanoyl)amino]-2-phénylacétique,



L. acide (2*R*)-2-amino-2-phénylacétique (D-phénylglycine),

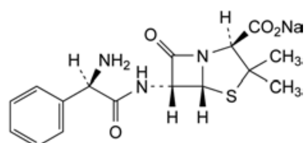


M. cooligomères d'ampicilline et d'acides pénicilloïques d'ampicilline.

01/2008:0578
corrigé 6.0

AMPICILLINE SODIQUE

Ampicillinum natricum



$C_{16}H_{18}N_3NaO_4S$ M_r 371,4
[69-52-3]

DÉFINITION

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-Amino-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de sodium.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 91,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'acétone, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans la paraffine liquide.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez 0,250 g d'ampicilline sodique dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,5 mL d'*acide acétique dilué R*, agitez et laissez reposer pendant 10 min dans un bain d'eau glacée. Filtrez les cristaux sur un petit creuset en verre fritté (40) (*2.1.2*) par aspiration. Lavez les cristaux avec 2-3 mL d'un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes d'*acétone R*. Séchez à l'étuve à 60 °C pendant 30 min.

Comparaison : *ampicilline trihydratée SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg d'ampicilline sodique dans 10 mL de *solution de bicarbonate de sodium R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*ampicilline trihydratée SCR* dans 10 mL de *solution de bicarbonate de sodium R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg d'*amoxicilline trihydratée SCR* et 25 mg d'*ampicilline trihydratée SCR* dans 10 mL de *solution de bicarbonate de sodium R*.

Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R*.

Phase mobile : mélangez 10 volumes d'*acétone R* et 90 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 154 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 150 mm et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez environ 2 mg d'ampicilline sodique. Humectez avec 0,05 mL d'*eau R* et ajoutez 2 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R*. Mélangez le contenu du tube en tournant ; la solution est pratiquement incolore. Immergez le tube dans un bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration jaune foncé.

D. L'ampicilline sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. Les solutions A et B ne sont pas plus fortement opalescentes que la suspension témoin II (*2.2.1*) et l'absorbance (*2.2.25*) de la solution B à 430 nm est au maximum de 0,15.

Dans une fiole conique, ajoutez lentement 10 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* à 1,0 g d'ampicilline sodique en agitant continuellement (solution A). Dissolvez séparément 1,0 g d'ampicilline sodique dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant (solution B). Examinez immédiatement après dissolution.

pH (*2.2.3*) : 8,0 à 10,0.

Dissolvez 2,0 g d'ampicilline sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Mesurez 10 min après la mise en solution.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 258 à + 287 (substance anhydre).

Dissolvez 62,5 mg d'ampicilline sodique dans une solution de *phtalate acide de potassium R* à 4 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 31,0 mg d'ampicilline sodique dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution à examiner (b). Dissolvez 31,0 mg d'ampicilline sodique dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A. *Préparez immédiatement avant l'emploi.*

Solution témoin (a). Dissolvez 27,0 mg d'*ampicilline anhydre SCR* dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 2,0 mg de *céfradine SCR* dans la phase mobile A et complétez à 50 mL avec la phase mobile A. A 5,0 mL de cette solution ajoutez 5,0 mL de solution témoin (a).

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (d). A 0,20 g d'ampicilline sodique, ajoutez 1,0 mL d'*eau R*. Chauffez la solution à 60 °C pendant 1 h. Prélevez 0,5 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 0,5 mL d'*acide acétique dilué R,* 50 mL de *solution de phosphate monopotassique 0,2 M R* et 50 mL d'*acétonitrile R,* puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R,*

– *phase mobile B* : mélangez 0,5 mL d'*acide acétique dilué R,* 50 mL de *solution de phosphate monopotassique 0,2 M R* et 400 mL d'*acétonitrile R,* puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - t_R	85	15
t_R - (t_R + 30)	85 → 0	15 → 100
(t_R + 30) - (t_R + 45)	0	100
(t_R + 45) - (t_R + 60)	85	15

t_R = temps de rétention de l'ampicilline déterminé avec la solution témoin (c)

Si la composition de la phase mobile a été ajustée pour attendre la résolution demandée, la composition ajustée sera appliquée au temps 0 dans le gradient et au dosage.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 50 µL des solutions témoins (b) et (c) en élution isocratique avec la phase mobile à la composition initiale et 50 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (d) selon le gradient décrit sous Phase mobile ; injectez la phase mobile A comme blanc selon le gradient décrit sous Phase mobile.

Identification des pics : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus à l'ampicilline et au dimère de l'ampicilline.

Rétention relative par rapport à l'ampicilline : dimère de l'ampicilline = environ 2,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'ampicilline et à la céfradine ; si nécessaire ajustez le rapport A:B de la phase mobile.

Limites :

– *dimère de l'ampicilline* : au maximum 4,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (4,5 pour cent),

– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (2 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Méthode B*) : au maximum 20 ppm.

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,8 pour cent *m/m*.

Chlorure de méthylène. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 1,0 mL de *chlorure d'éthylène R* dans de l'*eau R* et complétez à 500,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,0 g d'ampicilline sodique dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 1,0 g d'ampicilline sodique dans de l'*eau R,* ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin. Dissolvez 1,0 mL de *chlorure de méthylène R* dans de l'*eau R* et complétez à 500,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R.*

Colonne :

– *matériau* : verre,

– *dimensions* : *l* = 1,5 m, Ø = 4 mm,

– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires pour chromatographie en phase gazeuse R,* imprégnée de 10 pour cent *m/m* de *macrogol 1000 R.*

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R.*

Débit : 40 mL/min.

Température :

– *colonne* : 60 °C,

– *chambre à injection* : 100 °C,

– *détecteur* : 150 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Calculez la teneur en chlorure de méthylène en prenant 1,325 g/mL comme masse volumique du chlorure de méthylène à 20 °C.

Limite :

– *chlorure de méthylène* : au maximum 0,2 pour cent *m/m.*

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'ampicilline sodique satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g d'ampicilline sodique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,15 UI/mg, si l'ampicilline sodique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : composition initiale du mélange des phases mobiles A et B, ajustée le cas échéant.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

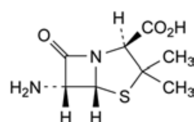
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en ampicilline sodique en multipliant la teneur pour cent en ampicilline par 1,063.

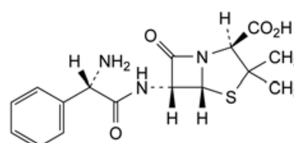
CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

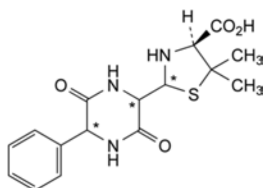
IMPURETÉS



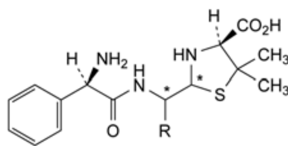
A. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),



B. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*S*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (L-ampicilline),

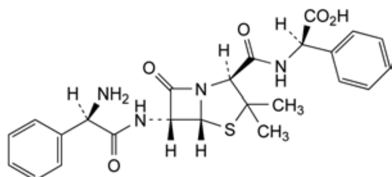


C. acide (4*S*)-2-(3,6-dioxo-5-phénylpipérazin-2-yl)-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (dicétopipérazines d'ampicilline),

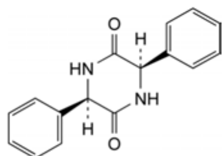


D. R = CO_2H : acide (4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]-amino]carboxyméthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques d'ampicilline),

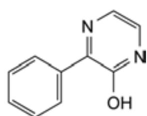
F. R = H : acide (2*RS*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]-amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides penilloïques d'ampicilline),



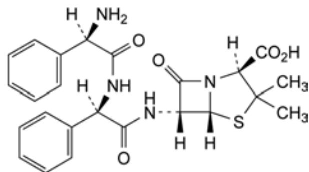
E. acide (2*R*)-2-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]-2-phénylacétique (ampicillinyl-D-phénylglycine),



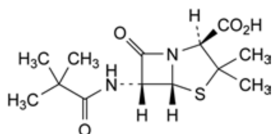
G. (3*R*,6*R*)-3,6-diphénylpipérazine-2,5-dione,



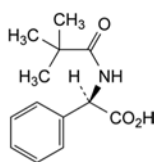
H. 3-phénylpyrazin-2-ol,



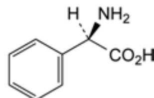
I. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (D-phénylglycylampicilline),



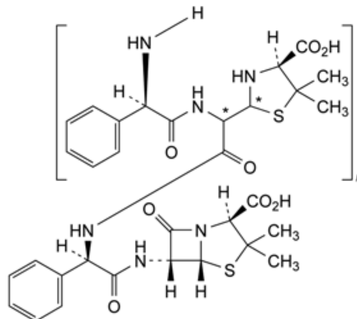
J. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2,2-diméthylpropanoyl)amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique,



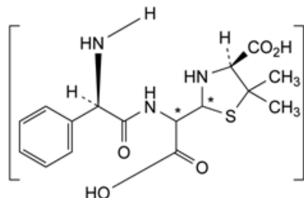
K. acide (2*R*)-2-[(2,2-diméthylpropanoyl)amino]-2-phénylacétique,



L. acide (2*R*)-2-amino-2-phénylacétique (D-phénylglycine),



M. cooligomères d'ampicilline et d'acides pénicilloïques d'ampicilline,

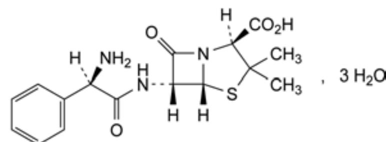


N. oligomères d'acides pénicilloïques d'ampicilline.

01/2008:0168
corrigé 6.0

AMPICILLINE TRIHYDRATÉE

Ampicillinum trihydricum



$C_{16}H_{19}N_3O_4S,3H_2O$ M_r 403,5

[7177-48-2]

DÉFINITION

Acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique trihydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans les huiles grasses. L'ampicilline trihydratée se dissout dans les solutions diluées d'acides ou d'hydroxydes alcalins

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *ampicilline trihydratée SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg d'ampicilline trihydratée dans 10 mL de *solution de bicarbonate de sodium R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*ampicilline trihydratée SCR* dans 10 mL de *solution de bicarbonate de sodium R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg d'*amoxicilline trihydratée SCR* et 25 mg d'*ampicilline trihydratée SCR* dans 10 mL de *solution de bicarbonate de sodium R*.

Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R*.

Phase mobile : mélangez 10 volumes d'*acétone R* et 90 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 154 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Dépot : 1 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 150 mm et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez environ 2 mg d'ampicilline trihydratée. Humectez avec 0,05 mL d'*eau R*, ajoutez 2 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R*. Mélangez le contenu du tube en tournant ; la solution est pratiquement incolore. Immergez le tube dans un bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration jaune foncé.

D. Eau (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la solution. Les solutions ne sont pas plus fortement opalescentes que la suspension témoin II (*2.2.1*).

Dissolvez 1,0 g d'ampicilline trihydratée dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et, séparément, 1,0 g d'ampicilline trihydratée dans 10 mL d'*ammoniaque diluée R2*. Examinez immédiatement après dissolution.

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 5,5.

Dissolvez 0,1 g d'ampicilline trihydratée dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 40 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 280 à + 305 (substance anhydre).

Dissolvez 62,5 mg d'ampicilline trihydratée dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 31,0 mg d'ampicilline trihydratée dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution à examiner (b). Dissolvez 31,0 mg d'ampicilline trihydratée dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A. *Préparez immédiatement avant l'emploi.*

Solution témoin (a). Dissolvez 27,0 mg d'*ampicilline anhydre SCR* dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de *céfradine SCR* dans la phase mobile A et complétez à 50 mL avec la phase mobile A. A 5 mL de cette solution ajoutez 5 mL de solution témoin (a).

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 0,5 mL d'*acide acétique dilué R*, 50 mL de *solution de phosphate monopotassique 0,2 M R* et 50 mL d'*acétonitrile R*, puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : mélangez 0,5 mL d'*acide acétique dilué R*, 50 mL de *solution de phosphate monopotassique 0,2 M R* et 400 mL d'*acétonitrile R*, puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - t_R	85	15
t_R - (t_R + 30)	85 → 0	15 → 100
(t_R + 30) - (t_R + 45)	0	100
(t_R + 45) - (t_R + 60)	85	15

t_R = temps de rétention de l'ampicilline déterminé avec la solution témoin (c)

Si la composition de la phase mobile a été ajustée pour atteindre la résolution demandée, la composition ajustée sera appliquée au temps 0 dans le gradient et au dosage.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 50 µL des solutions témoins (b) et (c) en élution isocratique avec la phase mobile à la composition initiale et 50 µL de solution à examiner (b) selon le gradient décrit sous Phase mobile ; injectez la phase mobile A comme blanc selon le gradient décrit sous Phase mobile.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'ampicilline et à la céfradine ; si nécessaire, ajustez le rapport A:B de la phase mobile.

Limite :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Méthode B*) : au maximum 20 ppm.

Eau (*2.5.12*) : 12,0 pour cent à 15,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g d'ampicilline trihydratée.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'ampicilline trihydratée.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : composition initiale du mélange des phases mobiles A et B, ajustée le cas échéant.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

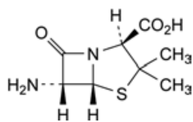
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en ampicilline en tenant compte de la teneur déclarée de l'*ampicilline anhydre SCR*.

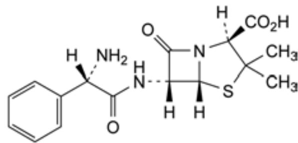
CONSERVATION

En récipient étanche.

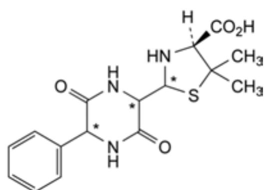
IMPURETÉS



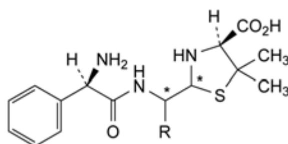
A. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),



B. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*S*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (L-ampicilline),

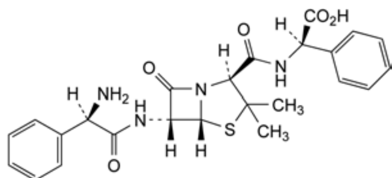


C. acide (4*S*)-2-(3,6-dioxo-5-phénylpipérazin-2-yl)-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (dicétopipérazines d'ampicilline),

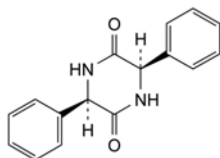


D. R = CO_2H : acide (4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]carboxyméthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques d'ampicilline),

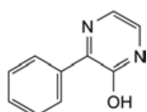
F. R = H : acide (2*RS*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénilloïques d'ampicilline),



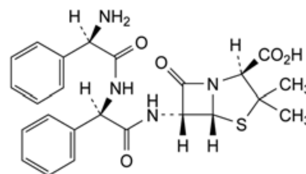
E. acide (2*R*)-2-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]-2-phénylacétique (ampicillinyl-D-phénylglycine),



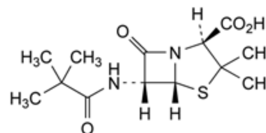
G. (3*R*,6*R*)-3,6-diphénylpipérazine-2,5-dione,



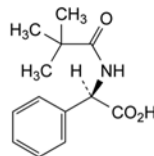
H. 3-phénylpyrazin-2-ol,



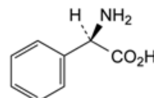
I. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (D-phénylglycylampicilline),



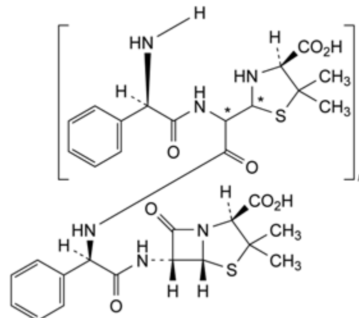
J. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[(2,2-diméthylpropanoyl)amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique,



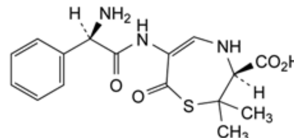
K. acide (2*R*)-2-[(2,2-diméthylpropanoyl)amino]-2-phénylacétique,



L. acide (2*R*)-2-amino-2-phénylacétique (D-phénylglycine),



M. cooligomères d'ampicilline et d'acides pénicilloïques d'ampicilline,

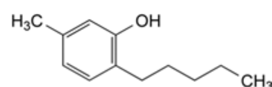


N. acide (3*S*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-2,2-diméthyl-7-oxo-2,3,4,7-tétrahydro-1,4-thiazépine-3-carboxylique.

01/2011:2405

AMYLMÉTACRÉSOL

Amylmetacresolum



$C_{12}H_{18}O$ M_r 178,3

[1300-94-3]

DÉFINITION

5-Méthyl-2-pentylphénol.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide ou presque limpide, ou masse solide cristalline, incolore ou faiblement jaune si récemment préparée. La coloration de la substance évolue au cours de sa conservation en termes de clarté et/ou de teinte et vire au jaune foncé, au jaune-brun ou au rose.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

L'amylmétacrésol se solidifie à environ 22 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : film entre 2 plaques de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *amylmétacrésol SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,100 g de *butylhydroxytoluène R* dans du *2-propanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,1000 g d'amylmétacrésol dans du *2-propanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). A 2,0 mL de solution à examiner (a), ajoutez 2,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec du *2-propanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *m-crésol R* (impureté B) et 10 mg de *p-crésol R* (impureté D) dans du *2-propanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*amylmétacrésol pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, G et K) dans 1,0 mL de *2-propanol R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 0,1000 g d'*amylmétacrésol SCR* dans du *2-propanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. A 2,0 mL de cette solution, ajoutez 2,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec du *2-propanol R*.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec du *2-propanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *2-propanol R*.

Colonne :

- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
- *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Vitesse linéaire : 33 cm/s.

Rapport de division : 1:30.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 17,5	100 → 240
	17,5 - 32,5	240
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1,0 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a), (b) et (d).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*amylmétacrésol pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, G et K.

Rétention relative par rapport à l'amylmétacrésol (temps de rétention = environ 16 min) : impureté G (diastéréoisomère 1) = environ 0,51 ; impureté G (diastéréoisomère 2) = environ 0,53 ; impureté D = environ 0,77 ; impureté B = environ 0,78 ; impureté K = environ 0,95 ; impureté A = environ 0,99.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés D et B.

Limites :

- *impureté A* : au maximum 0,6 pour cent,
- *impuretés G* (somme des 2 diastéréoisomères), *K* : pour chaque impureté, au maximum 0,15 pour cent,
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent,
- *total* : au maximum 1,0 pour cent,
- *limite d'exclusion* : la surface du pic dû à l'amylmétacrésol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,05 pour cent).

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'amylmétacrésol.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : 1,0 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_{12}H_{18}O$ en tenant compte de la teneur déclarée de l'*amylmétacrésol SCR*.

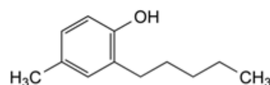
CONSERVATION

En récipient non métallique, étanche, à l'abri de la lumière.

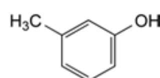
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, G, K.

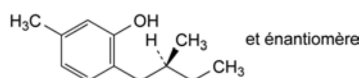
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, D, E, F, H, I, J.*



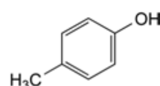
A. 4-méthyl-2-pentylphénol,



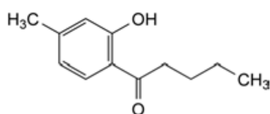
B. 3-méthylphénol (*m*-crésol),



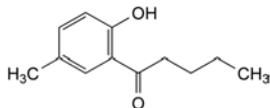
C. 5-méthyl-2-[(2*RS*)-2-méthylbutyl]phénol,



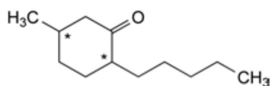
D. 4-méthylphénol (*p*-crésol),



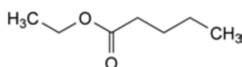
E. 1-(2-hydroxy-4-méthylphényl)pentan-1-one,



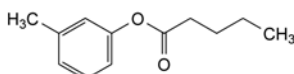
F. 1-(2-hydroxy-5-méthylphényl)pentan-1-one,



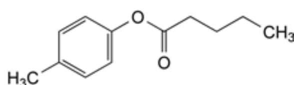
G. 5-méthyl-2-pentylcyclohexanone,



H. pentanoate d'éthyle,



I. pentanoate de 3-méthylphényle,



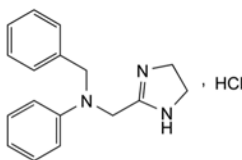
J. pentanoate de 4-méthylphényle,

K. structure inconnue.

01/2008:0972
corrigé 6.0

ANTAZOLINE (CHLORHYDRATE D')

Antazolini hydrochloridum



$C_{17}H_{20}ClN_3$ M_r 301,8
[2508-72-7]

DÉFINITION

Le chlorhydrate d'antazoline contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorhydrate de *N*-benzyl-*N*-[(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]aniline, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, assez soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

Le chlorhydrate d'antazoline fond en se décomposant vers 240 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez le chlorhydrate d'antazoline par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate d'antazoline SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles à base de *chlorure de potassium R*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. Examinez à la lumière du jour, après pulvérisation. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

C. A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez, goutte à goutte, de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* jusqu'à réaction alcaline. Filtrez. Lavez le précipité avec 2 fois 10 mL d'*eau R*. Desséchez le précipité dans un dessiccateur sous vide. Le point de fusion (*2.2.14*) du précipité est de 119 °C à 123 °C.

D. Le chlorhydrate d'antazoline donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez, en chauffant si nécessaire à 60 °C, 2,0 g de chlorhydrate d'antazoline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R*. Laissez refroidir et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,2 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M.*

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*. Avant usage, chauffez la plaque à 110 °C pendant 15 min.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate d'antazoline dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 5 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate d'antazoline SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate de xylométazoline SCR* dans 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 5 mL avec du *méthanol R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 5 volumes de *diéthylamine R*, de 10 volumes de *méthanol R* et de 85 volumes d'*acétate d'éthyle R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud pendant 15 min. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches principales nettement séparées. Pulvérisez un mélange à volumes égaux d'une solution de *chlorure ferrique R* à 200 g/L et d'une solution de *ferricyanure de potassium R* à 5 g/L. Examinez immédiatement à la lumière du jour. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de chlorhydrate d'antazoline satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de chlorhydrate d'antazoline, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

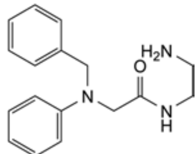
Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur le résidu obtenu dans l'essai de perte à la dessiccation, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate d'antazoline dans 100 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R1*.

1 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,1 M* correspond à 30,18 mg de $C_{17}H_{20}ClN_3$.

IMPURETÉS



A. *N*-(2-aminoéthyl)-2-(benzylphénylamino)acétamide.

01/2011:0878

ANTITHROMBINE III HUMAINE (CONCENTRÉ D')

Antithrombinum III humanum densatum

DÉFINITION

Le concentré d'antithrombine III humaine est une fraction glycoprotéique obtenue à partir du plasma humain et qui inactive la thrombine en présence d'un excès d'héparine. Il est préparé à partir de plasma qui est conforme aux exigences de la monographie *Plasma humain pour fractionnement (0853)*.

La préparation reconstituée dans le volume de solvant indiqué sur l'étiquette contient au minimum 25 UI d'antithrombine III par millilitre.

PRODUCTION

La méthode de préparation comprend une ou plusieurs étapes dont il a été démontré qu'elles éliminent ou inactivent les agents connus d'infection ; si des substances sont utilisées pour inactiver les virus pendant la production, le procédé de purification ultérieur doit être validé de façon à démontrer que la concentration de ces substances est ramenée à un niveau approprié, tel que les résidus éventuels ne compromettent pas l'innocuité de la préparation pour les patients.

L'antithrombine III est purifiée et concentrée et un stabilisant approprié peut être ajouté. L'activité spécifique n'est pas inférieure à 3 UI d'antithrombine III par milligramme de protéines totales, à l'exclusion de l'albumine. Le concentré d'antithrombine III est filtré sur un filtre retenant les bactéries, réparti aseptiquement dans les récipients stériles finals, congelé immédiatement, puis cryodesséché ; les récipients sont fermés sous vide ou sous gaz inerte. Aucun conservateur antimicrobien n'est ajouté pendant la production.

ESSAI DE VALIDATION

Il doit être démontré que le procédé de fabrication permet d'obtenir de façon constante un produit qui est conforme à l'essai suivant.

Détermination du pourcentage d'antithrombine III pouvant se lier à l'héparine. Opérez par électrophorèse (*2.2.31*) sur gel d'agarose. Préparez une solution d'*agarose pour électrophorèse R* à 10 g/L contenant 15 UI d'*héparine R* par millilitre dans la *solution tampon barbital pH 8,4 R*. Versez 5 mL de cette solution sur une plaque de verre de 5 × 5 cm. Maintenez le gel à 4 °C pendant 30 min. Creusez 2 cupules d'un diamètre de 2 mm et situées, respectivement, à 1 cm et 4 cm d'un côté de la plaque et à 1 cm de la cathode. Déposez dans une des cupules 5 μL de la préparation à examiner diluée de façon à obtenir une activité d'environ 1 UI d'antithrombine III par millilitre. Déposez dans l'autre cupule 5 μL d'une solution d'un colorant tel que le *bleu de bromophénol R*. Procédez à l'électrophorèse à 4 °C en appliquant un champ électrique constant de 7 V/cm jusqu'à ce que le colorant atteigne l'anode.

Découpez le gel d'agarose à 1,5 cm du côté de la plaque où la préparation à examiner a été déposée et enlevez la plus grande partie du gel en laissant une bande d'une largeur de 1,5 cm contenant la préparation à examiner. Remplacez la partie du gel qui a été enlevée par une couche uniforme formée par 3,5 mL d'une solution d'*agarose pour électrophorèse R* à 10 g/L dans la *solution tampon barbital pH 8,4 R* et contenant un sérum de lapin anti-antithrombine III humaine à une concentration appropriée, déterminée au préalable, afin d'obtenir des hauteurs de pics adéquates d'au moins 1,5 cm. Placez le côté de la plaque portant le gel initial à la cathode de façon qu'une 2e migration puisse s'effectuer perpendiculairement à la 1re. Procédez à cette 2e électrophorèse en appliquant un champ électrique constant de 2 V/cm pendant 16 h. Couvrez les plaques de papier filtre et de plusieurs couches d'ouate imbibée d'une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L et maintenez sous pression pendant 2 h, en renouvelant la solution saline plusieurs fois. Rincez à l'*eau R*, séchez les plaques et colorez par la *solution de bleu acide 92 R*.

Calculez la proportion d'antithrombine III liée à l'héparine, qui est représentée par le pic le plus proche de l'anode, par rapport à la quantité totale d'antithrombine III en mesurant la surface délimitée par les 2 pics de précipitation.

La proportion d'antithrombine III pouvant se lier à l'héparine n'est pas inférieure à 60 pour cent.

CARACTÈRES

Poudre ou solide friable, blanc ou sensiblement blanc, hydroscopique.

Reconstituez la préparation à examiner d'après les indications de l'étiquette immédiatement avant d'effectuer l'identification, les essais (sauf ceux de la solubilité, des protéines totales et de l'eau) et la détermination d'activité.

IDENTIFICATION

Le concentré d'antithrombine III humaine satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solubilité. Ajoutez à la préparation à examiner le volume de solvant indiqué sur l'étiquette et agitez doucement. La préparation se dissout complètement en 10 min au maximum en donnant une solution limpide ou légèrement opalescente, et incolore.

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 7,5.

Osmolalité (*2.2.35*) : au minimum 240 mosmol/kg.

Protéines totales. Diluez, si nécessaire, avec de l'*eau R*, un volume exactement mesuré de la préparation à examiner pour obtenir une solution contenant environ 15 mg de protéines dans 2 mL. Dans un tube à centrifugation à fond rond, introduisez 2,0 mL de cette solution, 2 mL d'une solution de *molybdate de sodium R* à 75 g/L et 2 mL d'un mélange composé de 1 volume d'*acide sulfurique exempt d'azote R* et de 30 volumes d'*eau R*. Agitez, centrifugez pendant 5 min, séparez le surnageant et laissez égoutter le tube renversé sur du papier filtre. Effectuez le dosage de l'azote dans le culot après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*). Calculez la teneur en protéines en multipliant la quantité d'azote par 6,25.

Héparine (*2.7.5*) : au maximum 0,1 UI d'héparine par Unité Internationale d'antithrombine III. Il est nécessaire de valider le titrage de l'héparine pour chaque préparation donnée afin de tenir compte de l'interférence par l'antithrombine III.

Eau. Déterminée par une méthode appropriée telle que le semi-microdosage de l'eau (*2.5.12*), la perte à la dessiccation (*2.2.32*) ou la spectrophotométrie dans le proche infrarouge (*2.2.40*), la teneur en eau est comprise dans les limites approuvées par l'Autorité compétente.

Stérilité (*2.6.1*). La préparation à examiner satisfait à l'essai.

Pyrogènes (*2.6.8*) ou Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). La préparation à examiner satisfait à l'essai des pyrogènes ou, de préférence et sous réserve de justification et d'autorisation, à un essai *in vitro*, validé, tel que l'essai des endotoxines bactériennes.

Pour l'essai des pyrogènes, injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, un volume de préparation à examiner correspondant à 50 UI d'antithrombine III.

Si l'essai utilisé est celui des endotoxines bactériennes, la préparation à examiner contient moins de 0,1 UI d'endotoxines par Unité Internationale d'antithrombine III.

ACTIVITÉ

Dosage de l'antithrombine III humaine (*2.7.17*).

L'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 120 pour cent de l'activité indiquée sur l'étiquette. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 90 pour cent ni supérieures à 110 pour cent de l'activité estimée.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière, en récipient étanche.

ÉTIQUETAGE

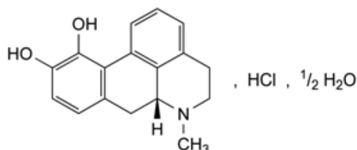
L'étiquette indique :

- l'activité totale en antithrombine III, exprimée en Unités Internationales, dans le récipient,
- la nature et le volume de solvant à utiliser pour reconstituer la préparation,
- dans les cas appropriés, la quantité d'albumine présente en tant que stabilisant.

01/2008:0136
corrigé 6.0

APOMORPHINE (CHLORHYDRATE D')

Apomorphini hydrochloridum



$C_{17}H_{18}ClNO_2, {}^1/_2H_2O$ — M_r 312,8

[41372-20-7]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (6a*R*)-6-méthyl-5,6,6a,7-tétrahydro-4*H*-dibenzo[*de,g*]quinoléine-10,11-diol hémihydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou cristaux, blancs ou légèrement brun-jaune allant jusqu'au gris teinté de vert, prenant une teinte verdâtre plus prononcée sous l'influence de l'air et de la lumière.

Solubilité : assez soluble dans l'eau et dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le toluène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 10,0 mg de chlorhydrate d'apomorphine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 273 nm et un épaulement de 300 nm à 310 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 530 à 570.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : spectre de référence du chlorhydrate d'apomorphine de la Ph. Eur.

C. A 5 mL de la solution S (voir Essai), ajoutez quelques millilitres de *solution de bicarbonate de sodium R* jusqu'à obtention d'un précipité stable blanc qui devient peu à peu verdâtre. Ajoutez 0,25 mL d'*iode 0,05 M* et agitez. Le précipité prend une coloration vert-gris. Recueillez le précipité. Ce dernier se dissout dans l'*éther R* en donnant une solution pourpre, dans le *chlorure de méthylène R* en donnant une solution bleu violacé et dans l'*alcool R* en donnant une solution bleue.

D. A 2 mL de la solution S, ajoutez 0,1 mL d'*acide nitrique R*, mélangez et filtrez. Le filtrat donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez sans chauffer 0,25 g de chlorhydrate d'apomorphine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de référence JB_5 ou JV_5 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 48 à – 52 (substance desséchée).

Dissolvez 0,25 g de chlorhydrate d'apomorphine dans de l'*acide chlorhydrique 0,02 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,25 g de chlorhydrate d'apomorphine dans une solution d'*acide acétique glacial R* à 1 pour cent *V/V* et complétez à 100,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec une solution d'*acide acétique glacial R* à 1 pour cent *V/V*. Prélevez 1,0 mL et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide acétique glacial R* à 1 pour cent *V/V*.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *boldine R* dans une solution d'*acide acétique glacial R* à 1 pour cent *V/V* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. A 1 mL de cette solution, ajoutez 1 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec une solution d'*acide acétique glacial R* à 1 pour cent *V/V*.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 35 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : solution d'*octanesulfonate de sodium R* à 1,1 g/L, ajustée à pH 2,2 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 50 pour cent *m/m*,
- *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	85 → 68	15 → 32
30 - 35	68	32
35 - 45	68 → 85	32 → 15

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 10 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à la boldine et à l'apomorphine.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,8 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate d'apomorphine satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 2,5 pour cent à 4,2 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate d'apomorphine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'apomorphine.

DOSAGE

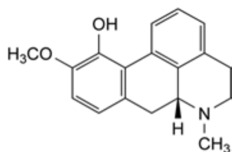
Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate d'apomorphine dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 premiers points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 30,38 mg de $C_{17}H_{18}ClNO_2$.

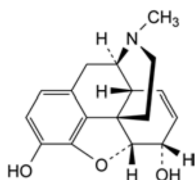
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. (6a*R*)-10-méthoxy-6-méthyl-5,6,6a,7-tétrahydro-4*H*-dibenzo[*de*,*g*]quinoléin-11-ol (apocodéine),

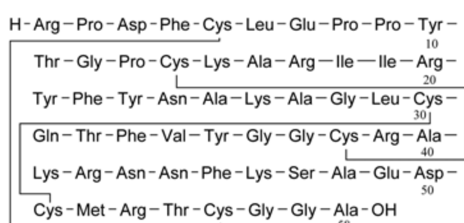


B. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-17-méthylmorphinane-3,6α-diol (morphine).

01/2011:0580

APROTININE

Aprotininum



$C_{284}H_{432}N_{84}O_{79}S_7$ M_r 6511

DÉFINITION

L'aprotinine est un polypeptide constitué par une chaîne de 58 acides aminés. L'aprotinine possède la propriété d'inhiber stoechiométriquement l'activité de nombreuses enzymes protéolytiques telles que la chymotrypsine, la kallikréine, la plasmine et la trypsine. L'aprotinine titre au minimum 3,0 U. Ph. Eur. d'activité aprotinine par milligramme, calculé par rapport à la substance desséchée.

PRODUCTION

Les animaux à partir desquels l'aprotinine est obtenue répondent aux exigences de santé pour les animaux destinés à la consommation humaine.

Le procédé de fabrication fait l'objet d'une validation permettant de démontrer que le produit satisferait aux essais suivants s'ils lui étaient appliqués.

Toxicité anormale (*2.6.9*). Injectez à chaque souris une quantité d'aprotinine contenant 2 U. Ph. Eur. dissoute dans de l'*eau pour préparations injectables R* pour obtenir un volume de 0,5 mL.

Histamine (*2.6.10*) : au maximum 0,2 µg d'histamine base pour 3 U. Ph. Eur.

CARACTÈRES

Aspect : poudre sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans les solutés isotoniques, pratiquement insoluble dans les solvants organiques.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Solution S (voir Essai).

Solution témoin. Diluez la *solution d'aprotinine PBR* dans de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 15 U. Ph. Eur./ mL.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, acide acétique glacial R*, (80:100 *V/V*) contenant 100 g/L d'*acétate de sodium R*.

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de 0,1 g de *ninhydrine R* dans un mélange de 6 mL d'une solution de *chlorure de cuivre R* à 10 g/L, de 21 mL d'*acide acétique glacial R* et de 70 mL d'*éthanol anhydre R*. Séchez la plaque à 60 °C.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Déterminez la capacité d'inhibition de l'activité trypsique en utilisant la méthode décrite ci-après.

Solution à examiner. Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 50 mL avec de la *solution tampon pH 7,2 R*.

Solution de trypsine. Dissolvez 10 mg de *trypsine PBR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,002 M* et complétez à 100 mL avec le même acide.

Solution de caséine. Dissolvez 0,2 g de *caséine R* dans de la *solution tampon pH 7,2 R* et complétez à 100 mL avec la même solution tampon.

Solution de précipitation : *acide acétique glacial R, eau R, éthanol anhydre R* (1:49:50 *V/V/V*).

Mélangez 1 mL de solution à examiner et 1 mL de solution de trypsine. Laissez reposer pendant 10 min, puis ajoutez 1 mL de solution de caséine. Faites incuber la solution à 35 °C pendant 30 min. Refroidissez dans de l'eau glacée et ajoutez 0,5 mL de solution de précipitation. Agitez et laissez reposer à température ambiante pendant 15 min. La solution présente un trouble. Effectuez un essai à blanc dans les mêmes conditions en remplaçant la solution à examiner par de la *solution tampon pH 7,2 R*. Il ne se forme aucun trouble.

ESSAI

Solution S. Préparez une solution d'aprotinine contenant 15 U. Ph. Eur./mL sur la base de l'activité indiquée sur l'étiquette.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*).

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,80 en mesurant au maximum d'absorption à 277 nm.

Préparez une solution d'aprotinine contenant 3,0 U. Ph. Eur./mL.

Des-Ala-aprotinine et des-Ala-des-Gly-aprotinine. Electrophorèse capillaire de zone (*2.2.47*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Préparez une solution d'aprotinine dans de l'*eau R*, contenant au minimum 1 U. Ph. Eur./mL.

Solution témoin. Diluez la *solution d'aprotinine PBR* dans de l'*eau R* de façon à obtenir la même concentration que la solution à examiner.

Capillaire :

– *matériau* : silice fondue non recouverte,
– *dimensions* : longueur utile = 45-60 cm, Ø = 75 μm.

Température : 25 °C.

Tampon ECZ. Dissolvez 8,21 g de *phosphate monopotassique R* dans 400 mL d'*eau R*, ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*, complétez à 500,0 mL avec de l'*eau R* et filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 μm).

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Rinçage avant chaque analyse : rincez le capillaire pendant au moins 1 min avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* filtré sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 μm), puis pendant 2 min avec le tampon ECZ.

Injection : sous pression ou sous vide (par exemple, 3 s sous une pression différentielle de 3,5 kPa).

Migration : appliquez un champ électrique de 0,2 kV/cm, en utilisant le tampon ECZ comme solution électrolytique dans les 2 réservoirs de tampon.

Enregistrement : 30 min.

Identification des impuretés : utilisez l'électrophorégramme fourni avec la *solution d'aprotinine PBR* et l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Migration relative par rapport à l'aprotinine (temps de migration = environ 22 min) : impureté A = environ 0,98 ; impureté B = environ 0,99.

Conformité du système : solution témoin après au moins 6 injections :

– *temps de migration* : aprotinine = 19,0 min à 25,0 min ;
– *résolution* : au minimum 0,8 entre les pics dus aux impuretés A et B ; au minimum 0,5 entre les pics dus à l'impureté B et à l'aprotinine ;
– *distribution des pics* : l'électrophorégramme obtenu est qualitativement et quantitativement semblable à l'électrophorégramme fourni avec la *solution d'aprotinine PBR* ;
– *hauteur du pic principal* : au minimum 1000 fois celle du bruit de fond. Si nécessaire, ajustez la durée d'injection pour obtenir des pics de hauteur suffisante.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 8,0 pour cent,
– *impureté B* : au maximum 7,5 pour cent.

Pyroglutamyl-aprotinine et composés apparentés. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Préparez une solution d'aprotinine dans la phase mobile A, contenant environ 5 U. Ph. Eur./mL.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'un flacon d'*aprotinine pour conformité du système SCR* dans 2,0 mL de phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,075 m, Ø = 7,5 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice échangeur de cations forts pour chromatographie R* (10 μm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 3,52 g de *phosphate monopotassique R* et 7,26 g de *phosphate disodique dihydraté R* dans 1000 mL d'eau ; filtrez et dégazez ;
– *phase mobile B* : dissolvez 3,52 g de *phosphate monopotassique R*, 7,26 g de *phosphate disodique dihydraté R* et 66,07 g de *sulfate d'ammonium R* dans 1000 mL d'eau ; filtrez et dégazez ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 21	92 → 64	8 → 36
21 - 30	64 → 0	36 → 100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 40 μL.

Rétention relative par rapport à l'aprotinine (temps de rétention = 17,0 min à 20,0 min) : impureté C = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté C et à l'aprotinine,
– *facteur de symétrie* : au maximum 1,3 pour le pic dû à l'aprotinine.

Limites :

– *impureté C* : au maximum 1,0 pour cent,
– *toute autre impureté* : au maximum 0,5 pour cent,
– *total des impuretés autres que C* : au maximum 1,0 pour cent.

Oligomères d'aprotinine. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Préparez une solution d'aprotinine dans de l'*eau R*, contenant environ 5 U. Ph. Eur./mL.

Solution témoin. Traitez l'aprotinine de façon à obtenir environ 2 pour cent d'oligomères d'aprotinine. Par exemple, chauffez l'aprotinine lyophilisée à environ 110 °C pendant environ 4 h. Dissolvez ensuite dans de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration d'environ 5 U. Ph. Eur./mL.

Colonne : 3 colonnes couplées en série :

– *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice hydrophile pour chromatographie R* de qualité appropriée au fractionnement des protéines globulaires de masse moléculaire relative comprise entre 20 000 et 10 000 000 (8 μm).

Phase mobile : *acétonitrile R, acide acétique glacial R, eau R* (2:2:6 *V/V/V*) ; filtrez et dégazez.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 277 nm.

Injection : 100 μL.

Enregistrement : 40 min.

Rétention relative par rapport au monomère d'aprotinine (temps de rétention = 24,5 min à 25,5 min) : dimère d'aprotinine = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 1,3 entre les pics dus au dimère et au monomère d'aprotinine,
– *facteur de symétrie* : au maximum 2,5 pour le pic dû au monomère d'aprotinine.

Limite :

– *total* : au maximum 1,0 pour cent.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 6,0 pour cent, déterminé sous vide sur 0,100 g d'aprotinine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,14 UI par Unité Pharmacopée Européenne, si l'aprotinine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

TITRAGE

L'activité de l'aprotinine est évaluée par détermination de l'action inhibitrice qu'elle exerce sur l'activité d'une solution de trypsine de titre connu. Le titre de l'activité inhibitrice de l'aprotinine est calculé à partir de la différence entre le titre initial et le titre résiduel en trypsine.

L'activité inhibitrice de l'aprotinine est exprimée en Unités Pharmacopée Européenne ; 1 U. Ph. Eur. inhibe à 50 pour cent l'activité enzymatique de 2 microkatals de trypsine.

Utilisez un vase à réaction d'environ 30 mL muni :

– d'un dispositif permettant de maintenir la température à 25 ± 0,1 °C,
– d'un dispositif d'agitation, tel qu'un agitateur magnétique,
– d'un couvercle pourvu de 5 orifices pour le passage de chaque électrode, de l'extrémité de la burette, d'un tube d'adduction d'azote, et pour l'introduction des réactifs.

Un appareil à titrage automatique ou manuel peut être utilisé ; dans le second cas, la burette est graduée en 0,05 mL et le pH-mètre est muni d'une échelle de lecture étendue et d'électrodes de verre et au calomel ou de verre-argent-chlorure d'argent.

Solution à examiner. Préparez une solution d'aprotinine dans la *solution tampon borate 0,0015 M pH 8,0 R* à une concentration présumée de 1,67 U. Ph. Eur./mL, soit 0,6 mg environ (*m* mg) par millilitre.

Solution de trypsine. Préparez une solution de *trypsine PBR* contenant approximativement 0,8 microkatal par millilitre (environ 1 mg/mL) dans de l'*acide chlorhydrique 0,001 M*. Utilisez une solution récemment préparée et maintenez-la dans de l'eau glacée.

Solution de trypsine et d'aprotinine. A 4,0 mL de solution de trypsine, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner. Complétez immédiatement à 40,0 mL avec la *solution tampon borate 0,0015 M pH 8,0 R*. Maintenez cette solution à température ambiante pendant 10 min, puis conservez-la dans de l'eau glacée. Utilisez la solution dans les 6 h qui suivent sa préparation.

Solution de trypsine diluée. Prélevez 0,5 mL de solution de trypsine et complétez à 10,0 mL avec de la *solution tampon borate 0,0015 M pH 8,0 R*. Maintenez cette solution à température ambiante pendant 10 min, puis conservez-la dans de l'eau glacée.

Dans le vase à réaction, maintenu sous atmosphère d'azote et sous agitation constante, introduisez 9,0 mL de *solution tampon borate 0,0015 M pH 8,0 R* et 1,0 mL d'une solution extemporanée de *chlorhydrate d'ester éthylique de benzoylarginine R* à 6,9 g/L. Ajustez à pH 8,0 avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Lorsque l'équilibre thermique (25 ± 0,1 °C) est atteint, ajoutez 1,0 mL de solution de trypsine et d'aprotinine et déclenchez un chronomètre. Maintenez à pH 8,0 par addition d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et notez toutes les 30 s les volumes ajoutés. Suivez la réaction pendant 6 min. Déterminez le nombre de millilitres d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisés par seconde (n_1 mL). Effectuez un titrage dans les mêmes conditions avec 1,0 mL de solution de trypsine diluée. Déterminez le nombre de millilitres d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisés par seconde (n_2 mL).

Calculez l'activité de l'aprotinine exprimée en Unités Pharmacopée Européenne par milligramme à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{4000\,(2n_2 - n_1)}{m}$$

L'activité mesurée n'est pas inférieure à 90 pour cent ni supérieure à 110 pour cent de l'activité indiquée sur l'étiquette.

CONSERVATION

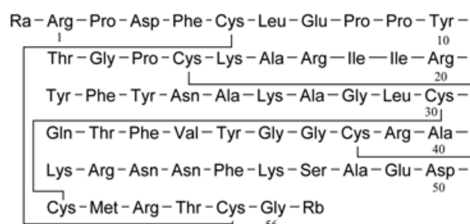
En récipient étanche, à fermeture inviolable, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le nombre d'Unités Pharmacopée Européenne d'activité de l'aprotinine par milligramme,
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

IMPURETÉS



A. Ra = H, Rb = OH : aprotinine-(1-56)-peptide,

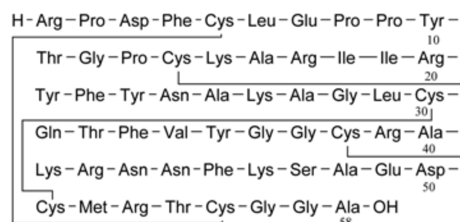
B. Ra = H, Rb = Gly-OH : aprotinine-(1-57)-peptide,

C. Ra = Glp, Rb = Gly-Ala-OH : (5-oxoprolyl)aprotinine (pyroglutamylaprotinine).

01/2011:0579

APROTININE (SOLUTION CONCENTRÉE D')

Aprotinini solutio concentrata



$C_{284}H_{432}N_{84}O_{79}S_7$ M_r 6511

DÉFINITION

La solution concentrée d'aprotinine est une solution d'un polypeptide constitué par une chaîne de 58 acides aminés, l'aprotinine, qui possède la propriété d'inhiber stoechiométriquement l'activité de nombreuses enzymes protéolytiques telles que la chymotrypsine, la kallikréine, la plasmine et la trypsine. La solution concentrée d'aprotinine titre au minimum 15,0 U. Ph. Eur. d'activité aprotinine par millilitre.

PRODUCTION

Les animaux à partir desquels la solution concentrée d'aprotinine est obtenue répondent aux exigences de santé pour les animaux destinés à la consommation humaine.

Le procédé de fabrication fait l'objet d'une validation permettant de démontrer que le produit satisferait aux essais suivants s'ils lui étaient appliqués.

Toxicité anormale (*2.6.9*). Injectez à chaque souris une quantité de la solution concentrée d'aprotinine contenant 2 U. Ph. Eur. diluée dans de l'*eau pour préparations injectables R* pour obtenir un volume de 0,5 mL.

Histamine (*2.6.10*) : au maximum 0,2 µg d'histamine base pour 3 U. Ph. Eur.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide et incolore.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Solution S (voir Essai).

Solution témoin. Diluez la *solution d'aprotinine PBR* dans de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 15 U. Ph. Eur./ mL.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, acide acétique glacial R* (80:100 *V/V*) contenant 100 g/L d'*acétate de sodium R*.

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de 0,1 g de *ninhydrine R* dans un mélange de 6 mL d'une solution de *chlorure de cuivre R* à 10 g/L, de 21 mL d'*acide acétique glacial R* et de 70 mL d'*éthanol anhydre R*. Séchez la plaque à 60 °C.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Déterminez la capacité d'inhibition de l'activité trypsique en utilisant la méthode décrite ci-après.

Solution à examiner. Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 50 mL avec de la *solution tampon pH 7,2 R*.

Solution de trypsine. Dissolvez 10 mg de *trypsine PBR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,002 M* et complétez à 100 mL avec le même acide.

Solution de caséine. Dissolvez 0,2 g de *caséine R* dans de la *solution tampon pH 7,2 R* et complétez à 100 mL avec la même solution tampon.

Solution de précipitation : *acide acétique glacial R, eau R, éthanol anhydre R* (1:49:50 *V/V/V*).

Mélangez 1 mL de solution à examiner et 1 mL de solution de trypsine. Laissez reposer pendant 10 min, puis ajoutez 1 mL de solution de caséine. Faites incuber la solution à 35 °C pendant 30 min. Refroidissez dans de l'eau glacée et ajoutez 0,5 mL de solution de précipitation. Agitez et laissez reposer à température ambiante pendant 15 min. La solution présente un trouble. Effectuez un essai à blanc dans les mêmes conditions en remplaçant la solution à examiner par de la *solution tampon pH 7,2 R*. Il ne se forme aucun trouble.

ESSAI

Solution S. Préparez une solution contenant 15 U. Ph. Eur. d'aprotinine par millilitre, si nécessaire par dilution de la solution concentrée sur la base de l'activité indiquée sur l'étiquette.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*).

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,80 en mesurant au maximum d'absorption à 277 nm.

Préparez à partir de la solution concentrée d'aprotinine une solution contenant 3,0 U. Ph. Eur./mL.

Des-Ala-aprotinine et des-Ala-des-Gly-aprotinine. Electrophorèse capillaire de zone (*2.2.47*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Préparez, à partir de la solution concentrée d'aprotinine, une solution dans de l'*eau R* contenant au minimum 1 U. Ph. Eur./mL.

Solution témoin. Diluez la *solution d'aprotinine PBR* dans de l'*eau R* de façon à obtenir la même concentration que la solution à examiner.

Capillaire :

– *matériau* : silice fondue non recouverte,
– *dimensions* : longueur utile = 45-60 cm, Ø = 75 µm.

Température : 25 °C.

Tampon ECZ. Dissolvez 8,21 g de *phosphate monopotassique R* dans 400 mL d'*eau R*, ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*, complétez à 500,0 mL avec de l'*eau R* et filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm).

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Rinçage avant chaque analyse : rincez le capillaire pendant au moins 1 min avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* filtré sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm), puis pendant 2 min avec le tampon ECZ.

Injection : sous pression ou sous vide (par exemple, 3 s sous une pression différentielle de 3,5 kPa).

Migration : appliquez un champ électrique de 0,2 kV/cm, en utilisant le tampon ECZ comme solution électrolytique dans les 2 réservoirs de tampon.

Enregistrement : 30 min.

Identification des impuretés : utilisez l'électrophorégramme fourni avec la *solution d'aprotinine PBR* et l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Migration relative par rapport à l'aprotinine (temps de migration = environ 22 min) : impureté A = environ 0,98 ; impureté B = environ 0,99.

Conformité du système : solution témoin après au moins 6 injections :

– *temps de migration* : aprotinine = 19,0 min à 25,0 min ;
– *résolution* : au minimum 0,8 entre les pics dus aux impuretés A et B ; au minimum 0,5 entre les pics dus à l'impureté B et à l'aprotinine ;
– *distribution des pics* : l'électrophorégramme obtenu est qualitativement et quantitativement semblable à l'électrophorégramme fourni avec la *solution d'aprotinine PBR* ;
– *hauteur du pic principal* : au minimum 1000 fois celle du bruit de fond. Si nécessaire, ajustez la durée d'injection pour obtenir des pics de hauteur suffisante.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 8,0 pour cent,
– *impureté B* : au maximum 7,5 pour cent.

Pyroglutamyl-aprotinine et composés apparentés. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Préparez, à partir de la solution concentrée d'aprotinine, une solution dans la phase mobile A contenant environ 5 U. Ph. Eur./mL.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'un flacon d'*aprotinine pour conformité du système SCR* dans 2,0 mL de phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,075 m, Ø = 7,5 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice échangeur de cations forts pour chromatographie R* (10 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 3,52 g de *phosphate monopotassique R* et 7,26 g de *phosphate disodique dihydraté R* dans 1000 mL d'eau ; filtrez et dégazez ;
– *phase mobile B* : dissolvez 3,52 g de *phosphate monopotassique R*, 7,26 g de *phosphate disodique dihydraté R* et 66,07 g de *sulfate d'ammonium R* dans 1000 mL d'eau ; filtrez et dégazez ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 21	92 → 64	8 → 36
21 - 30	64 → 0	36 → 100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 40 µL.

Rétention relative par rapport à l'aprotinine (temps de rétention = 17,0 min à 20,0 min) : impureté C = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté C et à l'aprotinine,
- *facteur de symétrie* : au maximum 1,3 pour le pic dû à l'aprotinine.

Limites :

- *impureté C* : au maximum 1,0 pour cent,
- *toute autre impureté* : au maximum 0,5 pour cent,
- *total des impuretés autres que C* : au maximum 1,0 pour cent.

Oligomères d'aprotinine. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Préparez, à partir de la solution concentrée d'aprotinine, une solution dans de l'*eau R* contenant environ 5 U. Ph. Eur./mL.

Solution témoin. Traitez la solution concentrée d'aprotinine de façon à obtenir environ 2 pour cent d'oligomères d'aprotinine. Par exemple, chauffez l'aprotinine lyophilisée à environ 110 °C pendant environ 4 h. Dissolvez ensuite dans de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration d'environ 5 U. Ph. Eur./mL.

Colonne : 3 colonnes couplées en série :

- *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 7,8 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice hydrophile pour chromatographie R* de qualité appropriée au fractionnement des protéines globulaires de masse moléculaire relative comprise entre 20 000 et 10 000 000 (8 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R, acide acétique glacial R, eau R* (2:2:6 *V/V/V*) ; filtrez et dégazez.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 277 nm.

Injection : 100 µL.

Enregistrement : 40 min.

Rétention relative par rapport au monomère d'aprotinine (temps de rétention = 24,5 min à 25,5 min) : dimère d'aprotinine = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin :

- *résolution* : au minimum 1,3 entre les pics dus au dimère et au monomère d'aprotinine,
- *facteur de symétrie* : au maximum 2,5 pour le pic dû au monomère d'aprotinine.

Limite :

- *total* : au maximum 1,0 pour cent.

Activité spécifique du résidu sec : au minimum 3,0 U. Ph. Eur. d'activité d'aprotinine par milligramme de résidu sec.

Evaporez à siccité 25,0 mL de la solution concentrée d'aprotinine au bain-marie ; desséchez le résidu à 110 °C pendant 15 h et pesez-le. A partir de la masse du résidu et de l'activité déterminée ci-après, calculez le nombre d'Unités Pharmacopée Européenne par milligramme de résidu sec.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,14 UI par Unité Pharmacopée Européenne, si la solution concentrée d'aprotinine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

TITRAGE

L'activité de l'aprotinine est évaluée par détermination de l'action inhibitrice qu'elle exerce sur l'activité d'une solution de trypsine de titre connu. Le titre de l'activité inhibitrice de l'aprotinine est calculé à partir de la différence entre le titre initial et le titre résiduel en trypsine.

L'activité inhibitrice de l'aprotinine est exprimée en Unités Pharmacopée Européenne ; 1 U. Ph. Eur. inhibe à 50 pour cent l'activité enzymatique de 2 microkatals de trypsine.

Utilisez un vase à réaction d'environ 30 mL muni :

- d'un dispositif permettant de maintenir la température à 25 ± 0,1 °C,
- d'un dispositif d'agitation, tel qu'un agitateur magnétique,
- d'un couvercle pourvu de 5 orifices pour le passage de chaque électrode, de l'extrémité de la burette, d'un tube d'adduction d'azote, et pour l'introduction des réactifs.

Un appareil à titrage automatique ou manuel peut être utilisé ; dans le second cas, la burette est graduée en 0,05 mL et le pH-mètre est muni d'une échelle de lecture étendue et d'électrodes de verre et au calomel ou de verre-argent-chlorure d'argent.

Solution à examiner. Préparez une dilution appropriée (*D*) de la solution concentrée d'aprotinine dans la *solution tampon borate 0,0015 M pH 8,0 R* de façon à obtenir une solution supposée contenir, sur la base de l'activité indiquée, 1,67 U. Ph. Eur./mL.

Solution de trypsine. Préparez une solution de *trypsine PBR* contenant approximativement 0,8 microkatal par millilitre (environ 1 mg/mL) dans de l'*acide chlorhydrique 0,001 M*. Utilisez une solution récemment préparée et maintenez-la dans de l'eau glacée.

Solution de trypsine et d'aprotinine. A 4,0 mL de solution de trypsine, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner. Complétez immédiatement à 40,0 mL avec la *solution tampon borate 0,0015 M pH 8,0 R*. Maintenez cette solution à température ambiante pendant 10 min, puis conservez-la dans de l'eau glacée. Utilisez la solution dans les 6 h qui suivent sa préparation.

Solution de trypsine diluée. Prélevez 0,5 mL de solution de trypsine et complétez à 10,0 mL avec de la *solution tampon borate 0,0015 M pH 8,0 R*. Maintenez cette solution à température ambiante pendant 10 min, puis conservez-la dans de l'eau glacée.

Dans le vase à réaction, maintenu sous atmosphère d'azote et sous agitation constante, introduisez 9,0 mL de *solution tampon borate 0,0015 M pH 8,0 R* et 1,0 mL d'une solution extemporanée de *chlorhydrate d'ester éthylique de benzoylarginine R* à 6,9 g/L. Ajustez à pH 8,0 avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Lorsque l'équilibre thermique (25 ± 0,1 °C) est atteint, ajoutez 1,0 mL de solution de trypsine et d'aprotinine et déclenchez un chronomètre. Maintenez à pH 8,0 par addition d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et notez toutes les 30 s les volumes ajoutés. Suivez la réaction pendant 6 min. Déterminez le nombre de millilitres d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisés par seconde (n_1 mL). Effectuez un titrage dans les mêmes conditions avec 1,0 mL de solution de trypsine diluée. Déterminez le nombre de millilitres d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé par seconde (n_2 mL).

Calculez l'activité de l'aprotinine exprimée en Unités Pharmacopée Européenne par millilitre à l'aide de l'expression suivante :

$$4000\,(2n_2 - n_1) \times D$$

D = facteur de dilution de la solution concentrée d'aprotinine à examiner pour obtenir une solution contenant 1,67 U. Ph. Eur./mL.

L'activité mesurée n'est pas inférieure à 90 pour cent ni supérieure à 110 pour cent de l'activité indiquée sur l'étiquette.

Monographies A

CONSERVATION

En récipient étanche, à fermeture inviolable, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le nombre d'Unités Pharmacopée Européenne d'activité de l'aprotinine par millilitre,
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication des préparations parentérales.

IMPURETÉS



A. Ra = H, Rb = OH : aprotinine-(1-56)-peptide,

B. Ra = H, Rb = Gly-OH : aprotinine-(1-57)-peptide,

C. Ra = Glp, Rb = Gly-Ala-OH : (5-oxoprolyl)aprotinine (pyroglutamylaprotinine).

07/2010:1171
corrigé 7.0

ARACHIDE (HUILE D') HYDROGÉNÉE

Arachidis oleum hydrogenatum

DÉFINITION

Huile obtenue par purification, blanchiment, hydrogénation et désodorisation de l'huile provenant des graines décortiquées d'*Arachis hypogaea* L. Chaque type d'huile d'arachide est caractérisé par son point de goutte nominal.

CARACTÈRES

Aspect : masse blanche ou légèrement jaunâtre, onctueuse, qui fond en donnant un liquide limpide et jaune pâle lorsqu'elle est chauffée.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène et dans l'éther de pétrole (Eb : 65-70 °C), très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de goutte (voir Essai).

B. Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (*2.3.2*).

Résultats : le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme de l'huile d'arachide de la figure 2.3.2.-1.

C. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Point de goutte (*2.2.17*) : 32 °C à 43 °C, sans s'écarter de plus de 3 °C de la valeur nominale.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,5.

Dissolvez 10,0 g d'huile d'arachide hydrogénée dans 50 mL du solvant prescrit en chauffant au bain-marie.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 5,0.

Dissolvez 5,0 g d'huile d'arachide hydrogénée dans 30 mL du solvant prescrit en chauffant au bain-marie.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 1,0 pour cent.

Impuretés à réaction alcaline (*2.4.19*). L'huile d'arachide hydrogénée satisfait à l'essai.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : l = 25 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(cyanopropyl)siloxane R* (épaisseur du film 0,2 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 0,7 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

– *colonne* : 180 °C pendant 20 min,
– *chambre à injection et détecteur* : 250 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile d'arachide hydrogénée :

– *acides gras saturés de longueur de chaîne inférieure à C_{14}* : au maximum 0,5 pour cent,
– *acide myristique* : au maximum 0,5 pour cent,
– *acide palmitique* : 7,0 pour cent à 16,0 pour cent,
– *acide stéarique* : 3,0 pour cent à 19,0 pour cent,
– *acide oléique et isomères* : 54,0 pour cent à 78,0 pour cent,
– *acide linoléique et isomères* : au maximum 10,0 pour cent,
– *acide arachidique* : 1,0 pour cent à 3,0 pour cent,
– *acides eicosénoïques* : au maximum 2,1 pour cent,
– *acide béhénique* : 1,0 pour cent à 5,0 pour cent,
– *acide érucique et isomères* : au maximum 0,5 pour cent,
– *acide lignocérique* : 0,5 pour cent à 3,0 pour cent.

Nickel : au maximum 1 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dans un creuset de platine ou de silice préalablement taré après calcination, introduisez 5,0 g d'huile d'arachide hydrogénée. Chauffez avec précaution et introduisez dans la substance une mèche constituée par un toron de papier filtre sans cendres. Enflammez la mèche. Lorsque la substance brûle d'elle-même, arrêtez le chauffage. Après combustion, calcinez au four à moufle à environ 600 ± 50 °C. Continuez l'incinération jusqu'à obtention de cendres blanches. Après refroidissement, reprenez le résidu par 2 fois 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et transvasez dans une fiole jaugée de 25 mL. Ajoutez 0,3 mL d'*acide nitrique R*, puis complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez 3 solutions de référence en ajoutant 1,0 mL, 2,0 mL et 4,0 mL de la *solution à 0,2 ppm de nickel (Ni) R* à 2,0 mL de solution à examiner, puis en complétant à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au nickel.

Absorbance : 232 nm.

Dispositif d'atomisation : four de graphite.

Gaz vecteur : *argon R*.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le point de goutte nominal.

01/2010:0263

ARACHIDE (HUILE D') RAFFINÉE

Arachidis oleum raffinatum

DÉFINITION

Huile grasse raffinée obtenue à partir de graines décortiquées d'*Arachis hypogaea* L. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaunâtre, visqueux.

Solubilité : très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole.

Densité : environ 0,915.

L'huile d'arachide raffinée se solidifie à environ 2 °C.

IDENTIFICATION

Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (*2.3.2*).

Résultats : le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme correspondant de la figure 2.3.2.-1.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,5, déterminé sur 10,0 g d'huile d'arachide raffinée.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 5,0.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile d'arachide raffinée.

Impuretés à réaction alcaline (*2.4.19*). L'huile d'arachide raffinée satisfait à l'essai.

Composition en acides gras. (*2.4.22, Procédé A*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile d'arachide raffinée :

- *acides gras saturés de longueur de chaîne inférieure à* C_{16} : au maximum 0,4 pour cent,
- *acide palmitique* : 7,0 pour cent à 16,0 pour cent,
- *acide stéarique* : 1,3 pour cent à 6,5 pour cent,
- *acide oléique* : 35,0 pour cent à 72,0 pour cent,
- *acide linoléique* : 13,0 pour cent à 43,0 pour cent,
- *acide linolénique* : au maximum 0,6 pour cent,
- *acide arachidique* : 0,5 pour cent à 3,0 pour cent,
- *acide eicosénoïque* : 0,5 pour cent à 2,1 pour cent,
- *acide béhénique* : 1,0 pour cent à 5,0 pour cent,
- *acide érucique* : au maximum 0,5 pour cent,
- *acide lignocérique* : 0,5 pour cent à 3,0 pour cent.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'huile d'arachide raffinée.

CONSERVATION

En récipient bien rempli, à l'abri de la lumière.

01/2008:2281
corrigé 6.0

ARGENT COLLOÏDAL POUR USAGE EXTERNE

Argentum colloidale ad usum externum

DÉFINITION

Argent métallique colloïdal contenant des protéines.

Teneur : 70,0 pour cent à 80,0 pour cent de Ag (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou paillettes, vertes ou noir bleuté, à éclat métallique, hygroscopique.

Solubilité : soluble ou facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. A 5 mL du filtrat obtenu dans l'essai d'alcalinité (voir Essai), ajoutez 0,05 mL de *solution de sulfate de cuivre R* et 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Agitez. Une coloration violette se développe dans les 15 min.

B. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 2 mL de *solution de chlorure de sodium R*. Il se forme un précipité qui se redissout dans un excès d'eau.

C. Calcinez 0,05 g d'argent colloïdal. Dissolvez le résidu obtenu dans 10 mL d'*acide nitrique R*. Le filtrat donne la réaction de l'argent (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,25 g d'argent colloïdal dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Laissez reposer pendant 5 min, puis agitez énergiquement. Après 30 min, filtrez sur un filtre de verre fritté (16) (*2.1.2*) préalablement taré.

Alcalinité. A 40,0 mL de solution S, ajoutez 10,0 mL d'*acide sulfurique 0,05 M* et 2,0 g de *sulfate de sodium anhydre R*. Agitez et filtrez, plusieurs fois si nécessaire. A 25,0 mL de la solution limpide et incolore obtenue, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur au rose nécessite au minimum 1,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Ions argent. A 0,50 g d'argent colloïdal, ajoutez 5 mL d'*éthanol anhydre R*. Agitez pendant 1 min, puis filtrez et ajoutez au filtrat 2 mL d'*acide chlorhydrique R*. Il ne se forme pas de précipité.

Sensibilité aux électrolytes. Dissolvez 0,1 g d'argent colloïdal dans 100 mL d'*eau R*. Transvasez une partie de la solution dans un tube à essai. Examinée horizontalement, la solution apparaît limpide et brun-rouge. Examinée dans l'axe du tube, la solution apparaît trouble, avec une fluorescence brun-vert. A 5 mL de la solution, ajoutez 5 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 0,50 g/L et homogénéisez en agitant pendant 1 minute. Examinée horizontalement, la solution reste limpide et brun-rouge.

Substances insolubles dans l'eau : au maximum 1,0 pour cent.

Lavez 5 fois avec 10 mL d'*eau R* le résidu déposé sur le filtre lors de la préparation de la solution S. Desséchez le filtre à 100-105 °C jusqu'à masse constante. La masse du résidu est au maximum de 12,5 mg.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 8,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 80 °C sur 0,500 g d'argent colloïdal.

DOSAGE

Calcinez 0,200 g d'argent colloïdal à 650 ± 50 °C jusqu'à obtention d'un résidu blanc. Laissez refroidir, ajoutez 10 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide nitrique R* et d'*eau R*, puis portez à ébullition pendant 1 min. Transvasez le contenu du creuset dans un flacon et titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 50 mg de *sulfate ferrique R* jusqu'à apparition d'une coloration brune.

1 mL de *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* correspond à 10,79 mg de Ag.

CONSERVATION

Dans un récipient étanche.

01/2008:0009
corrigé 6.0

ARGENT (NITRATE D’)

Argenti nitras

$AgNO_3$ — M_r 169,9
[7761-88-8]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux transparents incolores.

Solubilité : très soluble dans l’eau, soluble dans l’éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. 10 mg de nitrate d’argent donnent la réaction des nitrates (*2.3.1*).

B. 10 mg de nitrate d’argent donnent la réaction de l’argent (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de nitrate d’argent dans de l’*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 2 mL de la solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de vert de bromocrésol R*. La solution est bleue. A 2 mL de la solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de phénol R*. La solution est jaune.

Sels étrangers : au maximum 0,3 pour cent.

A 30 mL de la solution S, ajoutez 7,5 mL d’*acide chlorhydrique dilué R*, agitez énergiquement, chauffez pendant 5 min au bain-marie et filtrez. Evaporez 20 mL du filtrat au bain-marie à siccité et desséchez à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 2 mg.

Aluminium, plomb, cuivre, et bismuth. Dissolvez 1,0 g de nitrate d’argent dans un mélange de 4 mL d’*ammoniaque concentrée R* et de 6 mL d’*eau R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de nitrate d’argent dans 50 mL d’*eau R*. Ajoutez 2 mL d’*acide nitrique dilué R* et 2 mL de *solution de sulfate ferrique et d’ammonium R2*. Titrez par le *thiocyanate d’ammonium 0,1 M* jusqu’à coloration jaune-rouge.

1 mL de *thiocyanate d’ammonium 0,1 M* correspond à 16,99 mg de $AgNO_3$.

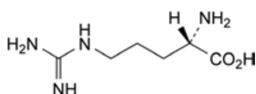
CONSERVATION

En récipient non métallique, à l’abri de la lumière.

01/2008:0806
corrigé 6.0

ARGININE

Argininum



$C_6H_{14}N_4O_2$ — M_r 174,2
[74-79-3]

DÉFINITION

L’arginine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l’équivalent de 101,0 pour cent d’acide (*S*)-2-amino-5-guanidinopentanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l’eau, très peu solubles dans l’alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. La solution S (voir Essai) est fortement alcaline (*2.2.4*).

C. Examinez l’arginine par spectrophotométrie d’absorption dans l’infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l’*arginine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

D. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l’essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

E. Dissolvez 25 mg environ d’arginine dans 2 mL d’*eau R*. Ajoutez 1 mL de *solution d’α-naphtol R* et 2 mL d’un mélange à volumes égaux de *solution concentrée d’hypochlorite de sodium R* et d’*eau R*. Il se développe une coloration rouge.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g d’arginine dans de l’*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n’est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique. (*2.2.7*). Dissolvez 2,00 g d’arginine dans de l’*acide chlorhydrique R1* et complétez à 25,0 mL avec le même acide. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 25,5 à + 28,5.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g d’arginine dans de l’*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 10 mL avec le même acide.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l’*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d’*arginine SCR* dans de l’*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 50 mL avec le même acide.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l’*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg d’*arginine SCR* et 10 mg de *chlorhydrate de lysine SCR* dans de l’*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25 mL avec le même acide.

Déposez sur la plaque 5 μL de chaque solution. Laissez sécher la plaque à l’air. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 30 volumes d’*ammoniaque concentrée R* et de 70 volumes de *2-propanol R*. Séchez la plaque à 100-105 °C jusqu’à disparition complète de l’ammoniaque. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S’il apparaît d’autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d’entre elles n’est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b)

(0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Prélevez 5 mL de solution S, ajoutez 0,5 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (200 ppm).

Sulfates (*2.4.13*). Prélevez 10 mL de solution S, ajoutez 1,7 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Ammonium (*2.4.1*). 50 mg d'arginine satisfont à l'essai limite B de l'ammonium (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,0 g d'arginine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min à chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez 2,0 g d'arginine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'arginine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'arginine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g d'arginine dans 50 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M* en présence de 0,2 mL d'*indicateur mixte au rouge de méthyle R* jusqu'à virage du vert au rouge-violet.

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 17,42 mg de $C_6H_{14}N_4O_2$.

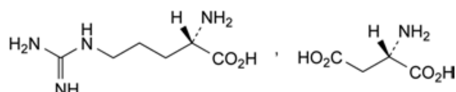
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:2096
corrigé 6.0

ARGININE (ASPARTATE D')

Arginini aspartas



$C_{10}H_{21}N_5O_6$ M_r 307,3
[7675-83-4]

DÉFINITION

(2*S*)-2-Aminobutanedioate de l'acide (2*S*)-2-amino-5-guanidinopentanoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *aspartate d'arginine SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine.

Résultats : les 2 taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) sont semblables quant à leur position, leur coloration et leurs dimensions aux 2 taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'aspartate d'arginine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 7,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 25 à + 27 (substance desséchée).

Dissolvez 2,50 g d'aspartate d'arginine dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Substances décelables par la ninhydrine. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g d'aspartate d'arginine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*arginine R* et 25 mg d'*acide aspartique R* dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 2 mL de solution témoin (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque R, propanol R* (36:64 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à 100-105 °C pendant 10 min.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 100-105 °C pendant 10 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Limite : solution à examiner (a) :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que les 2 taches principales, aucune d'entre elles n'est plus intense que chacune des 2 taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 300 ppm.

A 0,5 g d'aspartate d'arginine, ajoutez 2,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. Examinez après 30 min.

Ammonium (*2.4.1*) : au maximum 100 ppm, déterminé sur 100 mg d'aspartate d'arginine.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 60 °C pendant 24 h sur 1,000 g d'aspartate d'arginine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'aspartate d'arginine.

DOSAGE

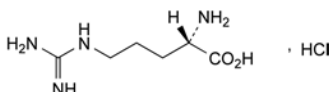
Dissolvez 80,0 mg d'aspartate d'arginine dans 2 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 10,24 mg de $C_{10}H_{21}N_5O_6$.

01/2008:0805
corrigé 6.0

ARGININE (CHLORHYDRATE D')

Arginini hydrochloridum



$C_6H_{15}ClN_4O_2$ M_r 210,7
[1119-34-2]

DÉFINITION

Le chlorhydrate d'arginine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorhydrate d'acide (*S*)-2-amino-5-guanidinopentanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau, très peu solubles dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez le chlorhydrate d'arginine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate d'arginine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez 25 mg environ de chlorhydrate d'arginine dans 2 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL de *solution d'α-naphtol R* et 2 mL d'un mélange à volumes égaux de *solution concentrée d'hypochlorite de sodium R* et d'*eau R*. Il se développe une coloration rouge.

E. Le chlorhydrate d'arginine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de chlorhydrate d'arginine dans de l'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 2,00 g de chlorhydrate d'arginine dans de l'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 25,0 mL avec le même acide. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 21,0 à + 23,5.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate d'arginine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate d'arginine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate d'arginine SCR* et 10 mg de *chlorhydrate de lysine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Déposez sur la plaque 5 μL de chaque solution. Laissez sécher la plaque à l'air. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 30 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 70 volumes de *2-propanol R*. Séchez la plaque à 100-105 °C jusqu'à disparition complète de l'ammoniaque. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Sulfates (*2.4.13*). Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Ammonium (*2.4.1*). 50 mg d'arginine satisfont à l'essai limite B de l'ammonium (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium* (NH_4) *R*.

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,0 g de chlorhydrate d'arginine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min à chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate d'arginine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate d'arginine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'arginine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,180 g de chlorhydrate d'arginine dans 3 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune-brun au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 21,07 mg de $C_6H_{15}ClN_4O_2$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

07/2010:2407

ARGON

Argon

Ar A_r 39,95
[7440-37-1]

DÉFINITION

Gaz obtenu par distillation fractionnée de l'air ambiant.

Teneur : au minimum 99,995 pour cent *V/V* de Ar, calculé par déduction de la somme des impuretés obtenue dans l'essai des impuretés et de la teneur en eau.

Cette monographie s'applique à l'argon pour usage médicinal.

CARACTÈRES

Aspect : gaz incolore.

Solubilité : à 20 °C et sous une pression de 101 kPa, 1 volume d'argon se dissout dans environ 29 volumes d'eau.

IDENTIFICATION

A. Vérifiez que le gaz n'est pas de l'oxygène en utilisant un analyseur paramagnétique (*2.5.27*).

B. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Gaz à examiner. La substance à examiner.

Gaz témoin. Utilisez le mélange suivant de gaz dans l'*argon R1* : *méthane R1* (5 ppm *V/V*), *azote R1* (5 ppm *V/V*), *oxygène R* (5 ppm *V/V*).

Colonne :
- *matériau* : acier inoxydable,
- *dimensions* : *l* = 2 m, Ø = 3 mm,
- *phase stationnaire* : *tamis moléculaire pour chromatographie R* (taille des particules 150-180 µm, taille des pores 0,5 nm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 10 mL/min.

Température :
- *colonne* : 50 °C,
- *détecteur* : 150 °C.

Détection : conductivité thermique.

Injection : 25 µL.

Conformité du système : gaz témoin :
- *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'argon/oxygène et à l'azote et au minimum 2,0 entre les pics dus à l'azote et au méthane.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec le gaz à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec le gaz témoin.

ESSAI

Impuretés. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Gaz à examiner. La substance à examiner.

Gaz témoin. Utilisez le mélange suivant de gaz dans l'*argon R1* : *méthane R1* (5 ppm *V/V*), *azote R1* (5 ppm *V/V*), *oxygène R* (5 ppm *V/V*).

Colonne :
- *matériau* : acier inoxydable,
- *dimensions* : *l* = 4 m, Ø = 4 mm,
- *phase stationnaire* : *tamis moléculaire pour chromatographie R* (taille des particules 150-180 µm, taille des pores 0,5 nm).

Gaz vecteur : *argon R1*.

Débit : 70 mL/min.

Température :
- *colonne* : 80 °C,
- *détecteur* : 40 °C.

Détection : décharge-ionisation.

Injection : 1 mL.

Débit d'échantillon : 100 mL/min.

Rétention relative par rapport à l'impureté C (temps de rétention = environ 4,7 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,7.

Conformité du système : gaz témoin :
- *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus aux impuretés A et B et au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés B et C.

Limites :
- *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec le gaz témoin (5,0 ppm *V/V*),
- *total* : au maximum 0,0040 pour cent de la somme de la surface de tous les pics (40,0 ppm *V/V*).

Eau (*2.5.28*) : au maximum 10,0 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un hygromètre électrolytique.

CONSERVATION

Sous forme gazeuse ou liquide, en récipients appropriés conformes aux prescriptions légales.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, D.*

Autres impuretés décelables : *B, C.*

A. oxygène,

B. azote,

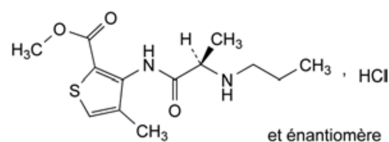
C. méthane,

D. eau.

01/2008:1688
corrigé 6.0

ARTICAÏNE (CHLORHYDRATE D')

Articaini hydrochloridum



$C_{13}H_{21}ClN_2O_3S$ M_r 320,8
[23964-57-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 4-méthyl-3-[[(2*RS*)-2-(propylamino)propanoyl]amino]thiophène-2-carboxylate de méthyle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate d'articaïne dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1 g/L, puis complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1 g/L. Examinée entre 200 nm et 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 272 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 290 à 320.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : déposez goutte à goutte 20 µL de solution à examiner sur des pastilles de 300 mg.

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate d'articaïne dans 5 mL d'*eau R*, ajoutez 3 mL d'une solution saturée de *bicarbonate de sodium R* et agitez avec 2 fois 2 mL de *chlorure de méthylène R*. Réunissez les solutions de chlorure de méthylène, complétez à 5,0 mL avec du *chlorure de méthylène R* et desséchez sur du *sulfate de sodium anhydre R*.

Comparaison : *chlorhydrate d'articaïne SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de chlorhydrate d'articaïne dans 5 mL d'*alcool R*.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate d'articaïne SCR* dans 5 mL d'*alcool R*.

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R*.

Phase mobile : *triéthylamine R, acétate d'éthyle R, heptane R* (10:35:65 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Le chlorhydrate d'articaïne donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,50 g de chlorhydrate d'articaïne dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé I*).

pH (*2.2.3*) : 4,2 à 5,2.

Dissolvez 0,20 g de chlorhydrate d'articaïne dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de chlorhydrate d'articaïne dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté A d'articaïne SCR* et 5,0 mg d'*impureté E d'articaïne SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Ajoutez 1,0 mL de solution témoin (b) à 50,0 mg de *chlorhydrate d'articaïne SCR* et complétez à 50 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 1.0 mL de solution témoin (b) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 335 m^2/g et un taux de carbone de 19 pour cent,
– *température* : 45 °C.

Phase mobile : mélangez 25 volumes d'*acétonitrile R* et 75 volumes d'une solution préparée comme suit : dissolvez 2,02 g d'*heptanesulfonate de sodium R* et 4,08 g de *phosphate monopotassique R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant. Ajustez à pH 2,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 276 nm.

Injection : 10 µL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (a), (c) et (d).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de l'articaïne.

Rétention relative par rapport à l'articaïne (temps de rétention = environ 9,3 min) : impureté B = environ 0,6 ; impureté D = environ 0,7 ; impureté A = environ 0,8 ; impureté E = environ 0,86 ; impureté F = environ 0,9 ; impureté G = environ 1,7 ; impureté H = environ 2,1 ; impureté I = environ 2,6 ; impureté C = environ 3,6 ; impureté J = environ 4,0.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,2 entre les pics dus à l'impureté A et à l'impureté E.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,2 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total des autres impuretés* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la moitié de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 5 ppm.

Dissolvez 4,0 g de chlorhydrate d'articaïne dans 20,0 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 5 h sur 1,000 g de chlorhydrate d'articaïne.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'articaïne.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate d'articaïne dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 32,08 mg de $C_{13}H_{21}ClN_2O_3S$.

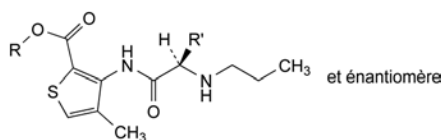
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.

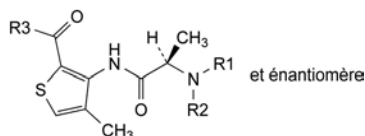
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: D, E, F, G, H, I, J.*



A. R = CH_3, R′ = H : 3-[[2-(propylamino)acétyl]amino]-4-méthylthiophène-2-carboxylate de méthyle (acétamidoarticaïne),

B. R = H, R′ = CH_3 : acide 4-méthyl-3-[[(2*RS*)-2-(propylamino)propanoyl]amino]thiophène-2-carboxylique (articaïne acide),

C. R = $CH(CH_3)_2$, R′ = CH_3 : 4-méthyl-3-[[(2*RS*)-2-(propylamino)propanoyl]amino]thiophène-2-carboxylate de 1-méthyléthyle (ester isopropylique d'articaïne),



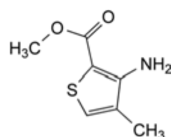
D. R1 = CH_2-CH_3, R2 = H, R3 = OCH_3 : 3-[[(2*RS*)-2-(éthylamino)propanoyl]amino]-4-méthylthiophène-2-carboxylate de méthyle (éthylarticaïne),

E. R1 = $CH(CH_3)_2$, R2 = H, R3 = OCH_3 : 4-méthyl-3-[[(2*RS*)-2-[(1-méthyléthyl)amino]propanoyl]amino]thiophène-2-carboxylate de méthyle (isopropylarticaïne),

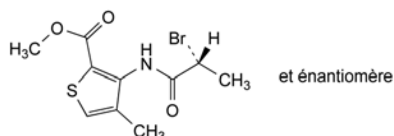
F. R1 = CH_2-CH_2-CH_3, R2 = H, R3 = NH-CH_2-CH_2-CH_3 : 4-méthyl-*N*-propyl-3-[[(2*RS*)-2-(propylamino)propanoyl]amino]thiophène-2-carboxamide (propionamide de l'articaïne acide),

G. R1 = $(CH_2)_3$-CH_3, R2 = H, R3 = OCH_3 : 3-[[(2*RS*)-2-(butylamino)propanoyl]amino]-4-méthylthiophène-2-carboxylate de méthyle (butylarticaïne),

H. R1 = R2 = CH_2-CH_2-CH_3, R3 = OCH_3 : 3-[[(2*RS*)-2-(dipropylamino)propanoyl]amino]-4-méthylthiophène-2-carboxylate de méthyle (dipropylarticaïne),



I. 3-amino-4-méthylthiophène-2-carboxylate de méthyle (3-aminoarticaïne),

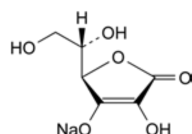


J. 3-[[(2*RS*)-2-bromopropanoyl]amino]-4-méthylthiophène-2-carboxylate de méthyle (dérivé bromé).

01/2011:1791

ASCORBATE SODIQUE

Natrii ascorbas



$C_6H_7NaO_6$ M_r 198,1
[134-03-2]

DÉFINITION

(2*R*)-2-[(1*S*)-1,2-Dihydroxyéthyl]-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-olate de sodium.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou cristaux blancs ou jaunâtres.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *ascorbate sodique SCR*.

C. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,2 mL d'*acide nitrique dilué R* et 0,2 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. Il se forme un précipité gris.

D. 1 mL de solution S donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g d'ascorbate sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 ou JB_6 (*2.2.2, Procédé II*). Examinez la coloration de la solution immédiatement après sa préparation.

pH (*2.2.3*) : 7,0 à 8,0, déterminé avec la solution S récemment préparée.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 103 à + 108 (substance desséchée), déterminé avec la solution S récemment préparée.

Impureté E : au maximum 0,3 pour cent.

Solution à examiner. Dissolvez 0,25 g d'ascorbate sodique dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*acide acétique dilué R* et 0,5 mL de *solution de chlorure de calcium R*.

Solution témoin. Dissolvez 70 mg d'*acide oxalique R* dans de l'*eau R* et complétez à 500 mL avec le même solvant ; prélevez 5 mL de solution, ajoutez 1 mL d'*acide acétique dilué R* et 0,5 mL de *solution de chlorure de calcium R*.

Laissez reposer les solutions pendant 1 h. Si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle de la solution témoin.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution tampon phosphate. Dissolvez 6,8 g de *phosphate monopotassique R* dans l'*eau R* et complétez à environ 175 mL avec le même solvant. Filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm) et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,500 g d'ascorbate sodique dans la solution tampon phosphate et complétez à 10,0 mL avec la solution tampon phosphate.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté C d'acide ascorbique SCR* dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté D d'acide ascorbique SCR* et 5,0 mg d'*acide ascorbique SCR* dans la phase mobile, ajoutez 2,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de la solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile. Mélangez 1,0 mL de cette solution avec 1,0 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice aminopropylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile : solution tampon phosphate, *acétonitrile R1* (25:75 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 μL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'acide ascorbique.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés C et D.

Rétention relative par rapport à l'acide ascorbique (temps de rétention = environ 11 min) : impureté D = environ 0,4 ; impureté C = environ 1,7.

Conformité du système :
– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'acide ascorbique et à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 20 pour le pic dû à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :
– *impuretés C, D* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'acide ascorbique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total des impuretés autres que C et D* : au maximum 2 fois la surface du pic dû à l'acide ascorbique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à l'acide ascorbique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 150 ppm.

A 10 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Cuivre : au maximum 5 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,0 g d'ascorbate sodique dans de l'*acide nitrique 0,1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (0,2 ppm, 0,4 ppm et 0,6 ppm) à partir de la *solution à 10 ppm de cuivre (Cu) R*, diluée avec de l'*acide nitrique 0,1 M*.

Source : lampe à cathode creuse au cuivre.

Longueur d'onde : 324,8 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Fer : au maximum 2 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 g d'ascorbate sodique dans de l'*acide nitrique 0,1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (0,2 ppm, 0,4 ppm et 0,6 ppm) à partir de la *solution à 20 ppm de fer (Fe) R*, diluée avec de l'*acide nitrique 0,1 M*.

Source : lampe à cathode creuse au fer.

Longueur d'onde : 248,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Nickel : au maximum 1 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 g d'ascorbate sodique dans de l'*acide nitrique 0,1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (0,2 ppm, 0,4 ppm et 0,6 ppm) à partir de la *solution à 10 ppm de nickel (Ni) R*, diluée avec de l'*acide nitrique 0,1 M*.

Source : lampe à cathode creuse au nickel.

Longueur d'onde : 232,0 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'ascorbate sodique dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,25 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'ascorbate sodique.

DOSAGE

Dissolvez 80 mg d'ascorbate sodique dans un mélange de 10 mL d'*acide sulfurique dilué R* et de 80 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Ajoutez 1 mL de *solution d'amidon R*. Titrez par l'*iode 0,05 M* jusqu'à obtention d'une coloration bleu-violet persistante.

1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 9,91 mg de $C_6H_7NaO_6$.

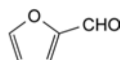
CONSERVATION

En récipient non métallique, à l'abri de la lumière.

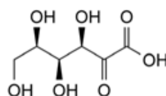
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *C, D, E.*

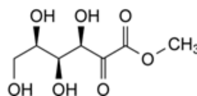
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, F, G, H.*



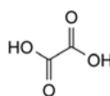
A. 2-furaldéhyde,



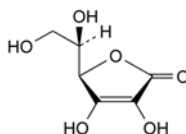
C. acide D-*xylo*-hex-2-ulosonique (acide D-sorbosonique),



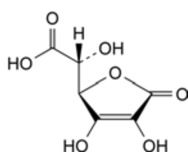
D. D-*xylo*-hex-2-ulosonate de méthyle (D-sorbosonate de méthyle),



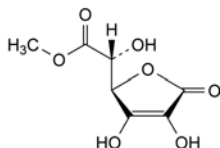
E. acide oxalique,



F. (5*R*)-5-[(1*R*)-1,2-dihydroxyéthyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5*H*)-one,



G. acide (2*R*)-2-[(2*R*)-3,4-dihydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-2-hydroxyacétique,

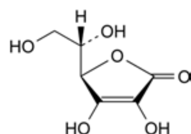


H. (2*R*)-2-[(2*R*)-3,4-dihydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-2-hydroxyacétate de méthyle.

01/2011:0253

ASCORBIQUE (ACIDE)

Acidum ascorbicum



$C_6H_8O_6$ M_r 176,1
[50-81-7]

DÉFINITION

(5*R*)-5-[(1*S*)-1,2-Dihydroxyéthyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5*H*)-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores se colorant par exposition à l'air et à l'humidité.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 190 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g d'acide ascorbique dans de l'*eau R* et complétez immédiatement à 100,0 mL avec le même solvant. A 10 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*, ajoutez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Maximum d'absorption : à 243 nm, déterminé immédiatement après la mise en solution.

Absorption spécifique au maximum d'absorption : 545 à 585.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acide ascorbique SCR.*

C. pH (*2.2.3*) : 2,1 à 2,6 pour la solution S (voir Essai).

D. A 1 mL de solution S, ajoutez 0,2 mL d'*acide nitrique dilué R* et 0,2 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. Il se forme un précipité gris.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g d'acide ascorbique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 20,5 à + 21,5.

Dissolvez 2,50 g d'acide ascorbique dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Impureté E : au maximum 0,2 pour cent.

Solution à examiner. Dissolvez 0,25 g d'acide ascorbique dans 5 mL d'*eau R*. Neutralisez par de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Ajoutez 1 mL d'*acide acétique dilué R* et 0,5 mL de *solution de chlorure de calcium R*.

Solution témoin. Dissolvez 70 mg d'*acide oxalique R* dans de l'*eau R* et complétez à 500 mL avec le même solvant ; prélevez 5 mL de cette solution, ajoutez 1 mL d'*acide acétique dilué R* et 0,5 mL de *solution de chlorure de calcium R*.

Laissez reposer les solutions pendant 1 h. Si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle de la solution témoin.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution tampon phosphate. Dissolvez 6,8 g de *phosphate monopotassique R* dans de l'*eau R* et complétez à environ 175 mL avec le même solvant. Filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm) et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,500 g d'acide ascorbique dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté C d'acide ascorbique SCR* dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté D d'acide ascorbique SCR* et 5,0 mg d'*acide ascorbique SCR* dans la phase mobile, ajoutez 2,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile. Mélangez 1,0 mL de cette solution avec 1,0 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice aminopropylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile : solution tampon phosphate, *acétonitrile R1* (25:75 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'acide ascorbique.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés C et D.

Rétention relative par rapport à l'acide ascorbique (temps de rétention : environ 11 min) : impureté D = environ 0,4 ; impureté C = environ 1,7.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'acide ascorbique et à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ;
– *rapport signal/bruit* : au minimum 20 pour le pic dû à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *impuretés C, D* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'acide ascorbique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total des impuretés autres que C et D* : au maximum 2 fois la surface du pic dû à l'acide ascorbique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à l'acide ascorbique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Cuivre : au maximum 5 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,0 g d'acide ascorbique dans de l'*acide nitrique 0,1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (0,2 ppm, 0,4 ppm et 0,6 ppm) à partir de la *solution à 10 ppm de cuivre (Cu) R*, diluée avec de l'*acide nitrique 0,1 M.*

Source : lampe à cathode creuse au cuivre.

Longueur d'onde : 324,8 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Réglez le zéro de l'appareil en utilisant de l'*acide nitrique 0,1 M.*

Fer : au maximum 2 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 g d'acide ascorbique dans de l'*acide nitrique 0,1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (0,2 ppm, 0,4 ppm et 0,6 ppm) à partir de la *solution à 20 ppm de fer (Fe) R*, diluée avec de l'*acide nitrique 0,1 M.*

Source : lampe à cathode creuse au fer.

Longueur d'onde : 248,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Réglez le zéro de l'appareil en utilisant de l'*acide nitrique 0,1 M.*

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'acide ascorbique dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.*

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide ascorbique.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g d'acide ascorbique dans un mélange de 10 mL d'*acide sulfurique dilué R* et de 80 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Ajoutez 1 mL de *solution d'amidon R*. Titrez par l'*iode 0,05 M* jusqu'à coloration bleu-violet persistante.

1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 8,81 mg de $C_6H_8O_6$.

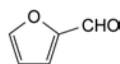
CONSERVATION

En récipient non métallique, à l'abri de la lumière.

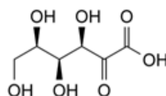
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *C, D, E.*

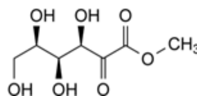
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, F, G, H.*



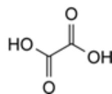
A. 2-furaldéhyde,



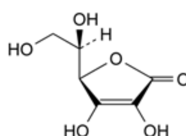
C. acide D-*xylo*-hex-2-ulosonique (acide D-sorbosonique),



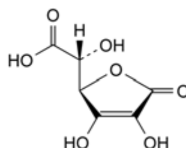
D. D-*xylo*-hex-2-ulosonate de méthyle (D-sorbosonate de méthyle),



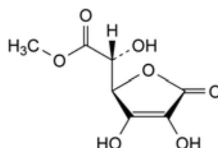
E. acide oxalique,



F. (5*R*)-5-[(1*R*)-1,2-dihydroxyéthyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5*H*)-one,



G. acide (2*R*)-2-[(2*R*)-3,4-dihydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-2-hydroxyacétique,

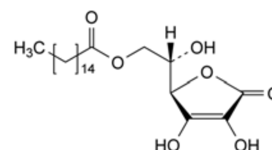


H. (2*R*)-2-[(2*R*)-3,4-dihydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-2-hydroxyacétate de méthyle.

01/2008:0807
corrigé 7.0

ASCORBYLE (PALMITATE D')

Ascorbylis palmitas



$C_{22}H_{38}O_7$ M_r 414,5
[137-66-6]

DÉFINITION

Hexadécanoate de (2*S*)-2-[(2*R*)-3,4-dihydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-2-hydroxyéthyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène et dans les huiles grasses.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *palmitate d'ascorbyle SCR*.

C. Dissolvez environ 10 mg de palmitate d'ascorbyle dans 5 mL de *méthanol R*. La solution décolore la *solution étalon de dichlorophénolindophénol R*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de palmitate d'ascorbyle dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_4 (*2.2.2, Procédé I*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 21 à + 24 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de palmitate d'ascorbyle satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 5 h sur 1,000 g de palmitate d'ascorbyle.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de palmitate d'ascorbyle.

DOSAGE

Dissolvez 0,160 g de palmitate d'ascorbyle dans 50 mL de *méthanol R*. Ajoutez 30 mL d'*eau R* et 1 mL de *solution d'amidon R*. Titrez par l'*iode 0,05 M* jusqu'à coloration bleu-violet persistante.

1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 20,73 mg de $C_{22}H_{38}O_7$.

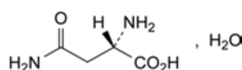
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

07/2010:2086

ASPARAGINE MONOHYDRATÉE

Asparaginum monohydricum



$C_4H_8N_2O_3,H_2O$ — M_r 150,1

[5794-13-8]

DÉFINITION

Acide (2*S*)-2,4-diamino-4-oxobutanoïque monohydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *asparagine monohydratée SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

ESSAI

Solution S. Dissolvez en chauffant 2,0 g d'asparagine monohydratée dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 6,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 33,7 à + 36,0 (substance desséchée).

Dissolvez 2,50 g d'asparagine monohydratée dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 309,0 g/L et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Substances décelables par la ninhydrine. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez, en chauffant au maximum jusqu'à 40 °C, 0,25 g d'asparagine monohydratée dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 200 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg d'*acide glutamique R* dans de l'*eau R*, ajoutez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 25 mg d'*asparagine monohydratée SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, butanol R* (25:25:50 *V/V/V*).

Dépôt : 5 μL.

Développement : sur la moitié de la plaque.

Séchage : à 110 °C pendant 15 min.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 110 °C pendant 10 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Limite : solution à examiner (a) :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 12,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm.

A 0,75 g d'asparagine monohydratée, ajoutez 2,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. Examinez après 30 min.

Ammonium (*2.4.1, Procédé B*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 10 mg d'asparagine monohydratée.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 1,0 g d'asparagine monohydratée dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 10 mL avec le même acide. Agitez 3 fois avec 10 mL de *méthylisobutylcétone R1*

Monographies A

pendant 3 min. Réunissez les phases organiques et lavez avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La phase aqueuse satisfait à l'essai limite du fer.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'asparagine monohydratée dans un mélange de 3 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 15 mL d'*eau R*. Chauffez doucement, si nécessaire, et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 10,5 pour cent à 12,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 130 °C pendant 3 h sur 1,000 g d'asparagine monohydratée.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'asparagine monohydratée.

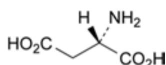
DOSAGE

Dissolvez 0,110 g d'asparagine monohydratée dans 5 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

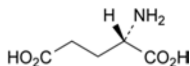
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 13,21 mg de $C_4H_8N_2O_3$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. acide (2*S*)-2-aminobutanedioïque (acide aspartique),

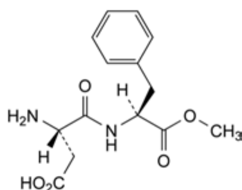


B. acide (2*S*)-2-aminopentanedioïque (acide glutamique).

01/2008:0973
corrigé 6.0

ASPARTAM

Aspartamum



$C_{14}H_{18}N_2O_5$ M_r 294,3

[22839-47-0]

DÉFINITION

Acide (3*S*)-3-amino-4-[[(2*S*)-1-méthoxy-1-oxo-3-phénylpropan-2-yl]amino]-4-oxobutanoïque (α-L-aspartyl-L-phénylalaninate de méthyle).

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Solubilité : assez soluble ou peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène et dans l'hexane.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g d'aspartam dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Région spectrale : 230-300 nm.

Maximums d'absorption : à 247 nm, 252 nm, 258 nm et 264 nm.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *aspartam SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 15 mg d'aspartam dans 2,5 mL d'*eau R* et complétez à 10 mL avec de l'*acide acétique R*.

Solution témoin. Dissolvez 15 mg d'*aspartam SCR* dans 2,5 mL d'*eau R* et complétez à 10 mL avec de l'*acide acétique R*.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, acide formique anhydre R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (2:4:30:64 *V/V/V/V*).

Dépôt : 20 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 100-105 °C pendant 15 min.

Résultats : la tache du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez environ 20 mg d'aspartam dans 5 mL de *méthanol R* et ajoutez 1 mL de *solution alcaline d'hydroxylamine R1*. Chauffez au bain-marie pendant 15 min. Laissez refroidir et ajustez à environ pH 2 avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Il apparaît une coloration rouge-brun.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,8 g d'aspartam dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 30 µS·cm^{-1}.

Dissolvez 0,80 g d'aspartam dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Mesurez la conductivité de la solution (C_1) et celle de l'eau utilisée pour préparer la solution (C_2). Les valeurs obtenues ne varient pas de plus de 1 pour cent sur une durée de 30 s. Calculez la conductivité de la solution d'aspartam à l'aide de l'expression suivante :

$$C_1 - 0,992\, C_2$$

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 14,5 à + 16,5 (substance desséchée).

Dissolvez 2,00 g d'aspartam dans une solution d'*acide formique anhydre R* à 690 g/L et complétez à 50,0 mL avec la même solution. Mesurez dans les 30 min qui suivent la préparation.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,60 g d'aspartam dans un mélange de 1,5 volume d'*acide acétique glacial R* et de 98,5 volumes d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 4,5 mg d'*impureté A d'aspartam SCR* dans un mélange de 1,5 volume d'*acide acétique glacial R* et de 98,5 volumes d'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 30,0 mg de *phénylalanine R* (impureté C) dans un mélange de 15 volumes d'*acide acétique glacial R* et de 85 volumes d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 3,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 30,0 mg de *L-aspartyl-L-phénylalanine R* (impureté B) dans un mélange de 15 volumes d'*acide acétique glacial R* et de 85 volumes d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Mélangez 1,0 mL de cette solution et 1,0 mL de solution témoin (b).

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5-10 µm).

Phase mobile : mélangez 10 volumes d'*acétonitrile R* et 90 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L préalablement ajustée à pH 3,7 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'aspartam.

Conformité du système : solution témoin (d) :
- *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus aux impuretés B et C.

Limites :
- *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent),
- *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- *somme des impuretés autres que A et C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : ne tenez pas compte d'un pic dû au solvant.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

1,0 g d'aspartam satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 4,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'aspartam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'aspartam.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g d'aspartam dans 1,5 mL d'*acide formique anhydre R* et 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez immédiatement par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 29,43 mg de $C_{14}H_{18}N_2O_5$.

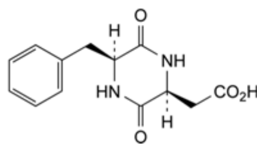
CONSERVATION

En récipient étanche.

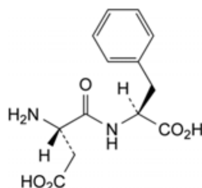
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, C.*

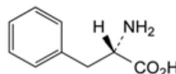
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B.*



A. acide 2-[(2*S*,5*S*)-5-benzyl-3,6-dioxopipérazin-2-yl]acétique,



B. acide (3*S*)-3-amino-4-[[(1*S*)-1-carboxy-2-phényléthyl]amino]-4-oxobutanoïque (α-L-aspartyl-L-phénylalanine),

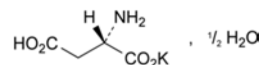


C. acide (2*S*)-2-amino-3-phénylpropanoïque (L-phénylalanine).

01/2008:2076
corrigé 6.0

ASPARTATE MONOPOTASSIQUE HÉMIHYDRATÉ

Kalii hydrogenoaspartas hemihydricus



$C_4H_6KNO_4,{}^1/_2H_2O$ — M_r 180,2

DÉFINITION

(2*S*)-Hydrogéno-2-aminobutanedioate de potassium hémihydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. La substance à examiner donne la réaction (b) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 7,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 18,0 à + 20,5 (substance anhydre).

Dissolvez 0,50 g de substance à examiner dans un mélange à volumes égaux d'*acide chlorhydrique R* et d'*eau R*, puis complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants.

Substances décelables par la ninhydrine. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Solution S.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution S et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*aspartate monopotassique hémihydraté SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg d'*acide glutamique SCR* et 10 mg de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, butanol R* (20:20:60 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 100-105 °C pendant 15 min.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Limites : solution à examiner (a) :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

A 10 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm.

A 12 mL de solution S, ajoutez 3 mL d'*eau distillée R*.

Ammonium (*2.4.1, Procédé B*) : au maximum 200 ppm, déterminé sur 50 mg de substance à examiner.

Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 30 ppm.

Dans une ampoule à décantation, dissolvez 0,33 g de substance à examiner dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min à chaque fois. Réunissez les phases organiques, ajoutez 10 mL d'*eau R* et agitez pendant 3 min. La phase aqueuse satisfait à l'essai limite du fer.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 4,0 pour cent à 6,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de substance à examiner.

Dissolvez la substance à examiner dans 10 mL de *formamide R1* et ajoutez 10 mL de *méthanol anhydre R*.

DOSAGE

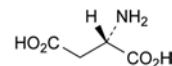
Dissolvez 70,0 mg de substance à examiner dans 5 mL d'*acide formique anhydre R* et ajoutez 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 8,56 mg de $C_4H_6KNO_4$.

01/2008:0797
corrigé 6.0

ASPARTIQUE (ACIDE)

Acidum asparticum



$C_4H_7NO_4$ M_r 133,1
[56-84-8]

DÉFINITION

L'acide aspartique contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,5 pour cent d'acide (2*S*)-2-aminobutanedioïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, peu solubles dans l'eau, pratiquement insolubles dans l'alcool. L'acide aspartique se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Une suspension de 1 g d'acide aspartique dans 10 mL d'*eau R* est fortement acide (*2.2.4*).

C. Examinez l'acide aspartique par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*acide aspartique SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

D. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,5 g d'acide aspartique dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 10 mL avec le même acide. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 2,000 g d'acide aspartique dans de l'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 25,0 mL avec le même acide. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 24,0 à + 26,0.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g d'acide aspartique dans 2 mL d'*ammoniaque R* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*acide aspartique SCR* dans 2 mL d'*ammoniaque diluée R1* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg d'*acide aspartique SCR* et 10 mg d'*acide glutamique SCR* dans 2 mL d'*ammoniaque diluée R1* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Laissez sécher la plaque à l'air. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide acétique*

glacial R, de 20 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches principales nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Dissolvez 0,25 g d'acide aspartique dans 3 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution, additionnée de 1 mL d'*eau R* au lieu de l'*acide nitrique dilué R*, satisfait à l'essai limite des chlorures (200 ppm).

Sulfates (*2.4.13*). Dissolvez 0,5 g d'acide aspartique dans 4 mL d'*acide chlorhydrique R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm). Effectuez l'évaluation de l'essai après 30 min.

Ammonium (*2.4.1*). 50 mg d'acide aspartique satisfont à l'essai limite B (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,0 g d'acide aspartique dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 2,0 g d'acide aspartique satisfont à l'essai limite D (10 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acide aspartique, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'acide aspartique, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez, en chauffant légèrement si nécessaire, 0,100 g d'acide aspartique dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Refroidissez. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1* jusqu'à virage du jaune au bleu.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 13,31 mg de $C_4H_7NO_4$.

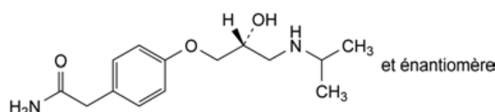
CONSERVATION

À l'abri de la lumière.

04/2009:0703

ATÉNOLOL

Atenololum



$C_{14}H_{22}N_2O_3$ M_r 266,3
[29122-68-7]

DÉFINITION

2-[4-[(2*RS*)-2-Hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]-phényl]acétamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydre, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 152 °C à 155 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'aténolol dans du *méthanol R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximums d'absorption : à 275 nm et 282 nm.

Rapport des absorbances : A_{275}/A_{282} = 1,15 à 1,20.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *aténolol SCR*.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'aténolol dans 1 mL de *méthanol R*.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*aténolol SCR* dans 1 mL de *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice silanisée F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R1, méthanol R* (1:99 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,10 g d'aténolol dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 6 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : + 0,10° à – 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg d'aténolol dans 20 mL de phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'*aténolol pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés B, F, G, I et J) dans 1,0 mL de phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 1,0 g d'*octanesulfonate de sodium R* et 0,4 g d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* dans 1 L d'un mélange de 20 volumes de *tétrahydrofurane R*, de 180 volumes de *méthanol R2* et de 800 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 3,4 g/L ; ajustez le pH apparent à 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 0,6 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 226 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de l'aténolol.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*aténolol pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés B, F, G, I et J.

Rétention relative par rapport à l'aténolol (temps de rétention = environ 8 min) : impureté B = environ 0,3 ; impureté J = environ 0,7 ; impureté I = environ 0,8 ; impureté F = environ 2,0 (2 pics) ; impureté G = environ 3,5.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,4 entre les pics dus aux impuretés J (impureté non identifiée) et I.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté I par 1,5,
– *impureté B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés F, G, I* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,1 pour cent.

Dissolvez 50 mg d'aténolol dans un mélange de 1 mL d'*acide nitrique dilué R* et de 15 mL d'*eau R*. La solution satisfait à l'essai, sans addition ultérieure d'*acide nitrique dilué R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'aténolol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'aténolol.

DOSAGE

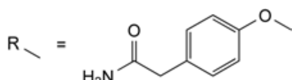
Dissolvez 0,200 g d'aténolol dans 80 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 26,63 mg de $C_{14}H_{22}N_2O_3$.

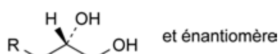
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, F, G, I.

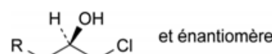
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, D, E, H.*



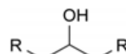
A. R-H : 2-(4-hydroxyphényl)acétamide,



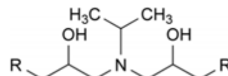
B. 2-[4-[(2*RS*)-2,3-dihydroxypropoxy]phényl]acétamide,



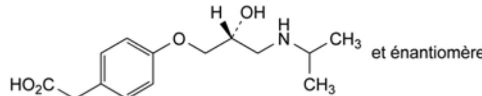
D. 2-[4-[(2*RS*)-3-chloro-2-hydroxypropoxy]phényl]acétamide,



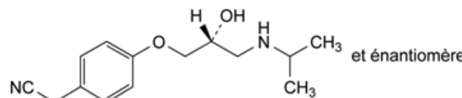
E. 2,2′-[(2-hydroxypropane-1,3-diyl)bis(oxy-4,1-phénylène)]diacétamide,



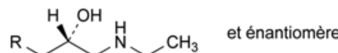
F. 2,2′-[[(1-méthyléthyl)imino]bis[(2-hydroxypropane-3,1-diyl)oxy-4,1-phénylène]]diacétamide,



G. acide 2-[4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]-propoxy]phényl]acétique,



H. 2-[4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]-propoxy]phényl]acétonitrile,

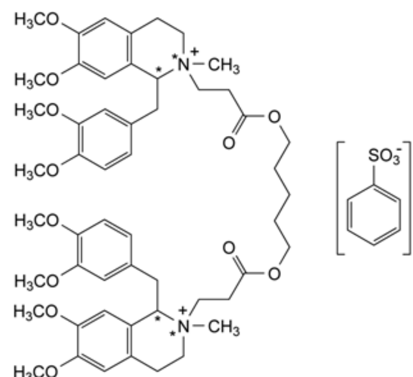


I. 2-[4-[(2*RS*)-3-(éthylamino)-2-hydroxypropoxy]-phényl]acétamide.

01/2008:1970

ATRACURIUM (BÉSILATE D')

Atracurii besilas



$C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$ M_r 1243

[64228-81-5]

DÉFINITION

Mélange des isomères *cis-cis*, *cis-trans* et *trans-trans* du dibenzènesulfonate de 2,2′-[pentane-1,5-diylbis[oxy(3-oxopropane-1,3-diyl)]]bis[1-(3,4-diméthoxybenzyl)-6,7-diméthoxy-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinium].

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche à blanc-jaune, légèrement hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau, très soluble dans l'acétonitrile, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *bésilate d'atracurium SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : les 3 pics principaux d'isomères dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) sont semblables quant à leur temps de rétention à ceux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,00 g de bésilate d'atracurium dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de bésilate d'atracurium dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,100 g de bésilate d'atracurium dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *bésilate d'atracurium SCR* dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez 20,0 mg de *benzènesulfonate de méthyle R* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 50 µL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (d). Dissolvez 2,0 mg d'*atracurium pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A1, A2, B, C1, C2, D1, D2, E, G et K) dans 2,0 mL de phase mobile A.

Solution témoin (e). Dissolvez 2,0 mg d'*atracurium pour identification de l'impureté F SCR* dans 2,0 mL de phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 5 volumes de *méthanol R*, 20 volumes d'*acétonitrile R* et 75 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 10,2 g/L préalablement ajustée à pH 3,1 avec de l'*acide phosphorique R*,
– *phase mobile B* : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R*, 30 volumes de *méthanol R* et 50 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 10,2 g/L préalablement ajustée à pH 3,1 avec de l'*acide phosphorique R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	80	20
5 - 15	80 → 40	20 → 60
15 - 25	40	60
25 - 30	40 → 0	60 → 100
30 - 45	0	100
45 - 50	0 → 80	100 → 20

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a), (b), (d) et (e).

Rétention relative par rapport à l'isomère *cis-cis* de l'atracurium (temps de rétention = environ 30 min) : impureté E = environ 0,2 ; impureté F = environ 0,25 ; impureté G = environ 0,3 ; impureté D1 = environ 0,45 ; impureté D2 = environ 0,5 ; isomère *trans-trans* de l'atracurium = environ 0,8 ; isomère *cis-trans* de l'atracurium = environ 0,9 ; impureté A1 = environ 1,04 ; impureté I1 = environ 1,07 ; impureté H1 = environ 1,07 (épaulement à l'avant du pic A2) ; impureté A2 (isomère majeur) = environ 1,08 ; impureté K1 = environ 1,09 (épaulement sur la traînée du pic A2) ; impureté I2 (isomère majeur) = environ 1,12 ; impureté H2 (isomère majeur) = environ 1,12 ; impureté K2 (isomère majeur) = environ 1,12 ; impureté B = environ 1,15 ; impureté C1 = environ 1,2 ; impureté C2 (isomère majeur) = environ 1,3.

Identification des impuretés :

– utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) et le chromatogramme fourni avec l'*atracurium pour identification des pics SCR* pour identifier les pics dus aux impuretés A1, A2, B, C1, C2, D1, D2, E, G et K.
– utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) et le chromatogramme fourni avec l'*atracurium pour identification de l'impureté F SCR* pour identifier le pic dû à l'impureté F.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'isomère *trans-trans* de l'atracurium et à l'isomère *cis-trans* de l'atracurium, et au minimum 1,5 entre les pics dus à l'isomère *cis-trans* de l'atracurium et à l'isomère *cis-cis* de l'atracurium.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté G par 0,5,
– *impureté E* : au maximum 1,5 fois la somme de la surface des pics dus aux isomères *cis-cis, trans-trans* et *cis-trans* de l'atracurium dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
– *impuretés A, D* : pour chaque impureté, pour la somme de la surface des 2 pics d'isomères, au maximum 1,5 fois la somme de la surface des pics dus aux isomères *cis-cis, trans-trans* et *cis-trans* de l'atracurium dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
– *impureté C* : pour la somme de la surface des 2 pics d'isomères, au maximum la somme de la surface des pics dus aux isomères *cis-cis, trans-trans* et *cis-trans* de l'atracurium dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impuretés F, G* : pour chaque impureté, au maximum la somme de la surface des pics dus aux isomères *cis-cis, trans-trans* et *cis-trans* de l'atracurium dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impuretés H, I, K* : pour la somme de la surface des pics des isomères de ces impuretés, au maximum la somme de la surface des pics dus aux isomères *cis-cis, trans-trans* et *cis-trans* de l'atracurium dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la somme de la surface des pics dus aux isomères *cis-cis, trans-trans* et *cis-trans* de l'atracurium dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 3,5 fois la somme de la surface des pics dus aux isomères *cis-cis, trans-trans* et *cis-trans* de l'atracurium dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la somme de la surface des pics dus aux isomères *cis-cis, trans-trans* et *cis-trans* de l'atracurium dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Impureté J. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile :

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	80	20
5 - 15	80 → 75	20 → 25
15 - 25	75	25
25 - 30	75 → 55	25 → 45
30 - 38	55 → 0	45 → 100
38 - 45	0	100
45 - 50	0 → 80	100 → 20

Détection : spectrophotomètre à 217 nm.

Injection : 100 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (c).

Temps de rétention : impureté J = environ 25 min ; isomère *trans-trans* de l'atracurium = environ 38 min.

Limite :

– *impureté J* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (10 ppm).

Composition en isomères. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes. Utilisez le procédé de normalisation.

Injection : solution à examiner (a).

Limites :

– *isomère cis-cis de l'atracurium* : 55,0 pour cent à 60,0 pour cent,

– *isomère cis-trans de l'atracurium* : 34,5 pour cent à 38,5 pour cent,

– *isomère trans-trans de l'atracurium* : 5,0 pour cent à 6,5 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 1,000 g de bésilate d'atracurium.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bésilate d'atracurium.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$ à partir de la somme de la surface des pics dus aux 3 isomères dans la solution à examiner (a) et dans la solution témoin (a).

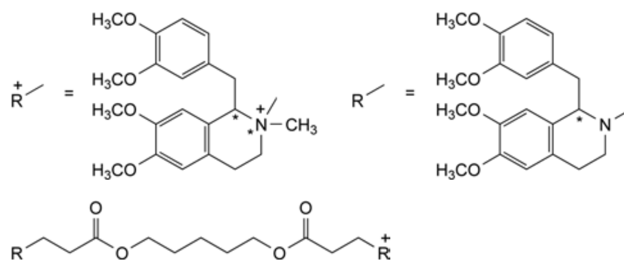
CONSERVATION

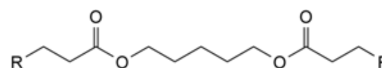
En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

IMPURETÉS

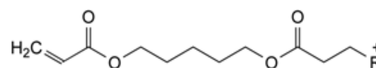
Impuretés spécifiées : A, C, D, E, F, G, H, I, J, K.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B.*

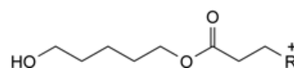




A. 1-(3,4-diméthoxybenzyl)-2-[13-[1-(3,4-diméthoxybenzyl)-6,7-diméthoxy-3,4-dihydroisoquinoléin-2(1*H*)-yl]-3,11-dioxo-4,10-dioxatridécyl]-6,7-diméthoxy-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinium (A1 = isomère *cis-trans*, A2 = isomère *cis-cis*),



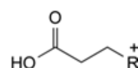
B. bis[3-[1-(3,4-diméthoxybenzyl)-6,7-diméthoxy-3,4-dihydroisoquinoléin-2(1*H*)-yl]propanoate] de pentane-1,5-diyle,



C. 1-(3,4-diméthoxybenzyl)-2-(3,11-dioxo-4,10-dioxatridéc-12-ényl)-6,7-diméthoxy-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinium (C1 = isomère *trans*, C2 = isomère *cis*),

HO ⁄ O ⁄ O ⁄ R+

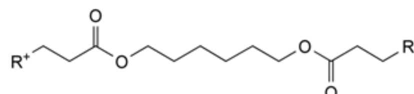
D. 1-(3,4-diméthoxybenzyl)-2-[3-[(5-hydroxypentyl)oxy]-3-oxopropyl]-6,7-diméthoxy-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinium (D1 = isomère *trans*, D2 = isomère *cis*),



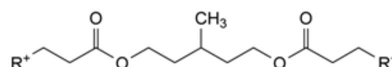
E. 3-[1-(3,4-diméthoxybenzyl)-6,7-diméthoxy-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinio]propanoate,

F. R^+-CH_3 : 1-(3,4-diméthoxybenzyl)-6,7-diméthoxy-2,2-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinium,

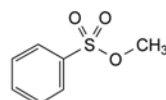
G. R-CH_3 : 1-(3,4-diméthoxybenzyl)-6,7-diméthoxy-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine,



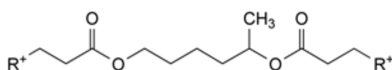
H. 2,2′-[hexane-1,6-diylbis[oxy(3-oxopropane-1,3-diyl)]]bis[1-(3,4-diméthoxybenzyl)-6,7-diméthoxy-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinium] (H1 = isomère *cis-trans*, H2 = isomère *cis-cis*),



I. 2,2′-[(3-méthylpentane-1,5)-diylbis[oxy(3-oxopropane-1,3-diyl)]]bis[1-(3,4-diméthoxybenzyl)-6,7-diméthoxy-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinium](I1 = isomère *cis-trans*, I2 = isomère *cis-cis*),



J. benzènesulfonate de méthyle,

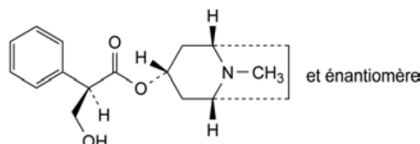


K. 2,2′-[(hexane-1,5)-diylbis[oxy(3-oxopropane-1,3-diyl)]]bis[1-(3,4-diméthoxybenzyl)-6,7-diméthoxy-2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolinium]).

07/2010:2056

ATROPINE

Atropinum



$C_{17}H_{23}NO_3$ M_r 289,4

[51-55-8]

DÉFINITION

(2*RS*)-3-Hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,3*R*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 115 °C à 119 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *atropine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'atropine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*atropine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, eau R, acétone R* (3:7:90 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur la moitié de la plaque.

Séchage : à 100-105 °C pendant 15 min.

Détection : après refroidissement, pulvérisez de la *solution diluée d'iodobismuthate de potassium R*.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dans un creuset de porcelaine, introduisez environ 3 mg d'atropine et ajoutez 0,2 mL d'*acide nitrique fumant R*. Evaporez à siccité au bain-marie. Dissolvez le résidu dans 0,5 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 30 g/L dans le *méthanol R*. Il se développe une coloration violette.

E. Angle de rotation optique (voir Essai).

ESSAI

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,70° à + 0,05° (mesuré dans un tube de 2 dm).

Dissolvez 1,25 g d'atropine dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 24 mg d'atropine dans la phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté B d'atropine SCR* dans la solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la solution à examiner. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*atropine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, D, E, F, G et H) dans 1,0 mL de phase mobile A.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg d'*acide tropique R* (impureté C) dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 3,5 g de *dodécylsulfate de sodium R* dans 606 mL d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 7,0 g/L ajustée à pH 3,3 avec une solution d'*acide phosphorique concentré R* à 5,8 g/L et mélangez avec 320 mL d'*acétonitrile R1*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	95	5
2 - 20	95 → 70	5 → 30

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*atropine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, D, E, F, G et H. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté B ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier le pic dû à l'impureté C.

Rétention relative par rapport à l'atropine (temps de rétention = environ 11 min) : impureté C = environ 0,2 ; impureté E = environ 0,67 ; impureté D = environ 0,73 ; impureté F = environ 0,8 ; impureté B = environ 0,89 ; impureté H = environ 0,93 ; impureté G = environ 1,1 ; impureté A = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté B et à l'atropine.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,6 ; impureté C = 0,6 ;
– *impuretés E, H* : pour chaque impureté, au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *impuretés A, B, C, D, F, G* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g d'atropine.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g d'atropine dans 40 mL d'*acide acétique anhydre R*, en chauffant si nécessaire, puis laissez refroidir. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

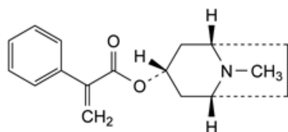
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 28,94 mg de $C_{17}H_{23}NO_3$.

CONSERVATION

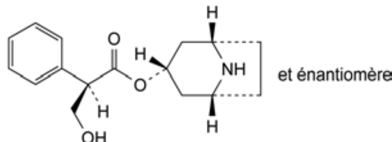
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

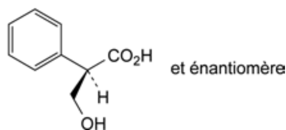
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G, H.*



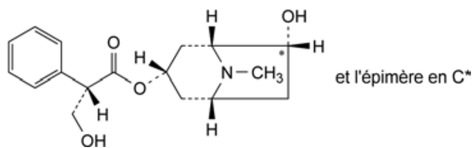
A. 2-phénylpropénoate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (apoatropine),



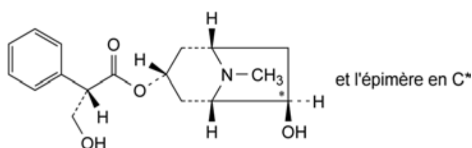
B. (2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (noratropine),



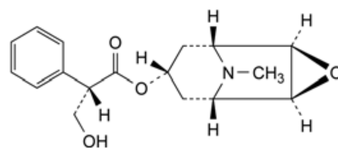
C. acide (2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoïque (acide tropique),



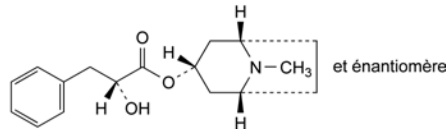
D. (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,3*S*,5*R*, 6*RS*)-6-hydroxy-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (6-hydroxyhyoscyamine),



E. (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*S*,3*R*,5*S*, 6*RS*)-6-hydroxy-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (7-hydroxyhyoscyamine),



F. (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-méthyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]non-7-yle (scopolamine),



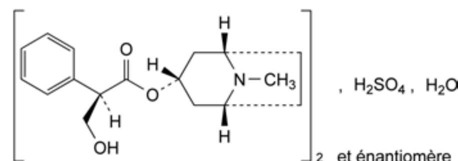
G. (2*RS*)-2-hydroxy-3-phénylpropanoate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (littorine),

H. structure inconnue.

04/2008:0068
corrigé 7.0

ATROPINE (SULFATE D')

Atropini sulfas



$C_{34}H_{48}N_2O_{10}S,H_2O$ M_r 695
[5908-99-6]

DÉFINITION

Sulfate de bis[(2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle] monohydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : C, D, E, F.

A. Angle de rotation optique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *sulfate d'atropine SCR*.

C. Dissolvez environ 50 mg de sulfate d'atropine dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL de *solution d'acide picrique R*. Recueillez le précipité, lavez à l'*eau R* et desséchez à 100-105 °C pendant 2 h. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 174 °C à 179 °C.

D. A environ 1 mg de sulfate d'atropine, ajoutez 0,2 mL d'*acide nitrique fumant R* et évaporez à siccité au bain-marie. Dissolvez le résidu dans 2 mL d'*acétone R*, puis ajoutez 0,1 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 30 g/L dans le *méthanol R*. Il se développe une coloration violette.

E. Le sulfate d'atropine donne les réactions des sulfates (*2.3.1*).

F. Le sulfate d'atropine donne la réaction des alcaloïdes (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,2.

Dissolvez 0,6 g de sulfate d'atropine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 30 mL avec le même solvant.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,50° à + 0,05° (mesuré dans un tube de 2 dm).

Dissolvez 2,50 g de sulfate d'atropine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 24 mg de sulfate d'atropine dans la phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté B d'atropine SCR* dans la solution à examiner et complétez à 20 mL avec la solution à examiner. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 25 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*atropine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, D, E, F, G et H) dans 1 mL de phase mobile A.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg d'*acide tropique R* (impureté C) dans la phase mobile A et complétez à 10 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 100 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 μm).

Phase mobile :

- *phase mobile A* : dissolvez 3,5 g de *dodécylsulfate de sodium R* dans 606 mL d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 7,0 g/L ajustée à pH 3,3 avec de l'*acide phosphorique 0,05 M* et mélangez avec 320 mL d'*acétonitrile R1,*
- *phase mobile B* : *acétonitrile R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	95	5
2 - 20	95 → 70	5 → 30

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*atropine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, D, E, F, G et H. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté B et utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier le pic dû à l'impureté C.

Rétention relative par rapport à l'atropine (temps de rétention = environ 11 min) : impureté C = environ 0,2 ; impureté E = environ 0,67 ; impureté D = environ 0,73 ; impureté F = environ 0,8 ; impureté B = environ 0,89 ; impureté H = environ 0,93 ; impureté G = environ 1,1 ; impureté A = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté B et l'atropine.

Limites :

- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,6 ; impureté C = 0,6 ;
- *impuretés E, H* : pour chaque impureté, au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
- *impuretés A, B, C, D, F, G* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
- *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 2,0 pour cent à 4,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de sulfate d'atropine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulfate d'atropine.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de sulfate d'atropine dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R* en chauffant si nécessaire. Refroidissez la solution. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

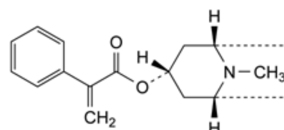
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 67,68 mg de $C_{34}H_{48}N_2O_{10}S$.

CONSERVATION

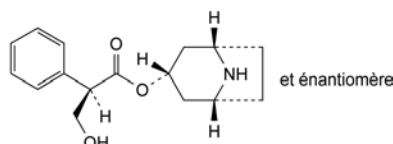
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

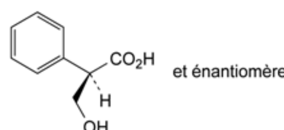
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H.



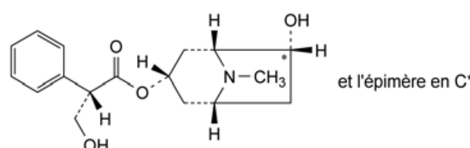
A. 2-phénylpropénoate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (apoatropine),



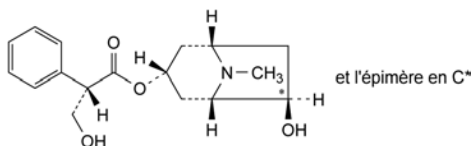
B. (2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (noratropine),



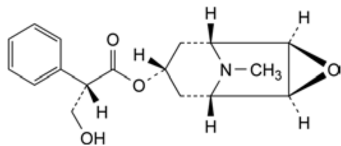
C. acide (2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoïque (acide tropique),



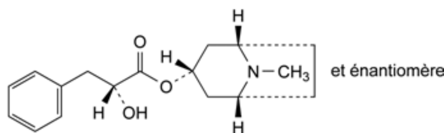
D. (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,3*S*,5*R*,6*RS*)-6-hydroxy-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (6-hydroxyhyoscyamine),



E. (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*S*,3*R*,5*S*,6*RS*)-6-hydroxy-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (7-hydroxyhyoscyamine),



F. (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-méthyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]non-7-yle (scopolamine),



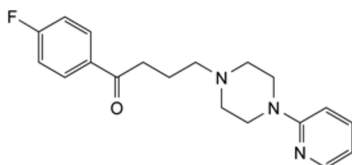
G. (2*RS*)-2-hydroxy-3-phénylpropanoate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (littorine).

H. structure inconnue.

04/2010:1708
corrigé 7.0

AZAPÉRONE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Azaperonum ad usum veterinarium



$C_{19}H_{22}FN_3O$ M_r 327,4

[1649-18-9]

DÉFINITION

1-(4-Fluorophényl)-4-[4-(pyridin-2-yl)pipérazin-1-yl]butan-1-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

La substance à examiner présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *azapérone SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans l'*acétone R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans 25 mL d'une solution d'*acide tartrique R* à 14 g/L.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*azapérone SCR* et 6,0 mg de *benpéridol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 200,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm),
– *température* : 25 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 1,4 g de *sulfate de sodium anhydre R* dans 900 mL d'*eau R*, ajoutez 16,0 mL d'*acide sulfurique 0,01 M* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	95 → 20	5 → 80
15 - 20	20	80

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport à l'azapérone (temps de rétention = environ 9 min) : impureté A = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,1 ; impureté C = environ 1,15.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 8,0 entre les pics dus à l'azapérone et au benpéridol.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,20 pour cent),
– *somme des impuretés B et C* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,75 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 4 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,130 g de substance à examiner dans 70 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

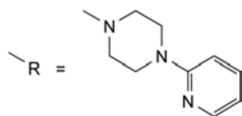
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 16,37 mg de $C_{19}H_{22}FN_3O$.

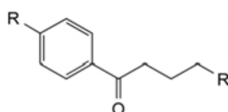
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

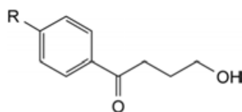
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.





A. 1-(2-fluorophényl)-4-[4-(pyridin-2-yl)pipérazin-1-yl]butan-1-one,



B. 4-[4-(pyridin-2-yl)pipérazin-1-yl]-1-[4-[4-(pyridin-2-yl)pipérazin-1-yl]phényl]butan-1-one,

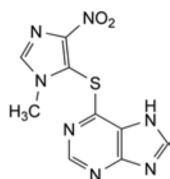
R
O
OH

C. 4-hydroxy-1-[4-[4-(pyridin-2-yl)pipérazin-1-yl]phényl]butan-1-one.

07/2010:0369
corrigé 7.0

AZATHIOPRINE

Azathioprinum



$C_9H_7N_7O_2S$ M_r 277,3

[446-86-6]

DÉFINITION

6-[(1-Méthyl-4-nitro-1*H*-imidazol-5-yl)sulfanyl]-7*H*-purine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. L'azathioprine est soluble dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins et assez soluble dans les acides minéraux dilués.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *azathioprine SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Solution de *phosphate monosodique monohydraté R* à 2,76 g/L, ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'azathioprine dans 35 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 0,8 g/L et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*impureté A d'azathioprine SCR* et 5 mg de *mercaptopurine R* (impureté B) dans 8,75 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 0,8 g/L et complétez à 25,0 mL avec la solution A. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 35 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 0,8 g/L et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (b). Dissolvez 2,5 mg d'*impureté G d'azathioprine SCR* et 2,5 mg d'azathioprine dans 8,8 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 0,8 g/L et complétez à 25,0 mL avec la solution A. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 17,5 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 0,8 g/L et complétez à 50,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la solution A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution A.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice phénylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *méthanol R*, solution A (5:95 *V/V*),
– *phase mobile B* : solution A, *méthanol R* (40:60 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	100	0
5 - 15	100 → 0	0 → 100
15 - 20	0	100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic du à l'impureté G.

Rétention relative par rapport à l'azathioprine (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,4 ; impureté G = environ 0,97.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés A et B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) ; au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté G et à l'azathioprine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g d'azathioprine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'azathioprine.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g d'azathioprine dans 25 mL de *diméthylformamide R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 27,73 mg de $C_9H_7N_7O_2S$.

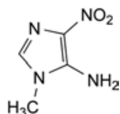
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

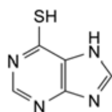
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.

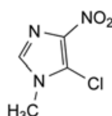
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: C, D, E, F, G.*



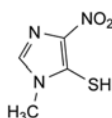
A. 1-méthyl-4-nitro-1*H*-imidazol-5-amine,



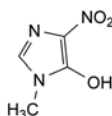
B. 7*H*-purine-6-thiol (mercaptopurine),



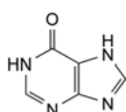
C. 5-chloro-1-méthyl-4-nitro-1*H*-imidazole,



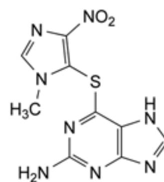
D. 1-méthyl-4-nitro-1*H*-imidazole-5-thiol,



E. 1-méthyl-4-nitro-1*H*-imidazol-5-ol,



F. 1,7-dihydro-6*H*-purin-6-one (hypoxanthine),

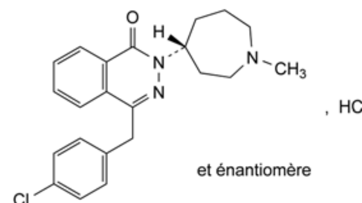


G. 6-[(1-méthyl-4-nitro-1*H*-imidazol-5-yl)sulfanyl]-7*H*-purin-2-amine (thiamiprine).

01/2008:1633
corrigé 6.0

AZÉLASTINE (CHLORHYDRATE D')

Azelastini hydrochloridum



$C_{22}H_{25}Cl_2N_3O$ M_r 418,4
[79307-93-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 4-(4-chlorobenzyl)-2-[(4*RS*)-1-méthylhexahydro-1*H*-azépin-4-yl]phtalazin-1(2*H*)-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate d'azélastine SCR*.

B. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate d'azélastine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,2 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile pour chromatographie R, eau R* (45:55 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,125 g de chlorhydrate d'azélastine dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 1 mg d'*impureté B d'azélastine SCR*, 1 mg d'*impureté D d'azélastine SCR* et 1 mg d'*impureté E d'azélastine SCR* dans la solution à examiner et complétez à 20 mL avec la solution à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé pour chromatographie R* (10 μm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : dissolvez 2,16 g d'*octanesulfonate de sodium R* et 0,68 g de *phosphate monopotassique R* dans 740 mL d'*eau pour chromatographie R* ; ajustez à pH 3,0-3,1 avec de l'*acide phosphorique dilué R* ; ajoutez 260 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* et mélangez.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'azélastine.

Rétention relative par rapport à l'azélastine (temps de rétention = environ 8-9 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,4 ; impureté D = environ 0,6 ; impureté E = environ 1,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :
– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'impureté D,
– les pics dus à l'impureté D et à l'impureté E sont séparés du pic principal jusqu'à la ligne de base.

Limites :
– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 3,6 ; impureté D = 0,7 ; impureté E = 2,1 ;
– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate d'azélastine.

DOSAGE

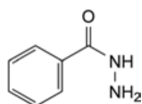
Afin d'éviter un échauffement trop important du milieu réactionnel, mélangez uniformément pendant le titrage et arrêtez le titrage immédiatement après le point de fin de titrage.

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate d'azélastine dans 5 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 30 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez rapidement par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

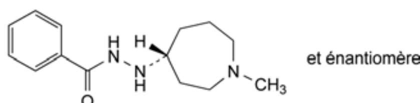
1,0 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 41,84 mg de $C_{22}H_{25}Cl_2N_3O$.

IMPURETÉS

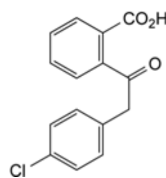
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



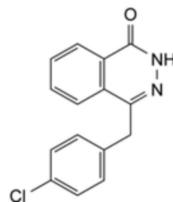
A. benzoyldiazane (benzohydrazide),



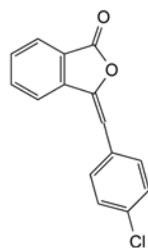
B. 1-benzoyl-2-[(4*RS*)-1-méthylhexahydro-1*H*-azépin-4-yl]diazane,



C. acide 2-[(4-chlorophényl)acétyl]benzoïque,



D. 4-(4-chlorobenzyl)phtalazin-1(2*H*)-one,

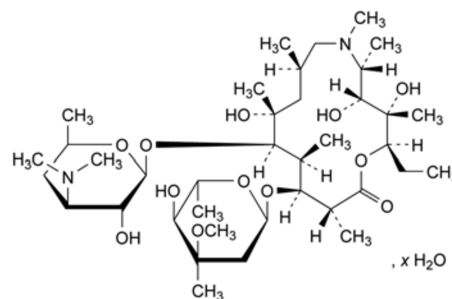


E. 3-(4-chlorobenzylidène)isobenzofuran-1(3*H*)-one.

01/2011:1649

AZITHROMYCINE

Azithromycinum



$C_{38}H_{72}N_2O_{12},xH_2O$ avec x = 1 ou 2 — M_r 749 (substance anhydre)

Azithromycine monohydratée : [121470-24-4]
Azithromycine dihydratée : [117772-70-0]

DÉFINITION

(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-Didésoxy-3-*C*-méthyl-3-*O*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-2-éthyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,6,8,10,12,14-heptaméthyl-11-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadécan-15-one. Le degré d'hydratation est de 1 ou 2.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *azithromycine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, enregistrez de nouveaux spectres en utilisant des solutions à 90 g/L dans le *chlorure de méthylène R*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,500 g d'azithromycine dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 9,0 à 11,0.

Dissolvez 0,100 g d'azithromycine dans 25,0 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 45 à – 49 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants. Préparez une solution de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* à 1,73 g/L ajustée à pH 10,0 avec de l'*ammoniaque R*. Transférez 350 mL de cette solution dans un récipient approprié. Ajoutez 300 mL d'*acétonitrile R1* et 350 mL de *méthanol R1*. Mélangez soigneusement.

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g d'azithromycine dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*azithromycine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés F, H et J) dans 1,0 mL du mélange de solvants et traitez aux ultrasons pendant 5 min.

Solution témoin (c). Dissolvez 8,0 mg d'*azithromycine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O et P) dans 1,0 mL du mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé, postgreffé, pour spectrométrie de masse R* (5 µm),
– *température* : 60 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate disodique anhydre R* à 1,80 g/L ajustée à pH 8,9 avec de l'*acide phosphorique dilué R* ou de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*,
– *phase mobile B* : *méthanol R1, acétonitrile R1* (250:750 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 25	50 → 45	50 → 55
25 - 30	45 → 40	55 → 60
30 - 80	40 → 25	60 → 75
80 - 81	25 → 50	75 → 50
81 - 93	50	50

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 50 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*azithromycine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, E, F, G, I, J, L, M, N, O et P. Utilisez le chromatogramme fourni avec l'*azithromycine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté H.

Rétention relative par rapport à l'azithromycine (temps de rétention = 45 min à 50 min) : impureté L = environ 0,29 ; impureté M = environ 0,37 ; impureté E = environ 0,43 ; impureté F = environ 0,51 ; impureté D = environ 0,54 ; impureté J = environ 0,54 ; impureté I = environ 0,61 ; impureté C = environ 0,73 ; impureté N = environ 0,76 ; impureté H = environ 0,79 ; impureté A = environ 0,83 ; impureté P = environ 0,92 ; impureté O = environ 1,23 ; impureté G = environ 1,26 ; impureté B = environ 1,31.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,4, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté J et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté F.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté F = 0,3 ; impureté G = 0,2 ; impureté H = 0,1 ; impureté L = 2,3 ; impureté M = 0,6 ; impureté N = 0,7 ;
– *impureté B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,0 pour cent) ;
– *impuretés A, C, E, F, H, I, L, M, N, O, P* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *somme des impuretés D et J* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *impureté G* : au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (3,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics éluant avant l'impureté L et après l'impureté B.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 25 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'azithromycine dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*éthanol anhydre R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 2,5 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*éthanol anhydre R*.

Eau (*2.5.12*) : 1,8 pour cent à 6,5 pour cent, déterminé sur 0,200 g d'azithromycine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'azithromycine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Mélangez 60 volumes d'*acétonitrile R1* et 40 volumes d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 6,7 g/L ajustée à pH 8,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Solution à examiner. Dissolvez 53,0 mg d'azithromycine dans 2 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (a). Dissolvez 53,0 mg d'*azithromycine SCR* dans 2 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'azithromycine et 5 mg d'*impureté A d'azithromycine SCR* dans 0,5 mL d'*acétonitrile R1* puis complétez à 10 mL avec la solution A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *polymère vinylique octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 60 volumes d'*acétonitrile R1* et 40 volumes d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 6,7 g/L ajustée à pH 11,0 avec une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 560 g/L.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'azithromycine.

Temps de rétention : azithromycine = environ 10 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'azithromycine.

Calculez la teneur pour cent en $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ à partir de la teneur déclarée de l'*azithromycine SCR*.

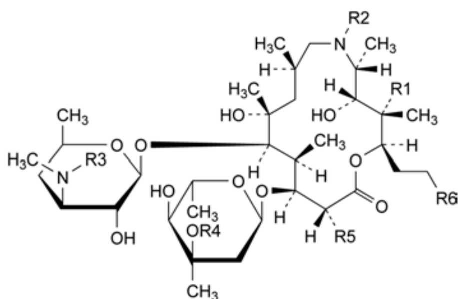
CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, L, M, N, O, P.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *K*.



A. R1 = OH, R2 = R6 = H, R3 = R4 = R5 = CH_3 : 6-déméthylazithromycine,

B. R1 = R6 = H, R2 = R3 = R4 = R5 = CH_3 : 3-désoxyazithromycine (azithromycine B),

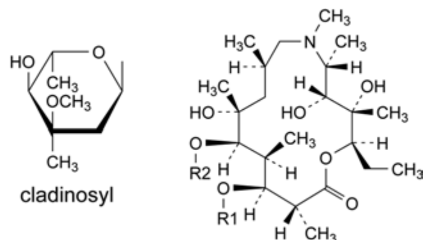
C. R1 = OH, R2 = R3 = R5 = CH_3, R4 = R6 = H : 3″-*O*-déméthylazithromycine (azithromycine C),

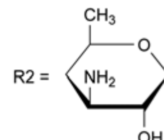
D. R1 = OH, R2 = R3 = R4 = CH_3, R5 = CH_2OH, R6 = H : 14-déméthyl-14-(hydroxyméthyl)azithromycine (azithromycine F),

F. R1 = OH, R2 = R4 = R5 = CH_3, R3 = CHO, R6 = H : 3′-*N*-déméthyl-3′-*N*-formylazithromycine,

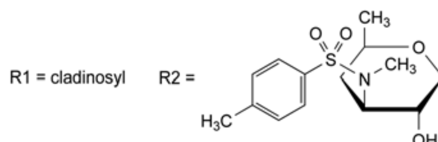
I. R1 = OH, R2 = R4 = R5 = CH_3, R3 = R6 = H : 3′-*N*-déméthylazithromycine,

O. R1 = OH, R2 = R3 = R4 = R5 = R6 = CH_3 : 2-déséthyl-2-propylazithromycine,

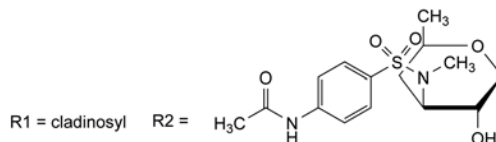




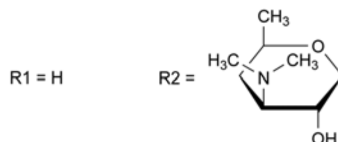
E. 3′-(*N,N*-didéméthyl)azithromycine (aminoazithromycine),



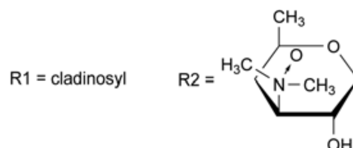
G. 3′-*N*-déméthyl-3′-*N*-[(4-méthylphényl)sulfonyl]azithromycine,



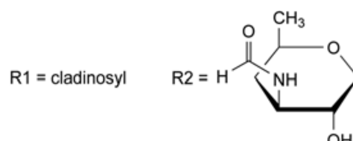
H. 3′-*N*-[[4-(acétylamino)phényl]sulfonyl]-3′-*N*-déméthylazithromycine,



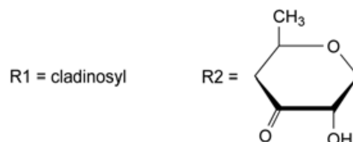
J. 13-*O*-décladinosylazithromycine,



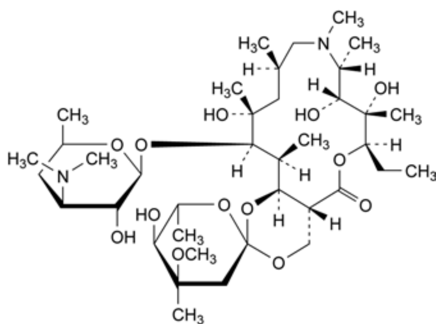
L. 3′-*N*-oxyde d'azithromycine,



M. 3′-(*N,N*-didéméthyl)-3′-*N*-formylazithromycine,



N. 3′-dé(diméthylamino)-3′-oxoazithromycine,



K. C^{14},1″-époxyazithromycine (azithromycine E),

P. structure inconnue.

01/2008:1247

AZOTE

Nitrogenium

N_2 M_r 28,01

[7727-37-9]

DÉFINITION

Teneur : au minimum 99,5 pour cent *V/V* de N_2.

Cette monographie s'applique à l'azote pour usage médicinal.

CARACTÈRES

Aspect : gaz incolore et inodore.

Solubilité : à 20 °C et sous une pression de 101 kPa, 1 volume d'azote se dissout dans environ 62 volumes d'eau et environ 10 volumes d'éthanol à 96 pour cent.

PRODUCTION

Dioxyde de carbone : au maximum 300 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un analyseur infrarouge (*2.5.24*).

Gaz à examiner. Filtrez la substance à examiner pour éviter les phénomènes optiques parasites.

Gaz témoin (a). Azote R1.

Gaz témoin (b). Mélange contenant 300 ppm *V/V* de *dioxyde de carbone R1* dans de l'*azote R1*.

Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en dioxyde de carbone dans le gaz à examiner.

Monoxyde de carbone : au maximum 5 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un analyseur infrarouge (*2.5.25*).

Gaz à examiner. Filtrez la substance à examiner pour éviter les phénomènes optiques parasites.

Gaz témoin (a). Azote R1.

Gaz témoin (b). Mélange contenant 5 ppm *V/V* de *monoxyde de carbone R* dans de l'*azote R1*.

Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en monoxyde de carbone dans le gaz à examiner.

Oxygène : au maximum 50 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un analyseur d'oxygène ayant une échelle de mesure de 0-100 ppm *V/V* et comportant une cellule électrochimique.

Le gaz à examiner traverse une cellule de détection contenant une solution aqueuse d'un électrolyte, généralement de l'hydroxyde de potassium. La présence d'oxygène dans le gaz à examiner entraîne une variation du signal électrique enregistré à la sortie de la cellule en fonction de la teneur en oxygène.

Calibrez l'analyseur conformément aux instructions du fabricant. Faites passer le gaz à examiner dans l'analyseur, en utilisant un régulateur de pression approprié et des tubes métalliques étanches et en opérant aux débits prescrits jusqu'à obtention de lectures stables.

Eau (*2.5.28*) : au maximum 67 ppm *V/V*.

Dosage. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Gaz à examiner. La substance à examiner.

Gaz témoin (a). Air ambiant.

Gaz témoin (b). Azote R1.

Colonne :

– *matériau* : acier inoxydable,
– *dimensions* : *l* = 2 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *tamis moléculaire pour chromatographie R* (0,5 nm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 40 mL/min.

Température :

– *colonne* : 50 °C,
– *détecteur* : 130 °C.

Détection : conductivité thermique.

Injection : injecteur à boucle.

Injectez le gaz témoin (a). Ajustez les volumes à injecter et les conditions opératoires de façon que la hauteur du pic dû à l'azote dans le chromatogramme obtenu représente au minimum 35 pour cent de l'échelle totale de l'enregistreur.

Conformité du système :

– les chromatogrammes obtenus montrent une séparation nette entre l'oxygène et l'azote.

Calculez la teneur en N_2 dans le gaz à examiner.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage (voir Production).

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec le gaz à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec le gaz témoin (b).

B. Dans une fiole conique de 250 mL, remplacez l'air par de l'azote. Placez un copeau de bois enflammé ou incandescent dans le flacon. Le tison s'éteint.

C. Dans un tube approprié, placez 0,1 g de *magnésium R* en tournures. Fermez le tube avec un bouchon à 2 orifices dans un desquels passe un tube de verre pénétrant jusqu'à environ 1 cm au-dessus des tournures. Faites passer de l'azote dans le tube sans chauffer pendant 1 min, puis chauffez le tube au rouge vif pendant 15 min. Laissez refroidir. Ajoutez 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Les vapeurs qui se dégagent bleuissent le *papier de tournesol rouge R* humecté.

ESSAI

Dioxyde de carbone (*2.1.6*) : au maximum 300 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de dioxyde de carbone.

Monoxyde de carbone (*2.1.6*) : au maximum 5 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de monoxyde de carbone.

Vapeur d'eau (*2.1.6*) : au maximum 67 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de vapeur d'eau.

CONSERVATION

Sous forme de gaz comprimé ou liquéfié, en récipients appropriés conformes aux prescriptions légales.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

A. CO_2 : dioxyde de carbone,

B. CO : monoxyde de carbone,

C. O_2 : oxygène,

D. H_2O : eau.

01/2008:1550

AZOTE (MONOXYDE D')

Nitrogenii oxidum

NO M_r 30,01
[10102-43-9]

DÉFINITION

Teneur : au minimum 99,0 pour cent *V/V* de NO.

Cette monographie s'applique au monoxyde d'azote pour usage médicinal.

CARACTÈRES

Aspect : gaz incolore virant au brun au contact de l'air.

Solubilité : à 20 °C et sous une pression de 101 kPa, 1 volume de monoxyde d'azote se dissout dans environ 21 volumes d'eau.

PRODUCTION

Dioxyde de carbone. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Gaz à examiner. La substance à examiner.

Gaz témoin : mélange contenant 3000 ppm *V/V* de *dioxyde de carbone R1* dans l'*azote R*.

Colonne :

– *matériau* : acier inoxydable,
– *dimensions* : *l* = 3,5 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R*,
– *température* : 50 °C.

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 15 mL/min.

Détection : conductivité thermique.

Injection : injecteur à boucle.

Conformité du système :

– les chromatogrammes obtenus montrent une séparation nette entre le dioxyde de carbone et le monoxyde d'azote.

Limite :

– *dioxyde de carbone* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec le gaz témoin (3000 ppm *V/V*).

Azote. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Gaz à examiner. La substance à examiner.

Gaz témoin : mélange contenant 3000 ppm *V/V* d'*azote R* dans l'*hélium pour chromatographie R*.

Colonne :

– *matériau* : acier inoxydable,
– *dimensions* : *l* = 3,5 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *tamis moléculaire pour chromatographie R* (0,5 nm),
– *température* : 50 °C.

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 15 mL/min.

Détection : conductivité thermique.

Injection : injecteur à boucle.

Conformité du système :

– les chromatogrammes obtenus montrent une séparation nette entre l'azote et le monoxyde d'azote.

Limite :

– *azote* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec le gaz témoin (3000 ppm *V/V*).

Dioxyde d'azote : au maximum 400 ppm *V/V*.

Analyseur de spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet.

Gaz à examiner. La substance à examiner.

Gaz témoin (a) : *azote R1*.

Gaz témoin (b) : mélange contenant 400 ppm *V/V* de *dioxyde d'azote R* dans l'*azote R*.

Appareillage :

– un émetteur ultraviolet visible (longueur d'onde analytique d'environ 400 nm),
– une chambre d'analyse à travers laquelle le gaz circule,
– une chambre de référence fermée, contenant de l'*azote R1*, en parallèle avec la chambre d'analyse,
– un obturateur rotatif qui assure la transmission du rayonnement alternativement à la chambre de référence et à la chambre d'analyse,
– un détecteur à semi-conducteur qui génère un signal modulé en fréquence dont l'amplitude est une mesure de la différence d'absorption entre le gaz à examiner et le gaz témoin.

Analyse :

– réglez le zéro de l'appareil en utilisant le gaz témoin (a) à un débit de 1 L/min,
– faites passer dans l'appareil le gaz témoin (b) à un débit de 1 L/min, et ajustez l'échelle,
– faites passer dans l'appareil le gaz à examiner à un débit de 1 L/min, notez la valeur indiquée par l'appareil et calculez, si nécessaire, la concentration de dioxyde d'azote.

Protoxyde d'azote. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Gaz à examiner. La substance à examiner.

Gaz témoin : mélange contenant 3000 ppm *V/V* de *protoxyde d'azote R* dans l'*azote R*.

Colonne :

– *matériau* : acier inoxydable,
– *dimensions* : *l* = 3,5 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R*,
– *température* : 50 °C.

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 15 mL/min.

Détection : conductivité thermique.

Injection : injecteur à boucle.

Conformité du système :

– les chromatogrammes obtenus montrent une séparation nette entre le protoxyde d'azote et le monoxyde d'azote.

Limite :

– *protoxyde d'azote* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec le gaz témoin (3000 ppm *V/V*).

Eau (*2.5.28*) : au maximum 100 ppm *V/V*.

Dosage. Calculez la teneur en monoxyde d'azote par différence à partir de la balance des masses après détermination de la somme des impuretés décrites sous Production.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du monoxyde d'azote de la Ph. Eur.*

CONSERVATION

Sous forme de gaz comprimé, à une pression égale ou inférieure à 2,5 MPa (25 bars) mesurée à 15 °C, en récipients appropriés conformes aux prescriptions légales.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

A. CO_2 : dioxyde de carbone,

B. N_2 : azote,

C. NO_2 : dioxyde d'azote,

D. N_2O : protoxyde d'azote,

E. H_2O : eau.

01/2008:1685

AZOTE PAUVRE EN OXYGÈNE

Nitrogenium oxygenio depletum

N_2 M_r 28,01

DÉFINITION

Cette monographie s'applique à l'azote utilisé pour l'inertage de médicaments sous forme finie présentant un risque particulier de dégradation sous l'effet de l'oxygène. Elle ne s'applique pas forcément à l'azote utilisé lors d'étapes de production antérieures.

Teneur : au minimum 99,5 pour cent *V/V* de N_2, calculé par déduction de la somme des impuretés obtenue dans l'essai des impuretés.

CARACTÈRES

Gaz incolore et inodore.

Solubilité : à 20 °C et sous une pression de 101 kPa, 1 volume d'azote se dissout dans environ 62 volumes d'eau et environ 10 volumes d'alcool.

PRODUCTION

Oxygène : au maximum 5 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un analyseur d'oxygène ayant une échelle de mesure de 0 ppm *V/V* à 100 ppm *V/V* et comportant une cellule électrochimique.

Le gaz à examiner traverse une cellule de détection contenant une solution aqueuse d'un électrolyte, généralement de l'hydroxyde de potassium. La présence d'oxygène dans le gaz à examiner entraîne une variation du signal électrique enregistré à la sortie de la cellule en fonction de la teneur en oxygène.

Calibrez l'analyseur conformément aux instructions du fabricant. Faites passer le gaz à examiner dans l'analyseur, en utilisant un régulateur de pression approprié et des tubes métalliques étanches et en opérant aux débits prescrits jusqu'à obtention de lectures stables.

Impuretés. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Gaz à examiner. La substance à examiner.

Gaz témoin (a). Utilisez de l'air ambiant.

Gaz témoin (b). Utilisez de l'*azote R1*.

Colonne :

– *matériau* : acier inoxydable,
– *dimensions* : *l* = 2 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : tamis moléculaire pour chromatographie approprié (0,5 nm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 40 mL/min.

Température :

– *colonne* : 50 °C,
– *détecteur* : 130 °C.

Détection : conductivité thermique.

Conformité du système : gaz témoin (a) : ajustez les volumes à injecter et les conditions opératoires de façon que la hauteur du pic dû à l'azote dans le chromatogramme obtenu représente au moins 35 pour cent de l'échelle totale de l'enregistreur :

– le chromatogramme obtenu montre une séparation nette entre l'oxygène et l'azote.

Limite :

– *total* : au maximum 0,5 pour cent de la somme des surfaces de tous les pics (0,5 pour cent *V/V*).

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des impuretés (voir Production).

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec le gaz à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec le gaz témoin (b).

B. Dans une fiole conique de 250 mL, remplacez l'air par le gaz à examiner. Placez un copeau de bois enflammé ou incandescent dans le flacon. Le tison s'éteint.

C. Dans un tube approprié, placez 0,1 g de *magnésium R* en tournures. Fermez le tube avec un bouchon à 2 orifices dans un desquels passe un tube de verre pénétrant jusqu'à environ 1 cm au-dessus des tournures. Faites passer le gaz à examiner dans le tube sans chauffer pendant 1 min, puis chauffez le tube au rouge vif pendant 15 min. Laissez refroidir. Ajoutez 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Les vapeurs qui se dégagent bleuissent le *papier de tournesol rouge R* humecté.

CONSERVATION

Lorsque cela est nécessaire, sous forme de gaz comprimé ou liquéfié, en récipients appropriés conformes aux prescriptions légales.

IMPURETÉS

A. O_2 : oxygène,

B. Ar : argon.

01/2008:0416

AZOTE (PROTOXYDE D')

Dinitrogenii oxidum

N_2O M_r 44,01
[10024-97-2]

DÉFINITION

Teneur : au minimum 98,0 pour cent *V/V* de N_2O en phase gazeuse, lorsque l'échantillon est prélevé à une température de 15 °C.

Cette monographie s'applique au protoxyde d'azote pour usage médicinal.

CARACTÈRES

Aspect : gaz incolore.

Solubilité : à la température de 20 °C et sous une pression de 101 kPa, 1 volume de protoxyde d'azote se dissout dans environ 1,5 volume d'eau.

PRODUCTION

Le protoxyde d'azote est produit à partir du nitrate d'ammonium par décomposition thermique.

Examinez la phase gazeuse.

Si l'essai est effectué sur une bouteille, maintenez la bouteille contenant le gaz à examiner à température ambiante pendant au moins 6 h. Dans tous les essais, maintenez-la en position verticale, le pointeau dirigé vers le haut.

Dioxyde de carbone. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Gaz à examiner. La substance à examiner.

Gaz témoin. Un mélange contenant 300 ppm *V/V* de *dioxyde de carbone R1* dans du *protoxyde d'azote R*.

Colonne :

– *matériau* : acier inoxydable,
– *dimensions* : *l* = 3,5 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R*.

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 15 mL/min.

Température :

– *colonne* : 40 °C,
– *détecteur* : 90 °C.

Détection : conductivité thermique.

Injection : injecteur à boucle.

Ajustez les volumes à injecter et les conditions opératoires de façon que la hauteur du pic dû au dioxyde de carbone dans le chromatogramme obtenu avec le gaz témoin représente au minimum 35 pour cent de l'échelle totale de l'enregistreur. L'essai n'est valable que si les chromatogrammes obtenus montrent une séparation nette entre le dioxyde de carbone et le protoxyde d'azote.

Limite :

– *dioxyde de carbone* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec le gaz témoin (300 ppm *V/V*).

Monoxyde de carbone. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*). *Si l'essai est effectué sur une bouteille, utilisez la première portion de gaz prélevée.*

Gaz à examiner. La substance à examiner.

Gaz témoin. Un mélange contenant 5 ppm *V/V* de *monoxyde de carbone R* dans du *protoxyde d'azote R*.

Colonne :

– *matériau* : acier inoxydable,
– *dimensions* : *l* = 2 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : un tamis moléculaire pour chromatographie approprié (0,5 nm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 60 mL/min.

Température :

– *colonne* : 50 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 130 °C.

Détection : ionisation de flamme avec méthaniseur.

Injection : injecteur à boucle.

Ajustez les volumes à injecter et les conditions opératoires de façon que la hauteur du pic dû au monoxyde de carbone dans le chromatogramme obtenu avec le gaz témoin représente au minimum 35 pour cent de l'échelle totale de l'enregistreur.

Limite :

– *monoxyde de carbone* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec le gaz témoin (5 ppm *V/V*).

Monoxyde d'azote et dioxyde d'azote : au maximum 2 ppm *V/V* au total dans les phases gazeuse et liquide, déterminé à l'aide d'un analyseur à chimiluminescence (*2.5.26*).

Gaz à examiner. La substance à examiner.

Gaz témoin (a). Protoxyde d'azote R.

Gaz témoin (b). Un mélange contenant 2 ppm *V/V* de *monoxyde d'azote R* dans de l'*azote R1*.

Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en monoxyde d'azote et dioxyde d'azote, en examinant séparément les échantillons prélevés sur la phase gazeuse et la phase liquide du gaz à examiner.

Multipliez le résultat obtenu par le facteur correcteur d'atténuation afin de corriger le phénomène d'atténuation de la réponse de l'analyseur dû à l'effet de matrice du protoxyde d'azote.

Ce facteur correcteur d'atténuation est déterminé en faisant passer dans l'analyseur un mélange de référence connu constitué de monoxyde d'azote dans du protoxyde d'azote et en comparant la teneur effective (connue) avec la teneur indiquée par l'analyseur étalonné avec le mélange NO/N_2 de réference.

$$\text{Facteur correcteur d'atténuation} = \frac{\text{teneur effective en monoxyde d'azote}}{\text{teneur indiquée en monoxyde d'azote}}$$

Eau : au maximum 67 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un hygromètre électrolytique (*2.5.28*).

Dosage. Analyseur infrarouge (*2.5.35*).

Gaz à examiner. La substance à examiner filtrée pour éviter les phénomènes optiques parasites.

Gaz témoin (a). Protoxyde d'azote R.

Gaz témoin (b). Un mélange contenant 5,0 pour cent *V/V* d'*azote R1* et 95,0 pour cent *V/V* de *protoxyde d'azote R*.

Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en protoxyde d'azote dans le gaz à examiner.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Le protoxyde d'azote satisfait aux limites du dosage.

B. Placez un copeau de bois incandescent au contact du protoxyde d'azote. Le bois s'enflamme.

C. Introduisez du protoxyde d'azote dans de la *solution alcaline de pyrogallol R*. Il ne se développe pas de coloration brune.

ESSAI

Examinez la phase gazeuse.

Si l'essai est effectué sur une bouteille, maintenez la bouteille contenant le gaz à examiner à température ambiante pendant au moins 6 h. Dans tous les essais, maintenez-la en position verticale, le pointeau dirigé vers le haut.

Dioxyde de carbone : au maximum 300 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de dioxyde de carbone (*2.1.6*).

Monoxyde de carbone : au maximum 5 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de monoxyde de carbone (*2.1.6*). *Si l'essai est effectué sur une bouteille, utilisez la première portion de gaz prélevée.*

Monoxyde d'azote et dioxyde d'azote : au maximum 2 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de monoxyde d'azote et de dioxyde d'azote (*2.1.6*).

Vapeur d'eau : au maximum 67 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de vapeur d'eau (*2.1.6*).

CONSERVATION

Liquéfié sous pression, en récipients appropriés conformes aux prescriptions légales. Les robinets et les soupapes ne sont ni graissés, ni huilés.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

A. CO_2 : dioxyde de carbone,

B. CO : monoxyde de carbone,

C. NO : monoxyde d'azote,

D. NO_2 : dioxyde d'azote,

E. H_2O : eau.

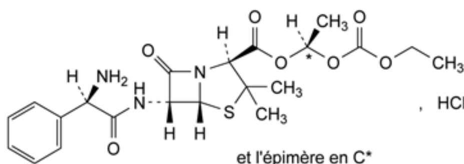
B

Bacampicilline (chlorhydrate de)....1565
Bacitracine....1567
Bacitracine-zinc....1569
Baclofène....1571
Bambutérol (chlorhydrate de)....1572
Barbital....1574
Baryum (sulfate de)....1574
Béclométasone (dipropionate de) anhydre....1575
Béclométasone (dipropionate de) monohydraté....1577
Bénazépril (chlorhydrate de)....1579
Bendrofluméthiazide....1581
Benfluorex (chlorhydrate de)....1581
Benpéridol....1583
Bensérazide (chlorhydrate de)....1584
Bentonite....1585
Benzalkonium (chlorure de)....1586
Benzalkonium (chlorure de), solution de....1588
Benzathine benzylpénicilline....1590
Benzbromarone....1592
Benzéthonium (chlorure de)....1593
Benzocaïne....1594
Benzoïque (acide)....1594
Benzyle (benzoate de)....1595
Benzylique (alcool)....1596
Benzylpénicilline potassique....1597
Benzylpénicilline procaïne....1599
Benzylpénicilline sodique....1600
Bétacarotène....1602
Bétadex....1603
Bétahistine (dichlorhydrate de)....1604
Bétahistine (mésilate de)....1605
Bétaméthasone....1607
Bétaméthasone (acétate de)....1609
Bétaméthasone (dipropionate de)....1610
Bétaméthasone (phosphate sodique de)....1612
Bétaméthasone (valérate de)....1613
Bétaxolol (chlorhydrate de)....1615
Bézafibrate....1616
Bifonazole....1617
Biotine....1618
Bipéridène (chlorhydrate de)....1619
Bisacodyl....1621
Bismuth (sous-carbonate de)....1622
Bismuth (sous-gallate de)....1623
Bismuth (sous-nitrate de) lourd....1624
Bismuth (sous-salicylate de)....1625
Bisoprolol (fumarate de)....1626
Bléomycine (sulfate de)....1628
Borax....1629
Borique (acide)....1630
Bourrache (huile de) raffinée....1630
Bromazépam....1631
Bromhexine (chlorhydrate de)....1632
Bromocriptine (mésilate de)....1633
Brompéridol....1635
Brompéridol (décanoate de)....1637
Bromphéniramine (maléate de)....1638
Brotizolam....1639
Budésonide....1640
Bufexamac....1643
Buflomédil (chlorhydrate de)....1644
Bumétanide....1645
Bupivacaïne (chlorhydrate de)....1646
Buprénorphine....1647
Buprénorphine (chlorhydrate de)....1649
Buséréline....1651
Buspirone (chlorhydrate de)....1652
Busulfan....1654
Butyle (parahydroxybenzoate de)....1655
Butylhydroxyanisole....1656
Butylhydroxytoluène....1656

01/2008:0808
corrigé 6.1

BACAMPICILLINE (CHLORHYDRATE DE)

Bacampicillini hydrochloridum



$C_{21}H_{28}ClN_3O_7S$ M_r 502,0
[37661-08-8]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]-amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de (1*RS*)-1-[(éthoxycarbonyl)oxy]éthyle.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés blancs ou sensiblement blancs, hygroscopiques.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de bacampicilline SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de bacampicilline dans 2 mL de *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de bacampicilline SCR* dans 2 mL de *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de bacampicilline SCR*, 10 mg de *chlorhydrate de talampicilline SCR* et 10 mg de *pivampicilline SCR* dans 2 mL de *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R*.

Phase mobile : mélangez 10 volumes d'une solution d'*acétate de sodium R* à 272 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*, 40 volumes d'*eau R* et 50 volumes d'*ethanol à 96 pour cent R*.

Dépôt : 1 μL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R1* et chauffez à 60 °C pendant 10 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 3 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans un tube à essai d'une longueur de 150 mm et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez environ 2 mg de chlorhydrate de bacampicilline. Humectez avec 0,05 mL d'*eau R* et ajoutez 2 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R*. Mélangez le contenu du tube en tournant ; la solution est pratiquement incolore. Immergez le tube dans un bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration jaune foncé.

D. Dissolvez environ 25 mg de chlorhydrate de bacampicilline dans 2 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et agitez. Attendez quelques minutes, ajoutez 3 mL d'*acide nitrique dilué R* et 0,5 mL de *solution de nitrate d'argent R1*. Il se forme un précipité blanc. Ajoutez 0,5 mL d'*ammoniaque concentrée R*. Le précipité se dissout.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de bacampicilline dans 20 mL d'*eau R*. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*). Dissolvez 0,500 g de chlorhydrate de bacampicilline dans 10 mL d'*eau R*. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution à 430 nm est au maximum de 0,10.

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 4,5.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de bacampicilline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 175 à + 195 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de bacampicilline dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez la solution à examiner et les solutions témoins (a), (b) et (d) extemporanément.*

Solution tampon phosphate A. Dissolvez 1,4 g de *phosphate monosodique monohydraté R* dans de l'*eau R* et complétez à environ 800 mL avec le même solvant. Ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution tampon phosphate B. Dissolvez 2,75 g de *phosphate monosodique monohydraté R* et 2,3 g de *phosphate disodique dihydraté R* dans de l'*eau R*, puis complétez à environ 1 800 mL avec le même solvant. Ajustez à pH 6,8 si nécessaire avec de l'*acide phosphorique dilué R* ou de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, et complétez à 2000,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de chlorhydrate de bacampicilline dans la solution tampon phosphate A et complétez à 100,0 mL avec la solution tampon phosphate A.

Solution témoin (a). Dissolvez 30,0 mg de *chlorhydrate de bacampicilline SCR* dans la solution tampon phosphate A et complétez à 100,0 mL avec la solution tampon phosphate A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la solution tampon phosphate A.

Solution témoin (c). Dissolvez 30 mg de chlorhydrate de bacampicilline dans la solution tampon phosphate B et complétez à 100 mL avec la solution tampon phosphate B. Chauffez à 80 °C pendant environ 30 min.

Solution témoin (d). Dissolvez 20 mg d'*ampicilline trihydratée SCR* (impureté I) dans la solution tampon phosphate A et complétez à 250 mL avec la solution tampon phosphate A. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec la solution tampon phosphate A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,05 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*acétonitrile R1* et 70 volumes d'une solution d'*hydrogénosulfate de tétrahexylammonium R* à 0,06 pour cent *m/m* dans la solution tampon phosphate B.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 μL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention de la bacampicilline.

Conformité du système :

– le pic dû à l'impureté I est séparé des pics dus au solvant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) ;
– *rétention relative* par rapport à la bacampicilline : produit de dégradation élué juste après la bacampicilline = 1,12 à 1,38 dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ; si nécessaire, ajustez la concentration en hydrogénosulfate de tétrahexylammonium dans la phase mobile.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Acétate de butyle et acétate d'éthyle (*2.4.24, système A*) : au maximum 2,0 pour cent d'acétate de butyle, au maximum 4,0 pour cent d'acétate d'éthyle et au maximum 5,0 pour cent pour la somme des teneurs.

Solution mère de la substance à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de bacampicilline dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Utilisez la méthode des ajouts dosés.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

– *température d'équilibrage* : 60 °C,
– *durée d'équilibrage* : 20 min.

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Procédé A*) : au maximum 20 ppm.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,8 pour cent, déterminé sur 0,300 g de chlorhydrate de bacampicilline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de bacampicilline.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

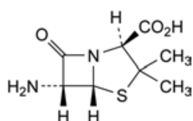
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en $C_{21}H_{28}ClN_3O_7S$ en tenant compte de la teneur déclarée du *chlorhydrate de bacampicilline SCR*.

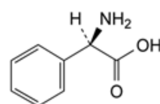
CONSERVATION

En récipient étanche.

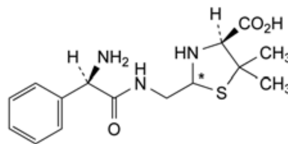
IMPURETÉS



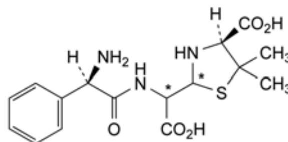
A. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),



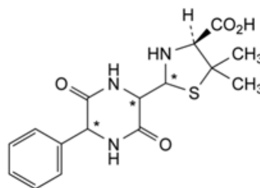
B. acide (2*R*)-2-amino-2-phénylacétique (D-phénylglycine),



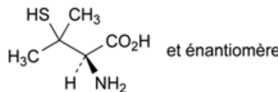
C. acide (2*RS*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]-amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénilloïques de l'ampicilline),



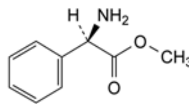
D. acide (4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]-amino]carboxyméthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques de l'ampicilline),



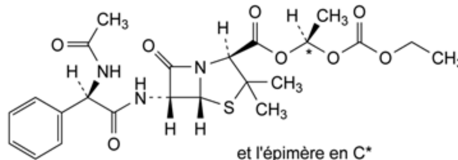
E. acide (4*S*)-2-(3,6-dioxo-5-phénylpipérazin-2-yl)-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (dicétopipérazines de l'ampicilline),



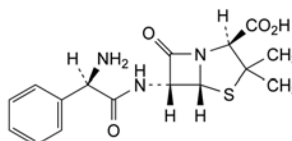
F. acide (2*RS*)-2-amino-3-méthyl-3-sulfanylbutanoïque (DL-pénicillamine),



G. (2*R*)-2-amino-2-phénylacétate de méthyle (D-phénylglycinate de méthyle),



H. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-(acétylamino)-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de (1*RS*)-1-[(éthoxycarbonyl)oxy]éthyle (*N*-acétylbacampicilline),

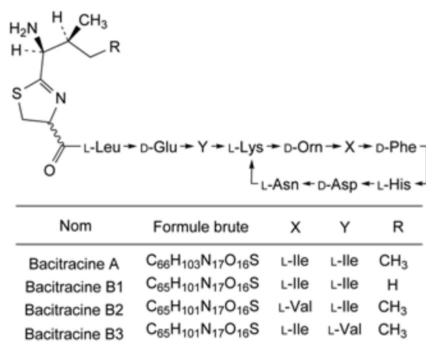


I. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (ampicilline).

01/2008:0465

BACITRACINE

Bacitracinum



Nom	Formule brute	X	Y	R
Bacitracine A	$C_{66}H_{103}N_{17}O_{16}S$	L-Ile	L-Ile	CH_3
Bacitracine B1	$C_{65}H_{101}N_{17}O_{16}S$	L-Ile	L-Ile	H
Bacitracine B2	$C_{65}H_{101}N_{17}O_{16}S$	L-Val	L-Ile	CH_3
Bacitracine B3	$C_{65}H_{101}N_{17}O_{16}S$	L-Ile	L-Val	CH_3

DÉFINITION

Mélange de polypeptides antimicrobiens produits par certaines souches de *Bacillus licheniformis* et par *Bacillus subtilis*, les composants principaux étant les bacitracines A, B1, B2 et B3.

Teneur : au minimum 60 UI/mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C.

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de bacitracine dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 3,4 g/L et complétez à 1,0 mL avec la même solution.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *bacitracine-zinc SCR* dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 3,4 g/L et complétez à 1,0 mL avec la même solution.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, butanol R* (1:2:4 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur la moitié de la plaque.

Séchage : à 100-105 °C.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R1* et chauffez à 110 °C pendant 5 min.

Résultats : les taches du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position, leurs dimensions et leur coloration aux taches du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Composition (voir Essai).

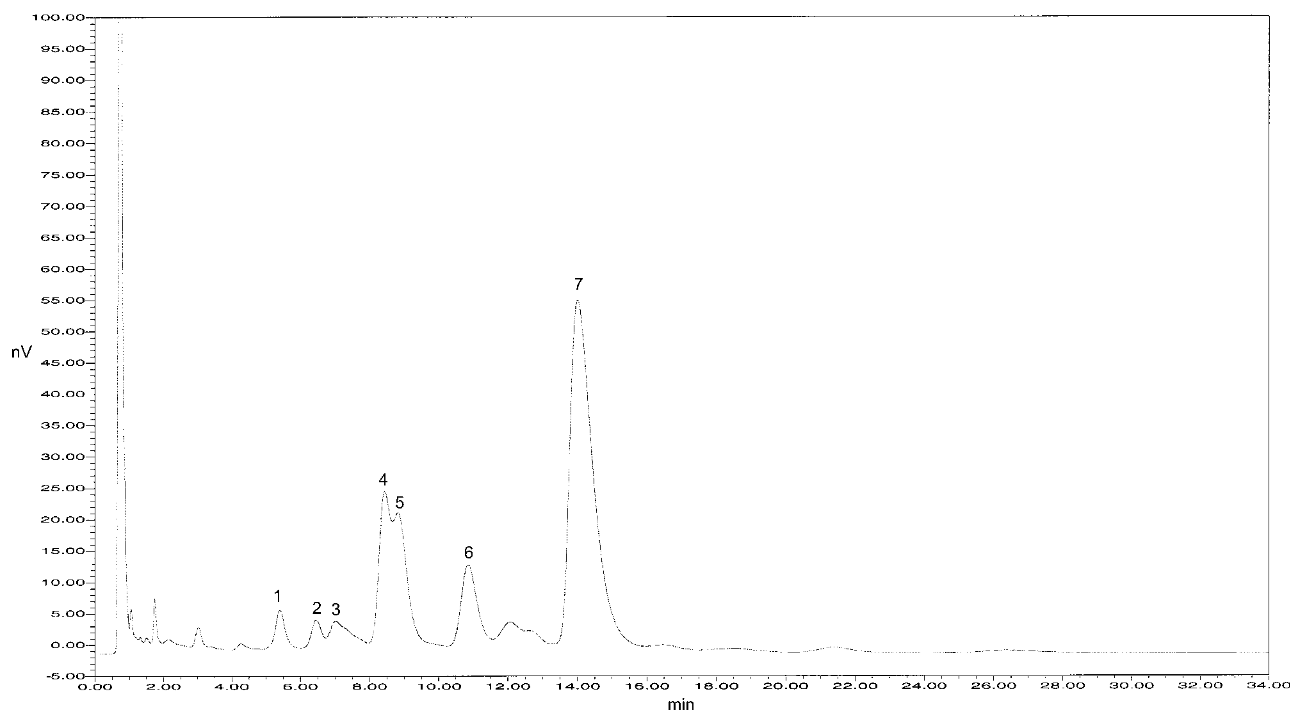
C. Calcinez 0,2 g de bacitracine. Il ne reste qu'un résidu impondérable qui n'est pas jaune à température élevée. Laissez refroidir le résidu et dissolvez-le dans 0,1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Ajoutez 5 mL d'*eau R* et 0,2 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. Il ne se forme pas de précipité blanc.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,25 g de bacitracine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*).

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 7,0 pour la solution S.



1. impureté A
2. impureté B
3. impureté C
4. bacitracine B1
5. bacitracine B2
6. bacitracine B3
7. bacitracine A

Figure 0465.-1. – *Chromatogramme pour l'essai de composition de la bacitracine obtenu avec la solution à examiner à 254 nm*

Composition. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation. *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de bacitracine dans 50,0 mL de phase mobile.

Solution témoin (a). Mettez en suspension 20,0 mg de *bacitracine-zinc SCR* dans de l'*eau R,* ajoutez 0,2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 50,0 mg de bacitracine dans 25,0 mL de solution d'*édétate de sodium R* à 40 g/L ajustée à pH 7,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R.* Chauffez dans un bain-marie bouillant pendant 30 min. Refroidissez à température ambiante.

Solution à blanc. Une solution d'*édétate de sodium R* à 40 g/L ajustée à pH 7,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : ajoutez 40 volumes d'*acétonitrile R,* 300 volumes d'*eau R* et 520 volumes de *méthanol R1* à 100 volumes d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 34,8 g/L ajustée à pH 6,0 avec une solution de *phosphate monopotassique R* à 27,2 g/L.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 100 µL ; injectez la solution à blanc, la solution à examiner et les solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la bacitracine A.

Rétention relative par rapport à la bacitracine A (temps de rétention = 15 min à 25 min) : bacitracine B1 = environ 0,6 ; bacitracine B3 = environ 0,8 ; impureté E = environ 2,5.

Si nécessaire, ajustez la composition de la phase mobile en changeant la quantité de modifiant organique tout en maintenant constant le rapport entre le méthanol et l'acétonitrile.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,2 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à la bacitracine B1 et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la bacitracine B2.

Limites :

– *bacitracine A* : au minimum 40,0 pour cent,
– *somme des bacitracines A, B1, B2 et B3* : au minimum 70,0 pour cent,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic dû à la bacitracine A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent) ; ne tenez pas compte de tout pic dû au blanc.

Peptides apparentés. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai de composition.

Voir figure 0465.-1.

Limite :

– *somme des surfaces de tous les pics éluant avant le pic dû à la bacitracine B1* : au maximum 20,0 pour cent.

Impureté E. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai de composition.

Voir figure 0465.-2.

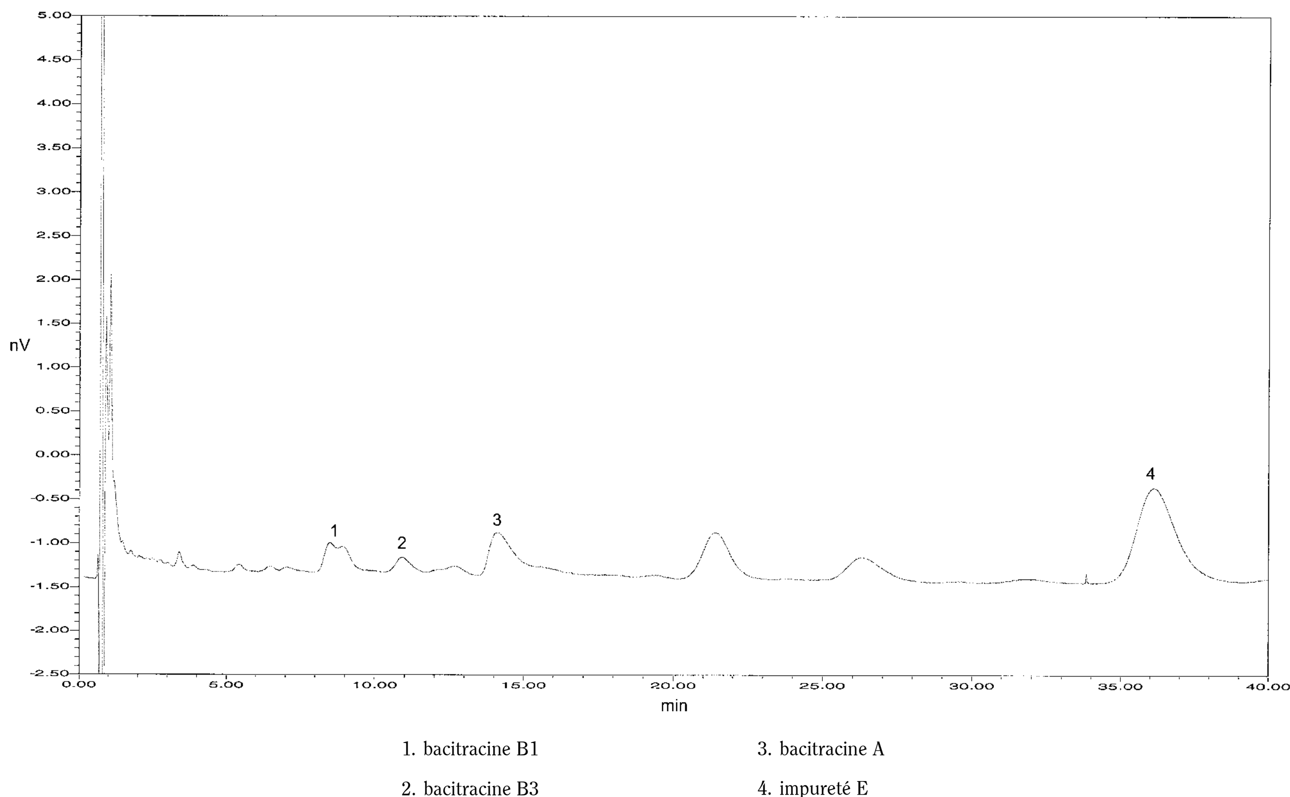
Détection : spectrophotomètre à 254 nm ; spectrophotomètre à 300 nm pour la solution témoin (d).

Injection : solution à examiner et solutions témoins (b) et (d).

Limite :

– *impureté E* : au maximum 1,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (6,0 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,1 kPa pendant 3 h sur 1,000 g de bacitracine.



1. bacitracine B1
2. bacitracine B3
3. bacitracine A
4. impureté E

Figure 0465.-2. – *Chromatogramme pour l'essai de l'impureté E dans la bacitracine obtenu avec la solution témoin (d) à 300 nm*

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bacitracine.

Stérilité (*2.6.1*). La bacitracine destinée à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par voie ophtalmique sans autre procédé approprié de stérilisation satisfait à l'essai de stérilité.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,8 UI/mg, si la bacitracine est destinée à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par voie ophtalmique sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

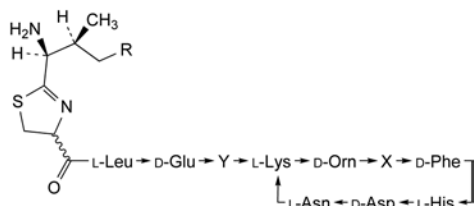
TITRAGE

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*). Utilisez comme substance de référence la *bacitracine-zinc SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

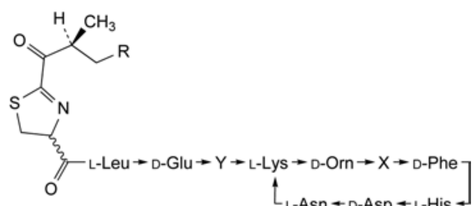


A. X = L-Val, Y = L-Ile, R = H : bacitracine C1,

B. X = L-Ile, Y = L-Val, R = H : bacitracine C2,

C. X = Y = L-Val, R = CH_3 : bacitracine C3,

D. X = Y = L-Val, R = H : bacitracine E,



E. X = Y = L-Ile, R = CH_3 : bacitracine F,

F. X = Y = L-Ile, R = H : bacitracine H1,

G. X = L-Val, Y = L-Ile, R = CH_3 : bacitracine H2,

H. X = L-Ile, Y = L-Val, R = CH_3 : bacitracine H3,

I. X = L-Val, Y = L-Ile, R = H : bacitracine I1,

J. X = L-Ile, Y = L-Val, R = H : bacitracine I2,

K. X = Y = L-Val, R = CH_3 : bacitracine I3.

01/2008:0466

BACITRACINE-ZINC

Bacitracinum zincum

DÉFINITION

Complexe zincique de la bacitracine qui est constituée par un mélange de polypeptides antimicrobiens produits par certaines souches de *Bacillus licheniformis* et par *Bacillus subtilis*, les composants principaux étant les bacitracines A, B1, B2 et B3.

Teneur : au minimum 60 UI/mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou faiblement gris-jaunâtre, hygroscopique.

Solubilité : peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C.

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de bacitracine-zinc dans 0,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 1,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *bacitracine-zinc SCR* dans 0,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 1,0 mL avec de l'*eau R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, butanol R* (1:2:4 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur la moitié de la plaque.

Séchage : à 100-105 °C.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R1* et chauffez à 110 °C pendant 5 min.

Résultats : les taches du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position, leurs dimensions et leur coloration aux taches du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Composition (voir Essai).

C. Calcinez 0,15 g de bacitracine-zinc. Laissez refroidir le résidu et dissolvez-le dans 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Ajoutez 4 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction du zinc (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 7,5.

Agitez 1,0 g de bacitracine-zinc avec 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant environ 1 min et filtrez.

Composition. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation. *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de bacitracine-zinc dans 50,0 mL de solution d'*édétate de sodium R* à 40 g/L ajustée à pH 7,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *bacitracine-zinc SCR* dans 10,0 mL de solution d'*édétate de sodium R* à 40 g/L ajustée à pH 7,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 50,0 mg de bacitracine-zinc dans 25,0 mL de solution d'*édétate de sodium R* à 40 g/L ajustée à pH 7,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Chauffez dans un bain-marie bouillant pendant 30 min. Refroidissez à température ambiante.

Solution à blanc. Une solution d'*édétate de sodium R* à 40 g/L ajustée à pH 7,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

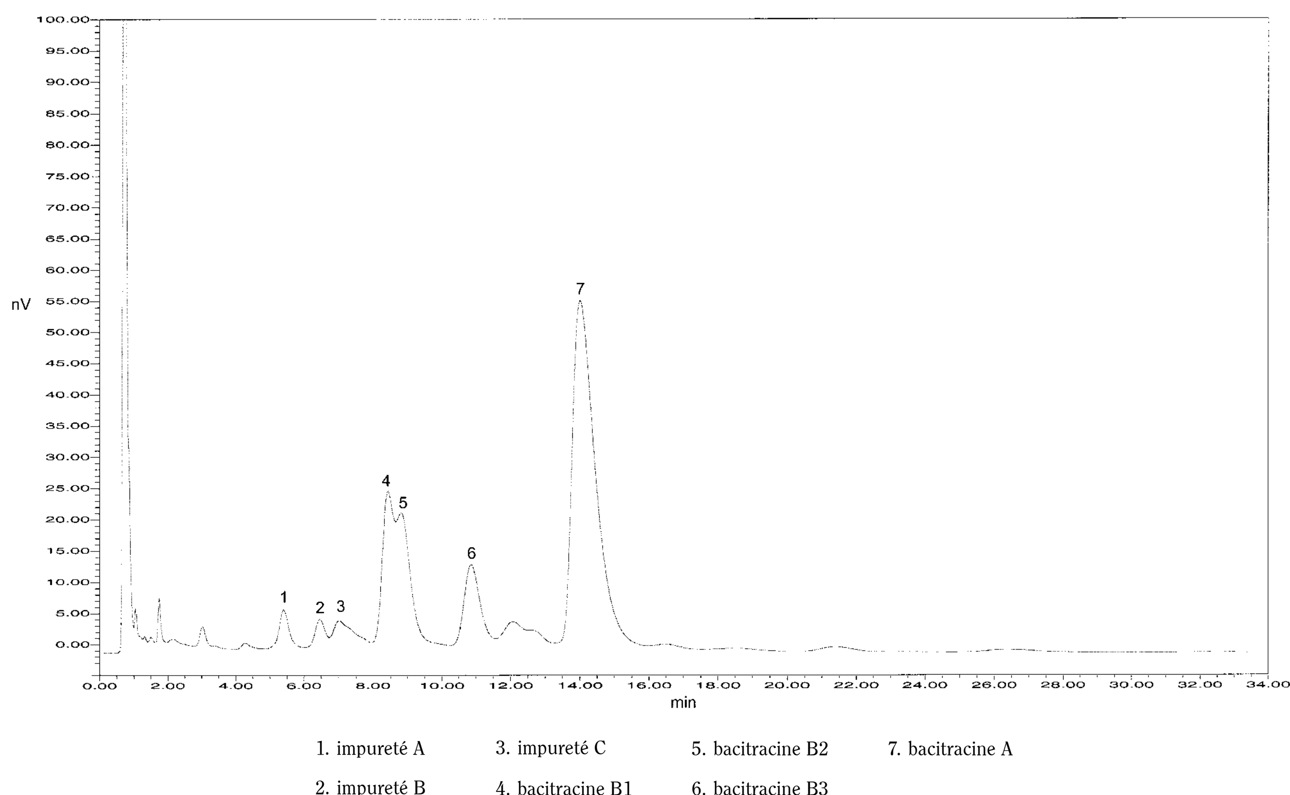
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : ajoutez 520 volumes de *méthanol R1*, 40 volumes d'*acétonitrile R* et 300 volumes d'*eau R* à 100 volumes d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 34,8 g/L ajustée à pH 6,0 avec une solution de *phosphate monopotassique R* à 27,2 g/L.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 100 µL ; injectez la solution à blanc, la solution à examiner et les solutions témoins (a) et (c).



1. impureté A
2. impureté B
3. impureté C
4. bacitracine B1
5. bacitracine B2
6. bacitracine B3
7. bacitracine A

Figure 0466.-1. – *Chromatogramme pour l'essai de la composition de la bacitracine-zinc obtenu avec la solution à examiner à 254 nm*

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la bacitracine A.

Rétention relative par rapport à la bacitracine A (temps de rétention = 15 min à 25 min) : bacitracine B1 = environ 0,6 ; bacitracine B3 = environ 0,8 ; impureté E = environ 2,5.

Si nécessaire, ajustez la composition de la phase mobile en changeant la quantité de modifiant organique, tout en maintenant constant le rapport entre le méthanol et l'acétonitrile.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,2 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à la bacitracine B1 et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la bacitracine B2.

Limites :

– *bacitracine A* : au minimum 40,0 pour cent,
– *somme des bacitracines A, B1, B2 et B3* : au minimum 70,0 pour cent,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic dû à la bacitracine A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent) ; ne tenez pas compte de tout pic dû au blanc.

Peptides apparentés. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai de la composition.

Voir figure 0466.-1.

Limite :

– *somme des surfaces de tous les pics éluant avant le pic dû à la bacitracine B1* : au maximum 20,0 pour cent.

Impureté E. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai de la composition.

Voir figure 0466.-2.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm ; spectrophotomètre à 300 nm pour la solution témoin (d).

Injection : solution à examiner et solutions témoins (b) et (d).

Limite :

– *impureté E* : au maximum 1,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (6,0 pour cent).

Zinc : 4,0 pour cent à 6,0 pour cent (substance desséchée).

Dissolvez 0,200 g de bacitracine-zinc dans un mélange de 2,5 mL d'*acide acétique dilué R* et de 2,5 mL d'*eau R*. Ajoutez 50 mL d'*eau R*, 50 mg de *mélange composé au xylénolorange R* et de l'*hexaméthylènetétramine R* jusqu'à coloration rouge. Ajoutez 2 g d'*hexaméthylènetétramine R* en excès. Titrez par l'*édétate de sodium 0,01 M* jusqu'à virage au jaune.

1 mL d'*édétate de sodium 0,01 M* correspond à 0,654 mg de Zn.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,1 kPa pendant 3 h sur 1,000 g de bacitracine-zinc.

Stérilité (*2.6.1*). La bacitracine-zinc destinée à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par pulvérisation dans les cavités corporelles internes sans autre procédé approprié de stérilisation satisfait à l'essai de stérilité.

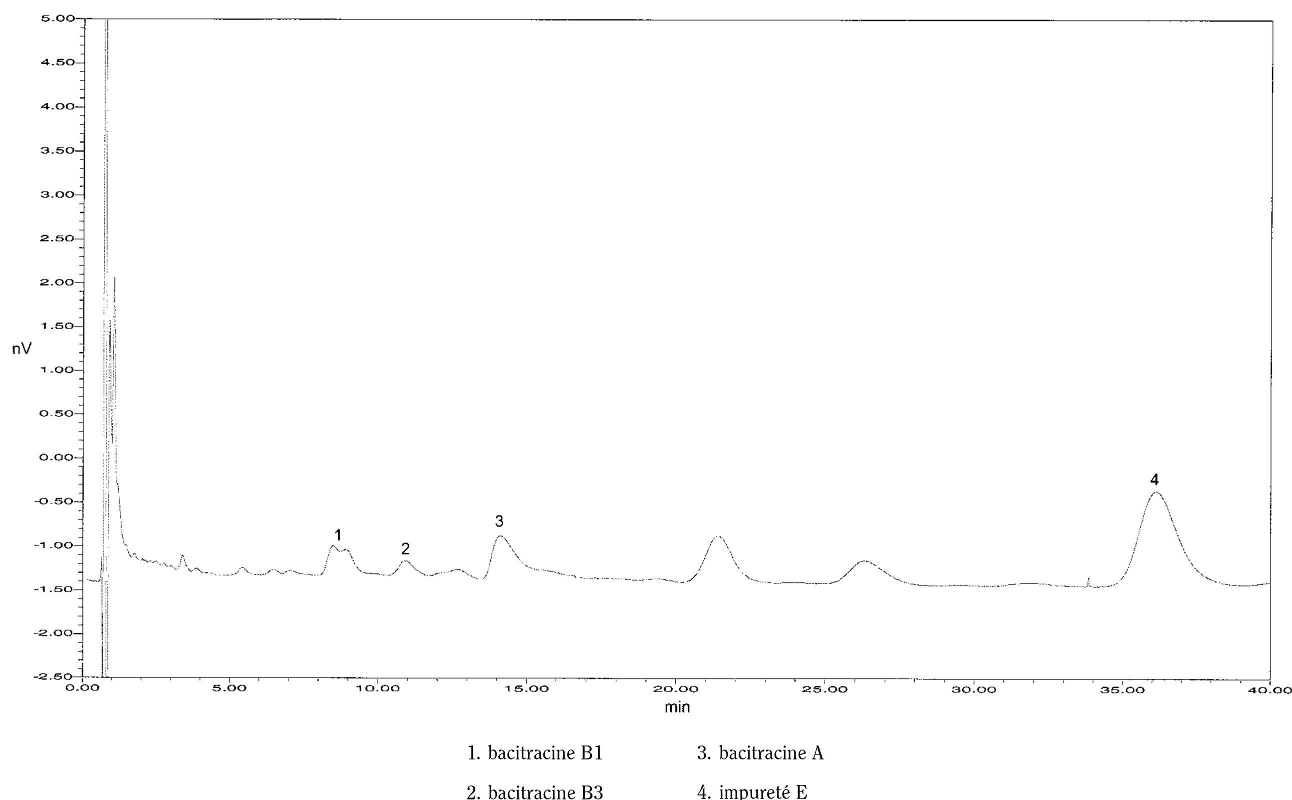
Pyrogènes (*2.6.8*). La bacitracine-zinc destinée à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par pulvérisation dans les cavités corporelles internes sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes satisfait à l'essai des pyrogènes. Centrifugez une suspension de bacitracine-zinc à 11 mg/mL dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L. Injectez à chaque lapin 1 mL du surnageant par kilogramme de masse corporelle.

TITRAGE

Mettez 50,0 mg de bacitracine-zinc en suspension dans 5 mL d'*eau R* puis ajoutez 0,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer la solution pendant 30 min puis effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*).

CONSERVATION

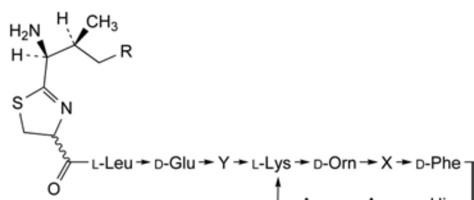
En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.



1. bacitracine B1
2. bacitracine B3
3. bacitracine A
4. impureté E

Figure 0466.-2. – *Chromatogramme pour l'essai de l'impureté E dans la bacitracine-zinc obtenu avec la solution témoin (d) à 300 nm*

IMPURETÉS

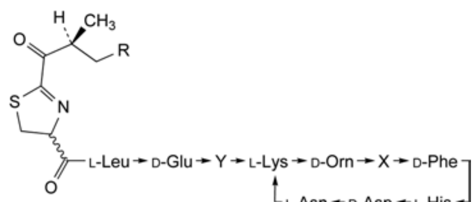


A. X = L-Val, Y = L-Ile, R = H : bacitracine C1,

B. X = L-Ile, Y = L-Val, R = H : bacitracine C2,

C. X = Y = L-Val, R = CH_3 : bacitracine C3,

D. X = Y = L-Val, R = H : bacitracine E,



E. X = Y = L-Ile, R = CH_3 : bacitracine F,

F. X = Y = L-Ile, R = H : bacitracine H1,

G. X = L-Val, Y = L-Ile, R = CH_3 : bacitracine H2,

H. X = L-Ile, Y = L-Val, R = CH_3 : bacitracine H3,

I. X = L-Val, Y = L-Ile, R = H : bacitracine I1,

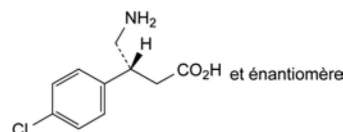
J. X = L-Ile, Y = L-Val, R = H : bacitracine I2,

K. X = Y = L-Val, R = CH_3 : bacitracine I3.

01/2008:0653

BACLOFÈNE

Baclofenum



$C_{10}H_{12}ClNO_2$ M_r 213,7
[1134-47-0]

DÉFINITION

Acide (3*RS*)-4-amino-3-(4-chlorophényl)butanoïque.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'acétone. Le baclofène se dissout dans les acides minéraux dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

Le baclofène présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 70 mg de baclofène dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Région spectrale : 220-320 nm.

Maximums d'absorption : à 259 nm, 266 nm et 275 nm.

Pouvoir de résolution (*2.2.25*) : au minimum 1,5 pour le rapport des absorbances.

Absorbance spécifique aux maximums d'absorption :
- à 259 nm : 9,8 à 10,8,
- à 266 nm : 11,5 à 12,7,
- à 275 nm : 8,4 à 9,3.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles préparées à partir de 3 mg de substance et de 300 mg de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *baclofène SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément 0,1 g de substance à examiner et de substance de référence dans 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, puis ajoutez 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 1 mL d'*acide acétique dilué R*. Laissez reposer pendant 1 h. Filtrez, lavez le précipité avec de l'*éthanol à 96 pour cent R* et séchez-le sous vide. Préparez de nouvelles pastilles et enregistrez les spectres.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de baclofène dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *baclofène SCR* dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *acide formique anhydre R, eau R, méthanol R, chloroforme R, acétate d'éthyle R* (5:5:20:30:40 *V/V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : jusqu'à évaporation complète des solvants.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R3* jusqu'à ce que la plaque s'humidifie légèrement. Déposez dans une étuve dont la température est maintenue à 100 °C pendant 10 min. Examinez à la lumière du jour.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,50 g de baclofène dans de l'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de baclofène dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg d'*impureté A du baclofène SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et 2,0 mL de solution témoin (a) puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile : dissolvez 1,822 g d'*hexanesulfonate de sodium R* dans 1 litre d'un mélange de 560 volumes d'*eau R*, de 440 volumes de *méthanol R* et de 5 volumes d'*acide acétique glacial R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 266 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoin (b), (c) et (d).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention du baclofène.

Conformité du système : solution témoin (d) :
- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au baclofène et à l'impureté A.

Limites :
- *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
- *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (2,0 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,000 g de baclofène.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de baclofène.

DOSAGE

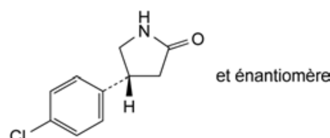
Dissolvez 0,1500 g de baclofène dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 21,37 mg de $C_{10}H_{12}ClNO_2$.

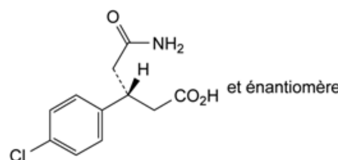
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B.*



A. (4*RS*)-4-(4-chlorophényl)pyrrolidin-2-one,

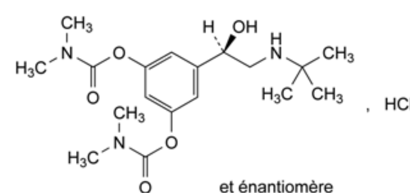


B. acide (3*RS*)-5-amino-3-(4-chlorophényl)-5-oxopentanoïque.

01/2008:1293

BAMBUTÉROL (CHLORHYDRATE DE)

Bambuteroli hydrochloridum



$C_{18}H_{30}ClN_3O_5$ M_r 403,9

[81732-46-9]

DÉFINITION

Chlorhydrate du bis(diméthylcarbamate) de 5-[(1*RS*)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-hydroxyéthyl]-1,3-phénylène.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le chlorhydrate de bambutérol présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *chlorhydrate de bambutérol SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 6 volumes d'*acétone R*, refroidissez dans un bain de glace jusqu'à précipitation. Séchez les 2 précipités sous vide à 50 °C jusqu'à masse constante. Enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Le chlorhydrate de bambutérol donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 4,0 g de chlorhydrate de bambutérol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,2 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge. Ajoutez 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 mg de chlorhydrate de bambutérol dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 1,0 mg de *fumarate de formotérol dihydraté SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Mélangez 0,8 mL de cette solution et 0,4 mL de solution à examiner puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 1,3 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans 430 mL d'un mélange de 25 volumes d'*acétonitrile R1* et de 75 volumes de *méthanol R* ; mélangez cette solution avec 570 mL d'une solution tampon phosphate 0,050 M à pH 3,0 préparée comme suit : dissolvez 6,90 g de *phosphate monosodique monohydraté R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*, ajustez à pH 3,0 avec une solution d'*acide phosphorique dilué R* à 50 g/L.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 20 µL ; injectez la phase mobile comme blanc.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du bambutérol.

Temps de rétention : formotérol = environ 7 min ; bambutérol = environ 9 min. Si nécessaire, ajustez la composition de la phase mobile. Augmentez la teneur en solution tampon phosphate pour augmenter le temps de rétention.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au bambutérol et au formotérol.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,6 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus à la phase mobile.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g de chlorhydrate de bambutérol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de bambutérol.

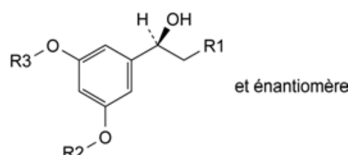
DOSAGE

Dissolvez 0,320 g de chlorhydrate de bambutérol dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 40,39 mg de $C_{18}H_{30}ClN_3O_5$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

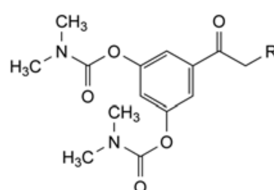


A. R1 = NH-C$(CH_3)_3$, R2 = R3 = H : (1*RS*)-1-(3,5-dihydroxyphényl)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]éthanol (terbutaline),

B. R1 = OH, R2 = R3 = CO-N$(CH_3)_2$: bis(diméthylcarbamate) de 5-[(1*RS*)-1,2-dihydroxyéthyl]-1,3-phénylène,

C. R1 = NH-C$(CH_3)_3$, R2 = H, R3 = CO-N$(CH_3)_2$: diméthylcarbamate de 3-[(1*RS*)-2-[(1,1-diméthyléthyl)-amino]-1-hydroxyéthyl]-5-hydroxyphényle,

D. R1 = H, R2 = R3 = CO-N$(CH_3)_2$: bis(diméthylcarbamate) de 5-[(1*RS*)-1-hydroxyéthyl]-1,3-phénylène,



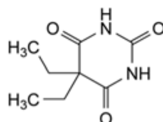
E. R = H : bis(diméthylcarbamate) de 5-acétyl-1,3-phénylène,

F. R = NH-C$(CH_3)_3$: bis(diméthylcarbamate) de 5-[[(1,1-diméthyléthyl)amino]acétyl]-1,3-phénylène.

01/2008:0170
corrigé 6.0

BARBITAL

Barbitalum



$C_8H_{12}N_2O_3$ M_r 184,2
[57-44-3]

DÉFINITION

Le barbital contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 5,5-diéthylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, peu solubles dans l'eau, solubles dans l'eau bouillante et dans l'alcool. Le barbital donne des composés solubles dans l'eau avec les hydroxydes, les carbonates alcalins et l'ammoniaque.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Déterminez le point de fusion (*2.2.14*) du barbital. Mélangez en proportions égales de la substance à examiner et du *barbital SCR*, puis déterminez le point de fusion du mélange. La différence entre les 2 points de fusion observés vers 190 °C n'est pas supérieure à 2 °C.

B. Examinez le barbital par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *barbital SCR*.

C. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

   Solution à examiner. Dissolvez 75 mg de barbital dans de l'*alcool R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

   Solution témoin. Dissolvez 75 mg de *barbital SCR* dans de l'*alcool R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

   Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Mélangez 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, 15 volumes d'*alcool R* et 80 volumes de *chloroforme R*. Utilisez la couche inférieure comme phase mobile. Développez sur un parcours de 18 cm. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Le barbital donne la réaction des barbituriques non substitués à l'azote (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de barbital dans un mélange de 4 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 6 mL d'*eau R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. Chauffez à ébullition pendant 2 min 1,0 g de barbital avec 50 mL d'*eau R*, puis laissez refroidir et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,15 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est colorée en jaune orangé. Le virage de l'indicateur au jaune franc ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de barbital dans de l'*alcool R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*alcool R*.

Déposez séparément sur la plaque 20 µL de chaque solution. Mélangez 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, 15 volumes d'*alcool R* et 80 volumes de *chloroforme R*. Utilisez la couche inférieure comme phase mobile. Développez sur un parcours de 15 cm. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. Pulvérisez du *réactif à la diphénylcarbazone-mercurique R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R* préparée extemporanément et diluée 5 fois avec de l'*alcool exempt d'aldéhyde R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 5 min et examinez immédiatement. Si, en lumière ultraviolette et après pulvérisation, il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de barbital, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de barbital, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 85,0 mg de barbital dans 5 mL de *pyridine R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution de thymolphtaléine R* et 10 mL de *solution de nitrate d'argent dans la pyridine R*. Titrez par la *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à coloration bleu franc. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 9,21 mg de $C_8H_{12}N_2O_3$.

01/2008:0010

BARYUM (SULFATE DE)

Barii sulfas

$BaSO_4$ M_r 233,4
[7727-43-7]

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, fine, exempte de particules granuleuses.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques. Le sulfate de baryum est très peu soluble dans les acides et les solutions d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Chauffez à ébullition pendant 5 min une suspension de 0,2 g de sulfate de baryum dans 5 mL d'une solution de *carbonate de sodium R* à 500 g/L. Ajoutez 10 mL d'*eau R* et filtrez. Acidifiez une partie du filtrat avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*. La solution donne les réactions des sulfates (*2.3.1*).

B. Prélevez le résidu obtenu au cours de l'essai précédent, lavez 3 fois avec un peu d'*eau R*, ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et filtrez. Au filtrat, ajoutez 0,3 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Il se forme un précipité blanc, insoluble dans la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

ESSAI

Solution S. A 20,0 g de sulfate de baryum, ajoutez 40 mL d'*eau distillée R* et 60 mL d'*acide acétique dilué R*. Chauffez à ébullition pendant 5 min. Filtrez et complétez le filtrat refroidi à 100 mL avec de l'*eau distillée R*.

Acidité ou alcalinité. Chauffez au bain-marie pendant 5 min 5,0 g de sulfate de baryum et 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* puis filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,05 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances solubles dans l'acide : au maximum 0,3 pour cent.

Evaporez 25 mL de solution S au bain-marie à siccité et desséchez à 100-105 °C jusqu'à masse constante. La masse du résidu est au maximum de 15 mg.

Composés soufrés oxydables. Agitez 1,0 g de sulfate de baryum avec 5 mL d'*eau R* pendant 30 s puis filtrez. Au filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution d'amidon R*. Dissolvez 0,1 g d'*iodure de potassium R*, puis ajoutez 1,0 mL d'une solution récemment préparée d'*iodate de potassium R* à 3,6 mg/L, 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et agitez énergiquement. La solution est plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée simultanément dans les mêmes conditions sans iodate de potassium.

Sels de baryum solubles : au maximum 10 ppm.

A 2,5 mL d'une solution à 0,2 mg/L de *nitrate de baryum R* dans un mélange de 30 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 70 volumes d'*eau R*, ajoutez 10 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Agitez et laissez reposer pendant 5 min. A 1 mL de cette solution, ajoutez 10 mL de solution S. Préparez le témoin dans les mêmes conditions en utilisant 10 mL de *solution à 2 ppm de baryum (Ba) R* au lieu de la solution S.

Après 10 min, si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle du témoin.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

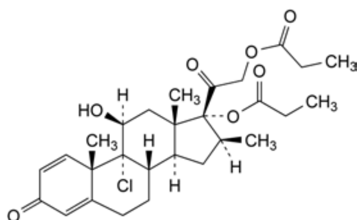
Prélevez 10 mL de la solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la calcination : au maximum 2,0 pour cent, déterminé à 600 ± 50 °C sur 1,0 g de sulfate de baryum.

01/2009:0654
corrigé 7.0

BÉCLOMÉTASONE (DIPROPIONATE DE) ANHYDRE

Beclometasoni dipropionas anhydricus



$C_{28}H_{37}ClO_7$ M_r 521,0
[5534-09-8]

DÉFINITION

Dipropanoate de 9-chloro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-17,21-diyle.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *dipropionate de béclométasone anhydre SCR*.

B. Effectuez une combustion dans l'oxygène (*2.5.10*) sur 25 mg de substance à examiner, en utilisant comme solution absorbante un mélange de 1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et de 20 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

C. Perte à la dessiccation (voir Essai).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 108 à + 115 (substance desséchée).

Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : phase mobile A, phase mobile B (45:55 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans 28 mL de phase mobile B et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *dipropionate de béclométasone pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté D) dans 3 mL de phase mobile B et complétez à 5 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *dipropionate de béclométasone pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, L et M) dans 3 mL de phase mobile B et complétez à 5 mL avec la phase mobile A. Utilisez 1 mL de cette solution pour dissoudre le contenu d'un flacon d'*impuretés F et N de dipropionate de béclométasone SCR*.

Solution témoin (d). Dissolvez 50,0 mg de *dipropionate de béclométasone anhydre SCR* dans 28 mL de phase mobile B et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques et greffage difonctionnel,
- *température* : 50 °C.

Phase mobile :
- *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 2,72 g/L ajustée à pH 2,35 avec de l'*acide phosphorique R*,
- *phase mobile B* : *tétrahydrofurane R*, *acétonitrile R*, *méthanol R* (5:23:25 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4	40	60
4 - 12	40 → 45	60 → 55
12 - 59	45	55

Débit : 1,4 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µl de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a), (b) et (c).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *dipropionate de béclométasone pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, F, L, M et N ; utilisez le chromatogramme

fourni avec le *dipropionate de béclométasone pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté D.

Rétention relative par rapport au dipropionate de béclométasone (temps de rétention = environ 25 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,6 ; impureté D = environ 1,1 ; impureté M = environ 1,2 ; impureté L = environ 1,3 ; impureté C = environ 1,8 ; impureté N = environ 2,0 ; impureté F = environ 2,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au dipropionate de béclométasone.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté F = 1,3 ; impureté M = 2,0 ;
– *impureté L* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent) ;
– *impuretés B, F, M* : pour chaque impureté, au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *impuretés A, D, N* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *impureté C* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 15 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de substance à examiner.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

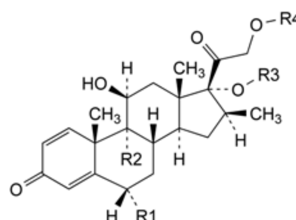
Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (d).

Calculez la teneur pour cent en $C_{28}H_{37}ClO_7$ en tenant compte de la teneur déclarée du *dipropionate de béclométasone anhydre SCR*.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, F, L, M, N.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: E, H, I, J, O, Q, R, S, U, V.*



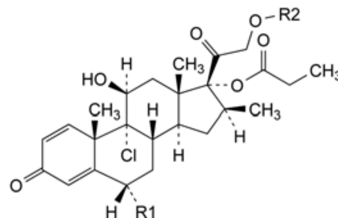
A. R1 = R3 = H, R2 = Cl, R4 = CO-C_2H_5 : propanoate de 9-chloro-11β,17-dihydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle (21-propionate de béclométasone),

B. R1 = H, R2 = Cl, R3 = CO-C_2H_5, R4 = CO-CH_3 : propanoate de 21-(acétyloxy)-9-chloro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yle (21-acétate 17-propionate de béclométasone),

C. R1 = H, R2 = Cl, R3 = CO-C_2H_5, R4 = CO-CH_2-CH_2-CH_3 : butanoate de 9-chloro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxo-17-(propanoyloxy)-prégna-1,4-dién-21-yle (21-butyrate 17-propionate de béclométasone),

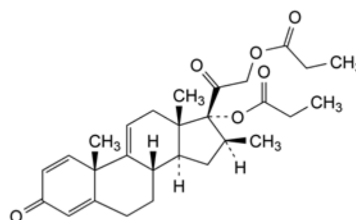
D. R1 = H, R2 = Br, R3 = R4 = CO-C_2H_5 : dipropanoate de 9-bromo-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-17,21-diyle,

F. R1 = Br, R2 = Cl, R3 = R4 = CO-C_2H_5 : dipropanoate de 6α-bromo-9-chloro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-17,21-diyle,

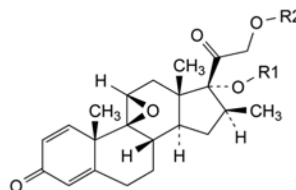


E. R1 = Cl, R2 = CO-C_2H_5 : dipropanoate de 6α,9-dichloro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-17,21-diyle,

H. R1 = R2 = H : propanoate de 9-chloro-11β,21-dihydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yle (17-propionate de béclométasone),



I. dipropanoate de 16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4,9(11)-triène-17,21-diyle,

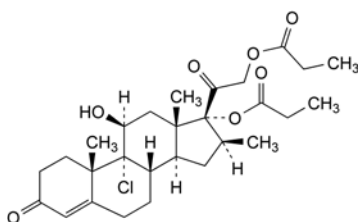


J. R1 = R2 = CO-C_2H_5 : dipropanoate de 9,11β-époxy-16β-méthyl-3,20-dioxo-9β-prégna-1,4-diène-17,21-diyle,

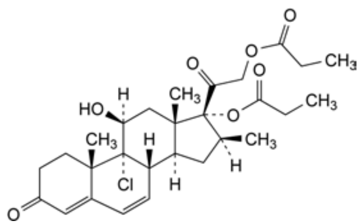
R. R1 = R2 = H : 9,11β-époxy-17,21-dihydroxy-16β-méthyl-9β-prégna-1,4-diène-3,20-dione,

U. R1 = CO-C_2H_5, R2 = H : propanoate de 9,11β-époxy-21-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxo-9β-prégna-1,4-dién-17-yle,

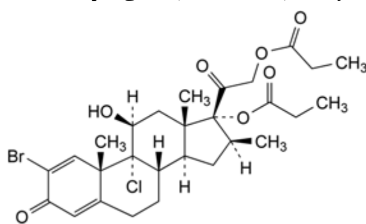
V. R1 = H, R2 = CO-C_2H_5 : propanoate de 9,11β-époxy-17-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxo-9β-prégna-1,4-dién-21-yle,



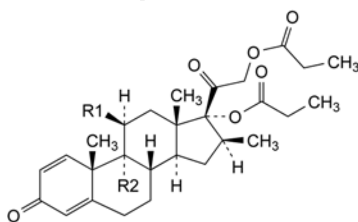
L. dipropanoate de 9-chloro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégn-4-ène-17,21-diyle,



M. dipropanoate de 9-chloro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-4,6-diène-17,21-diyle,



N. dipropanoate de 2-bromo-9-chloro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-17,21-diyle,



O. R1 = R2 = Cl : dipropanoate de 9,11β-dichloro-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-17,21-diyle,

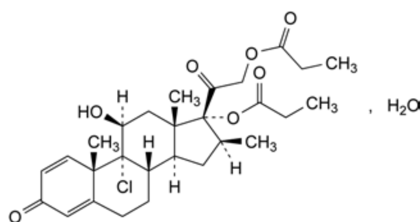
Q. R1 = R2 = H : dipropanoate de 16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-17,21-diyle,

S. R1 = O-CO-C_2H_5, R2 = Cl : tripropanoate de 9-chloro-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-11β,17,21-triyle (tripropionate de béclométasone).

01/2009:1709
corrigé 7.0

BÉCLOMÉTASONE (DIPROPIONATE DE) MONOHYDRATÉ

Beclometasoni dipropionas monohydricus



$C_{28}H_{37}ClO_7,H_2O$ M_r 539,1

DÉFINITION

Dipropanoate de 9-chloro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-17,21-diyle monohydraté.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *dipropionate de béclométasone monohydraté SCR*.

B. Effectuez une combustion dans l'oxygène (*2.5.10*) sur 25 mg de substance à examiner, en utilisant comme solution absorbante un mélange de 1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et de 20 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

C. Perte à la dessiccation (voir Essai).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 108 à + 115 (substance desséchée).

Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : phase mobile A, phase mobile B (45:55 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans 28 mL de phase mobile B et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *dipropionate de béclométasone pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté D) dans 3 mL de phase mobile B et complétez à 5 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *dipropionate de béclométasone pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés B, C et L) dans 3 mL de phase mobile B et complétez à 5 mL avec la phase mobile A. Utilisez 1 mL de cette solution pour dissoudre le contenu d'un flacon d'*impuretés F et N de dipropionate de béclométasone SCR*.

Solution témoin (d). Dissolvez 50,0 mg de *dipropionate de béclométasone anhydre SCR* dans 28 mL de phase mobile B et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques et greffage difonctionnel,
– *température* : 50 °C.

Phase mobile :
– *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 2,72 g/L ajustée à pH 2,35 avec de l'*acide phosphorique R,*
– *phase mobile B* : *tétrahydrofurane R, acétonitrile R, méthanol R* (5:23:25 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4	40	60
4 - 12	40 → 45	60 → 55
12 - 59	45	55

Débit : 1,4 mL/min.

Monographies B

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µl de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a), (b) et (c).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *dipropionate de béclométasone pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C, F et L ; utilisez le chromatogramme fourni avec le *dipropionate de béclométasone pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté D.

Rétention relative par rapport au dipropionate de béclométasone (temps de rétention = environ 25 min) : impureté B = environ 0,6 ; impureté D = environ 1,1 ; impureté L = environ 1,3 ; impureté C = environ 1,8 ; impureté F = environ 2,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au dipropionate de béclométasone.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté F par 1,3,

– *impureté B* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

– *impuretés C, F, L* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),

– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 2,8 pour cent à 3,8 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de substance à examiner.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

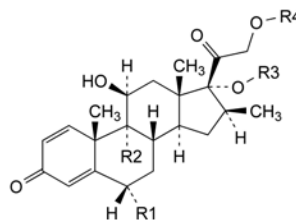
Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (d).

Calculez la teneur pour cent en $C_{28}H_{37}ClO_7$ en tenant compte de la teneur déclarée du *dipropionate de béclométasone anhydre SCR*.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, C, F, L.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, D, E, H, I, J, M, N, O, Q, R, S, U, V.*

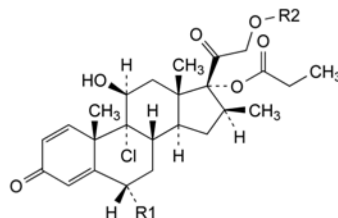


A. R1 = R3 = H, R2 = Cl, R4 = CO-C_2H_5 : propanoate de 9-chloro-11β,17-dihydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle (21-propionate de béclométasone),

D. R1 = H, R2 = Br, R3 = R4 = CO-C_2H_5 : dipropanoate de 9-bromo-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-17,21-diyle,

E. R1 = R2 = Cl, R3 = R4 = CO-C_2H_5 : dipropanoate de 6α,9-dichloro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-17,21-diyle,

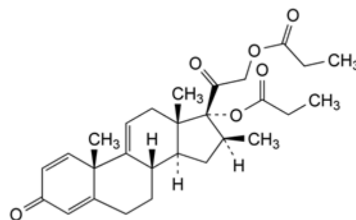
H. R1 = R4 = H, R2 = Cl, R3 = CO-C_2H_5 : propanoate de 9-chloro-11β,21-dihydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yle (17-propionate de béclométasone),



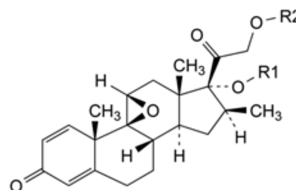
B. R1 = H, R2 = CO-CH_3 : propanoate de 21-(acétyloxy)-9-chloro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yle (21-acétate 17-propionate de béclométasone),

C. R1 = H, R2 = CO-CH_2-CH_2-CH_3 : butanoate de 9-chloro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxo-17-(propanoyloxy)-prégna-1,4-dién-21-yle (21-butyrate 17-propionate de béclométasone),

F. R1 = Br, R2 = CO-C_2H_5 : dipropanoate de 6α-bromo-9-chloro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-17,21-diyle,



I. dipropanoate de 16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4,9(11)-triène-17,21-diyle,

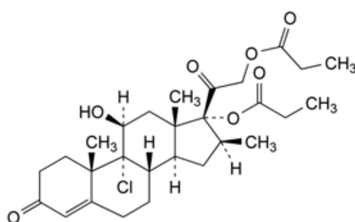


J. R1 = R2 = CO-C_2H_5 : dipropanoate de 9,11β-époxy-16β-méthyl-3,20-dioxo-9β-prégna-1,4-diène-17,21-diyle,

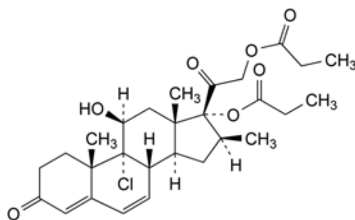
R. R1 = R2 = H : 9,11β-époxy-17,21-dihydroxy-16β-méthyl-9β-prégna-1,4-diène-3,20-dione,

U. R1 = CO-C_2H_5, R2 = H : propanoate de 9,11β-époxy-21-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxo-9β-prégna-1,4-dién-17-yle,

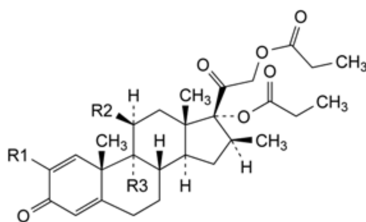
V. R1 = H, R2 = CO-C_2H_5 : propanoate de 9,11β-époxy-17-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxo-9β-prégna-1,4-dién-21-yle,



L. dipropanoate de 9-chloro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégn-4-ène-17,21-diyle,



M. dipropanoate de 9-chloro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-4,6-diène-17,21-diyle,



N. R1 = Br, R2 = OH, R3 = Cl : dipropanoate de 2-bromo-9-chloro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-17,21-diyle,

O. R1 = H, R2 = R3 = Cl : dipropanoate de 9,11β-dichloro-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-17,21-diyle,

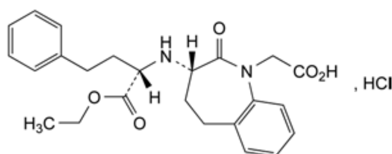
Q. R1 = R2 = R3 = H : dipropanoate de 16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-17,21-diyle,

S. R1 = H, R2 = O-CO-C_2H_5, R3 = Cl : tripropanoate de 9-chloro-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-11β,17,21-triyle (tripropionate de béclométasone).

01/2011:2388

BÉNAZÉPRIL (CHLORHYDRATE DE)

Benazeprili hydrochloridum



$C_{24}H_{29}ClN_2O_5$ M_r 461,0
[86541-74-4]

DÉFINITION

Chlorhydrate d'acide [(3*S*)-3-[[(1*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépin-1-yl]acétique.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre, très peu soluble dans l'acétate d'éthyle, pratiquement insoluble dans le cyclohexane.

Le chlorhydrate de bénazépril présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Effectuez, au choix, les identifications A, B, D ou les identifications B, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 136 à – 141 (substance desséchée).
   Dissolvez 1,000 g de chlorhydrate de bénazépril dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.
B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate de bénazépril SCR*.
   Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.
C. Pureté énantiomérique (voir Essai).
D. Le chlorhydrate de bénazépril donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de bénazépril dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *chlorhydrate de bénazépril SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *bénazépril pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés B, C, D, E, F et G) dans 1,0 mL de solution à examiner (a).

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
- *dimensions* : l = 0,30 m, Ø = 3,9 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (10 μm).

Phase mobile : ajoutez 0,2 mL d'*acide acétique glacial R* à 1000 mL d'un mélange de 360 volumes d'*eau R* et de 640 volumes de *méthanol R2*. Ajoutez 0,81 g de *bromure de tétrabutylammonium R* et agitez jusqu'à dissolution.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 25 μL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du bénazépril.

Rétention relative par rapport au bénazépril (temps de rétention = environ 6 min) : impureté E = environ 0,3 ; impureté F = environ 0,4 ; impureté C = environ 0,5 ; impureté B = environ 1,8 ; impureté D = environ 2,0 ; impureté G = environ 2,5.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *bénazépril pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C, D, E, F et G.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus au bénazépril et à l'impureté B et au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés E et F.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté E = 0,5 ; impureté F = 0,7 ;
– *impureté B* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent) ;
– *impureté C* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent) ;
– *impuretés D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (2,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon pH 6,0. Dissolvez 3,58 g de *phosphate disodique R* et 9,66 g de *phosphate monopotassique R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de bénazépril dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de bénazépril SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice AGP pour séparation des composés chiraux R* (5 μm) à particules sphériques,
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : *méthanol R2,* solution tampon pH 6,0 (20:80 *V/V*).

Débit : 0,9 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 50 μL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention du bénazépril.

Rétention relative par rapport au bénazépril (temps de rétention = environ 6 min) : impureté A = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au bénazépril.

Limite :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate de bénazépril satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sous vide à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de chlorhydrate de bénazépril.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de bénazépril.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

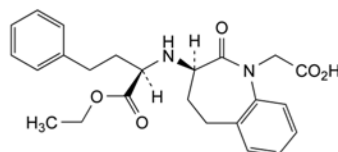
Calculez la teneur pour cent en $C_{24}H_{29}ClN_2O_5$ à partir de la teneur déclarée du *chlorhydrate de bénazépril SCR*.

CONSERVATION

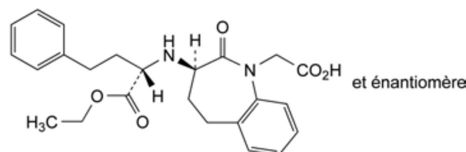
A l'abri de la lumière, en récipient étanche.

IMPURETÉS

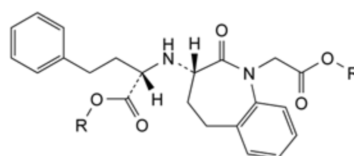
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.



A. acide [(3*R*)-3-[[(1*R*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépin-1-yl]acétique,

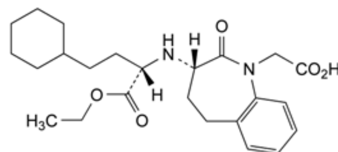


B. acide [(3*RS*)-3-[[(1*SR*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépin-1-yl]acétique,

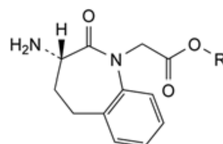


C. R = H : acide (2*S*)-2-[[(3*S*)-1-(carboxyméthyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépin-3-yl]amino]-4-phénylbutanoïque,

G. R = C_2H_5 : (2*S*)-2-[[(3*S*)-1-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépin-3-yl]amino]-4-phénylbutanoate d'éthyle,



D. acide [(3*S*)-3-[[(1*S*)-3-cyclohexyl-1-(éthoxycarbonyl)-propyl]amino]-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépin-1-yl]acétique,



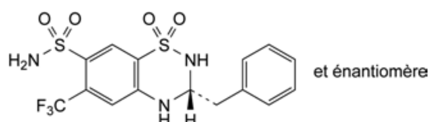
E. R = H : acide [(3*S*)-3-amino-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépin-1-yl]acétique,

F. R = $C(CH_3)_3$: [(3*S*)-3-amino-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1-benzazépin-1-yl]acétate de 1,1-diméthyléthyle.

01/2008:0370
corrigé 6.0

BENDROFLUMÉTHIAZIDE

Bendroflumethiazidum



$C_{15}H_{14}F_3N_3O_4S_2$ M_r 421,4
[73-48-3]

DÉFINITION

1,1-Dioxyde de (3*RS*)-3-benzyl-6-(trifluorométhyl)-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *bendrofluméthiazide SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Mélange de solvants. Mélangez 40 volumes de *méthanol R* et 60 volumes d'une solution d'*acide citrique R* à 2,0 g/L .

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de bendrofluméthiazide dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'*impureté A de bendrofluméthiazide SCR* et 2,5 mg d'*altizide SCR* dans le mélange de solvants puis complétez à 10 mL avec le mélange de solvants. Mélangez 1 mL de cette solution et 1 mL de solution à examiner puis complétez à 100 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 15 volumes de *tétrahydrofurane R*, 25 volumes de *méthanol R* et 60 volumes d'une solution d'*acide citrique R* à 2,0 g/L.

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 273 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du bendrofluméthiazide.

Rétention relative par rapport au bendrofluméthiazide (temps de rétention = environ 8 min) : impureté A = environ 0,2 ; altizide = environ 0,5.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 10 entre les pics dus à l'altizide et au bendrofluméthiazide.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de bendrofluméthiazide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bendrofluméthiazide.

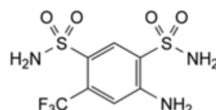
DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de bendrofluméthiazide dans 50 mL de *diméthylsulfoxyde R*. Titrez jusqu'au 2e point d'inflexion par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M* correspond à 21,07 mg de $C_{15}H_{14}F_3N_3O_4S_2$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

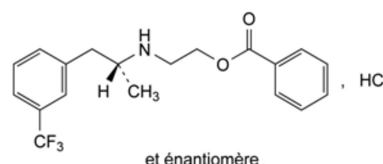


A. 4-amino-6-(trifluorométhyl)benzène-1,3-disulfonamide.

01/2008:1601
corrigé 6.0

BENFLUOREX (CHLORHYDRATE DE)

Benfluorexi hydrochloridum



$C_{19}H_{21}ClF_3NO_2$ M_r 387,8
[23642-66-2]

DÉFINITION

Chlorhydrate de benzoate de 2-[[(1*RS*)-1-méthyl-2-[3-(trifluorométhyl)phényl]éthyl]amino]éthyle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble à soluble dans l'alcool.

Le chlorhydrate de benfluorex présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pâtes de *paraffine liquide R*.
Comparaison : *chlorhydrate de benfluorex SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, chauffez séparément la substance à examiner et la substance de référence à l'étuve à 150 °C pendant 3 h et enregistrez de nouveaux spectres.

B. Le chlorhydrate de benfluorex donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 0,2 g de chlorhydrate de benfluorex dans de l'*éthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Impureté B. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 0,30 g de chlorhydrate de benfluorex dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Transvasez la solution dans une ampoule à décantation et ajoutez 10 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L. Agitez énergiquement, puis laissez reposer jusqu'à séparation des phases. Recueillez la phase organique.

Solution témoin. Dissolvez 0,30 g de *chlorhydrate de benfluorex pour conformité du système SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Transvasez la solution dans une ampoule à décantation et ajoutez 10 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L. Agitez énergiquement, puis laissez reposer jusqu'à séparation des phases. Recueillez la phase organique.

Colonne :
- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : l = 25 m, Ø = 0,32 mm,
- *phase stationnaire* : macrogol 20 000 R (épaisseur du film 0,2 µm).

Gaz vecteur : *hydrogène pour chromatographie R*.

Vitesse linéaire : 75 cm/s.

Rapport de division : 1:35.

Température :
- *colonne* : 220 °C,
- *chambre à injection et détecteur* : 250 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du benfluorex.

Rétention relative par rapport au benfluorex (temps de rétention = environ 4,5 min) : impureté B = environ 1,1.

Conformité du système :
- *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B, et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au benfluorex.

Limite :
- *impureté B* : au maximum 0,1 pour cent.

Substances apparentées, autres que l'impureté B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 60,0 mg de chlorhydrate de benfluorex dans 50 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 60,0 mg de *chlorhydrate de benfluorex pour conformité du système SCR* dans 50 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le même mélange de solvants.

Colonne :
- *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : gel de silice sur lequel ont été greffés des groupes alkylamide (5 µm),
- *température* : 60 °C.

Phase mobile : un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'une solution contenant 2,18 g/L de *phosphate monopotassique R* ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R* et 6,5 g/L de *décylsulfate de sodium R*.

Débit : 1,4 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du benfluorex.

Rétention relative par rapport au benfluorex (temps de rétention = environ 5 min) : impureté A = environ 0,9.

Conformité du système :
- *rapport signal/bruit* : au minimum 20 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
- *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5 avec H_p= hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A, et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au benfluorex, dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limites :
- *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
- *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de benfluorex.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de benfluorex.

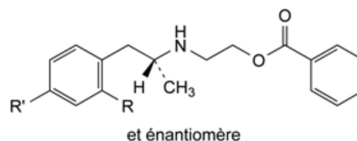
DOSAGE

Afin d'éviter un échauffement trop important du milieu réactionnel, mélangez soigneusement pendant le titrage et arrêtez le titrage immédiatement après le point de fin de titrage.

Dissolvez rapidement 0,250 g de chlorhydrate de benfluorex dans 2,0 mL d'*acide formique anhydre R* et ajoutez 50,0 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez immédiatement par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

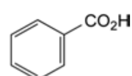
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 38,78 mg de $C_{19}H_{21}ClF_3NO_2$.

IMPURETÉS

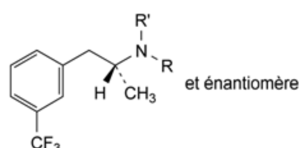


A. R = CF_3, R′ = H : benzoate de 2-[[(1*RS*)-1-méthyl-2-[2-(trifluorométhyl)phényl]éthyl]amino]éthyle,

B. R = H, R′ = CF_3 : benzoate de 2-[[(1*RS*)-1-méthyl-2-[4-(trifluorométhyl)phényl]éthyl]amino]éthyle,



C. acide benzènecarboxylique (acide benzoïque),



D. R = CH_2-CH_2-OH, R′ = H : 2-[[(1*RS*)-1-méthyl-2-[3-(trifluorométhyl)phényl]éthyl]amino]éthanol,

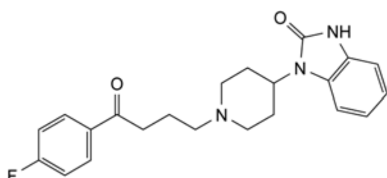
E. R = CH_2-CH_2-OH, R′ = CO-C_6H_5 : *N*-(2-hydroxyéthyl)-*N*-[(1*RS*)-1-méthyl-2-[3-(trifluorométhyl)phényl]éthyl]benzamide,

F. R = CH_2-CH_2-O-CO-C_6H_5, R′ = CO-C_6H_5 : benzoate de 2-[benzoyl[(1*RS*)-1-méthyl-2-[3-(trifluorométhyl)phényl]éthyl]amino]éthyle.

01/2008:1172
corrigé 6.0

BENPÉRIDOL

Benperidolum



$C_{22}H_{24}FN_3O_2$ M_r 381,4
[2062-84-2]

DÉFINITION

1-[1-[4-(4-Fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylformamide, soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le benpéridol présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *benpéridol SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal de *méthylisobutylcétone R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 30 mg de benpéridol dans la phase mobile, puis complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 30 mg de *benpéridol SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 30 mg de *benpéridol SCR* et 30 mg de *dropéridol SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acétone R, méthanol R* (1:9 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez environ 10 mg de benpéridol dans 5 mL d'*éthanol anhydre R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution de dinitrobenzène R* et 0,5 mL de *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium 2 M R*. Il apparaît une coloration violette qui vire au rouge-brun après 20 min.

D. Mélangez environ 5 mg de benpéridol et 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R*, puis calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu sensiblement blanc (généralement en moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R*, 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. A un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*, ajoutez 1,0 mL du filtrat. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution à celle d'une solution à blanc préparée de la même manière. La solution à examiner est jaune et la solution à blanc est rouge.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de benpéridol dans du *diméthylformamide R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *benpéridol SCR* et 2,5 mg de *dropéridol SCR* dans du *diméthylformamide R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *diméthylformamide R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *diméthylformamide R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 10 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	100 → 60	0 → 40
15 - 20	60	40
20 - 25	100	0

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 275 nm.

Equilibrage : avec de l'*acétonitrile R* pendant au moins 30 min, puis avec la phase mobile à la composition initiale pendant au moins 5 min.

Injection : 10 µL ; injectez du *diméthylformamide R* comme blanc.

Temps de rétention : benpéridol = environ 6,5 min ; dropéridol = environ 7 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au benpéridol et au dropéridol ; si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile de la phase mobile ou ajustez la programmation du gradient linéaire.

Limites :
– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte d'un pic dû au blanc.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de benpéridol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de benpéridol dans un creuset de platine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de benpéridol dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R* puis titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

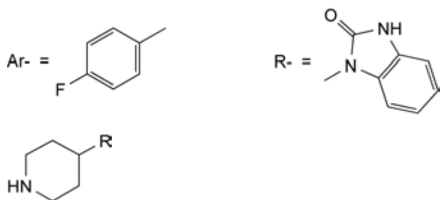
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 38,14 mg de $C_{22}H_{24}FN_3O_2$.

CONSERVATION

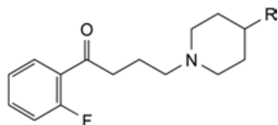
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

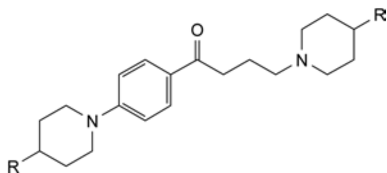
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



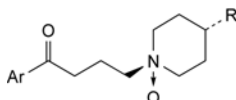
A. 1-(pipéridin-4-yl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one,



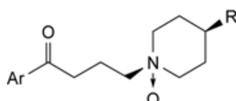
B. 1-[1-[4-(2-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one,



C. 1-[1-[4-oxo-4-[4-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)pipéridin-1-yl]phényl]butyl]pipéridin-4-yl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one,



D. *cis*-1-[1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yl 1-oxyde]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one,

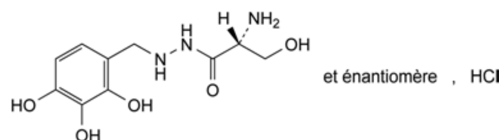


E. *trans*-1-[1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yl 1-oxyde]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one.

04/2009:1173

BENSÉRAZIDE (CHLORHYDRATE DE)

Benserazidi hydrochloridum



$C_{10}H_{16}ClN_3O_5$ M_r 293,7
[14919-77-8]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (2*RS*)-2-amino-3-hydroxy-2′-(2,3,4-trihydroxybenzyl)propanohydrazide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou blanc-jaune ou blanc orangé.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans l'acétone.

Le chlorhydrate de bensérazide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de bensérazide SCR*.
Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R* chaud, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. La solution S (voir Essai) donne la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de bensérazide dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,0 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Toutes les solutions doivent être injectées immédiatement ou conservées à 4 °C.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate de bensérazide dans du *méthanol R2* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de bensérazide SCR*, 5,0 mg d'*impureté C de bensérazide SCR* et 5,0 mg de *chlorhydrate de bensérazide SCR* dans du *méthanol R2* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R2*.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de la solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R2*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *bensérazide pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B et C) dans du *méthanol R2* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 2,2 g d'*heptanesulfonate de sodium monohydraté R* et 6,8 g de *phosphate monopotassique R* dans 900 mL d'*eau R*, ajoutez 50 mL de *méthanol R2* et ajustez à pH 3,5 avec de l'*acide phosphorique R* ;
– *phase mobile B* : dissolvez 2,2 g d'*heptanesulfonate de sodium monohydraté R* et 6,8 g de *phosphate monopotassique R* dans 500 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 3,5 avec de l'*acide phosphorique R* et ajoutez 500 mL de *méthanol R2* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	100 → 0	0 → 100
15 - 25	0	100

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 5 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *bensérazide pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C. Un dédoublement du pic de l'impureté C, lié à la séparation des isomères *E* et *Z*, peut être observé.

Rétention relative par rapport au bensérazide (temps de rétention = environ 9 min) : impureté A = environ 0,6 ; impureté C = environ 1,2 ; impureté B = environ 1,5.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au bensérazide et à l'impureté C. Si le chromatogramme présente 2 pics pour l'impureté C, utilisez le 1er.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté B par 0,7,
– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic dû au bensérazide dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic correspondant ou de la paire de pics, dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû au bensérazide dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 2 fois la surface du pic dû au bensérazide dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû au bensérazide dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate de bensérazide satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de chlorhydrate de bensérazide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de bensérazide.

DOSAGE

Afin d'éviter un échauffement trop important du milieu réactionnel, mélangez soigneusement pendant le titrage et arrêtez le titrage immédiatement après le point de fin de titrage.

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de bensérazide dans 5 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 70 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez immédiatement par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

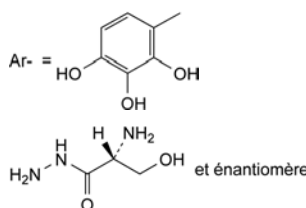
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 29,37 mg de $C_{10}H_{16}ClN_3O_5$.

CONSERVATION

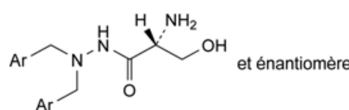
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

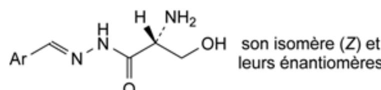
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. (2*RS*)-2-amino-3-hydroxypropanohydrazide,



B. (2*RS*)-2-amino-3-hydroxy-2′,2′-bis(2,3,4-trihydroxybenzyl)propanohydrazide,



C. (2*RS*)-2-amino-3-hydroxy-2′-[(1*EZ*)-(2,3,4-trihydroxybenzylidène)]propanohydrazide.

04/2009:0467

BENTONITE

Bentonitum

DÉFINITION

Argile naturelle contenant une forte proportion de montmorillonite, silicate d'aluminium hydraté d'origine naturelle, dans lequel certains atomes d'aluminium et de silicium peuvent être remplacés par d'autres atomes tels que le magnésium et le fer.

CARACTÈRES

Aspect : poudre très fine, homogène, blanc-gris, plus ou moins teintée de jaune ou de rose.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans les solutions aqueuses.

En présence d'une petite quantité d'eau, la bentonite gonfle et se transforme en masse malléable.

IDENTIFICATION

A. Dans un creuset métallique, chauffez jusqu'à fusion un mélange de 0,5 g de bentonite, de 1 g de *nitrate de potassium R* et de 3 g de *carbonate de sodium R*. Laissez refroidir. Reprenez le résidu par 20 mL d'*eau R* bouillante, mélangez, puis filtrez. Lavez le résidu insoluble avec 50 mL d'*eau R*, reprenez-le ensuite par 1 mL d'*acide chlorhydrique R* et 5 mL d'*eau R*, puis filtrez. Au filtrat, ajoutez 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et filtrez. A ce dernier filtrat, ajoutez 3 mL de *solution de chlorure d'ammonium R*. Il se forme un précipité blanc gélatineux.

B. Dans une éprouvette graduée de 100 mL, d'un diamètre d'environ 30 mm, versez 100 mL d'une solution de *laurilsulfate de sodium R* à 10 g/L. Divisez 2,0 g de bentonite en 20 parties et versez-en une toutes les 2 min dans le liquide de l'éprouvette en laissant sédimenter la substance entre chaque addition. Laissez reposer pendant 2 h. Le volume apparent du sédiment est au minimum de 22 mL.

C. 0,25 g de bentonite donne la réaction des silicates (*2.3.1*).

ESSAI

Alcalinité. Agitez 2 g de bentonite avec 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 5 min. A 5 mL de cette suspension, ajoutez 0,1 mL de *solution de thymolphtaléine R*. Le liquide présente une coloration bleuâtre. Ajoutez 0,1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Le liquide se décolore au cours des 5 min qui suivent.

Particules grossières : au maximum 0,5 pour cent.

Mélangez 20 g de bentonite et 1000 mL d'*eau R* pendant 15 min, à l'aide d'un mélangeur dont la vitesse peut atteindre au minimum 5000 tr/min. Transvasez la suspension sur un tamis humide (75) desséché au préalable à 100-105 °C et taré. Lavez avec 3 fois 500 mL d'*eau R* en veillant à ce que tout agglomérat soit dispersé. Desséchez le tamis à 100-105 °C et pesez. La masse des particules restées sur le tamis est au maximum de 0,1 g.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

Chauffez à ébullition pendant 5 min un mélange de 5,0 g de bentonite, de 7,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 27,5 mL d'*eau R*. Centrifugez et filtrez le surnageant. Lavez le résidu de centrifugation à l'*eau R* et filtrez. Réunissez les filtrats et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. A 5 mL de cette solution, ajoutez 5 mL d'*eau R*, 10 mL d'*acide chlorhydrique R* et 25 mL de *méthylisobutylcétone R*. Agitez pendant 2 min, puis séparez les phases. Evaporez la phase aqueuse à siccité au bain-marie. Dissolvez le résidu dans 1 mL d'*acide acétique R* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*, puis filtrez. 12 mL du filtrat satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 15 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de bentonite.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour la bentonite utilisée comme viscosifiant ou agent de suspension.

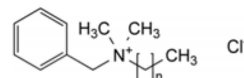
Volume de sédimentation. Mélangez 6,0 g de bentonite et 200 mL d'*eau R* pendant 20 min à l'aide d'un mélangeur dont la vitesse peut atteindre 10 000 tr/min. Transvasez 100 mL de cette suspension dans une éprouvette graduée. Laissez reposer pendant 24 h. Le volume du surnageant limpide est au maximum de 2 mL.

Pouvoir de gonflement dans l'eau : voir Identification B.

04/2009:0372
corrigé 7.0

BENZALKONIUM (CHLORURE DE)

Benzalkonii chloridum



[8001-54-5]

DÉFINITION

Mélange de chlorures d'alkylbenzyldiméthylammonium dont la partie alkyle est principalement constituée de chaînes C_{12}, C_{14} et C_{16}.

Teneur : 95,0 pour cent à 104,0 pour cent de chlorures d'alkylbenzyldiméthylammonium (substance anhydre), calculé en tenant compte de la masse moléculaire relative moyenne (voir Essai).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune ou masses gélatineuses blanc-jaune, hygroscopiques. Le chlorure de benzalkonium donne par chauffage une masse fondue limpide.

Solubilité : très soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. En solution aqueuse, le chlorure de benzalkonium forme une mousse abondante par agitation.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 80 mg de chlorure de benzalkonium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximums d'absorption : à 257 nm, 263 nm et 269 nm.

Epaulement : à environ 250 nm.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de masse moléculaire relative moyenne et proportion des composants alkyle.

Résultats : les pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention aux pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. A 2 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,1 mL d'*acide acétique glacial R*, puis, goutte à goutte, 1 mL de *solution de tétraphénylborate de sodium R*. Il se forme un précipité blanc. Filtrez et dissolvez le précipité dans un mélange de 1 mL d'*acétone R* et de 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* en chauffant à une température ne dépassant pas 70 °C. A la solution chaude, ajoutez de l'*eau R*, goutte à goutte, jusqu'à apparition d'une légère opalescence. Chauffez doucement jusqu'à limpidité et laissez refroidir. Il se forme des cristaux blancs. Filtrez, lavez 3 fois avec 10 mL d'*eau R* et séchez sous vide, sur du *pentoxyde de diphosphore R* ou sur du *gel de silice anhydre R*, à une température ne dépassant pas 50 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) des cristaux est de 127 °C à 133 °C.

D. A 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromophénol R1* et 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Agitez. La phase au chlorure de méthylène est incolore. Ajoutez 0,1 mL de solution S et agitez. La phase au chlorure de méthylène se colore en bleu.

E. A 2 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*acide nitrique dilué R*. Il se forme un précipité blanc qui se dissout par addition de 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de chlorure de benzalkonium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 50 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de pourpre de bromocrésol R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Masse moléculaire relative moyenne et proportion des composants alkyle. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,400 g de chlorure de benzalkonium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 40 mg de *chlorure de benzalkonium pour conformité du système SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm) .

Phase mobile : mélangez 45 volumes d'*acétonitrile R* et 55 volumes d'une solution d'*acétate de sodium R* à 13,6 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 μL.

Identification des homologues : utilisez le chromatogramme fourni avec le *chlorure de benzalkonium pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin pour identifier les pics dus aux homologues C_{12}, C_{14} et C_{16}.

Rétention relative par rapport à l'homologue C_{12} (temps de rétention = environ 6 min) : homologue C_{14} = environ 1,1 ; homologue C_{16} = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux homologues C_{12} et C_{14}.

Calculez la masse moléculaire relative moyenne du chlorure de benzalkonium en additionnant les valeurs calculées pour chaque homologue, à l'aide de l'expression suivante :

$$W\left(\frac{A}{B}\right)$$

A = surface du pic dû à l'homologue considéré dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

B = somme de la surface des pics dus à tous les homologues dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

W = masse moléculaire relative de l'homologue considéré : respectivement 340, 368 et 396 pour les homologues C_{12}, C_{14} et C_{16}.

Calculez la proportion de chacun des homologues, en pourcentage, à l'aide de l'expression suivante :

$$100\left(\frac{C}{D}\right)$$

C = produit de la masse moléculaire relative de l'homologue considéré par la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

D = somme des valeurs C obtenues pour tous les homologues quantifiés.

Limites :

– *homologue C_{12}* : au minimum 40 pour cent,

– *homologue C_{14}* : au minimum 20 pour cent,

– *somme des homologues C_{12} et C_{14}* : au minimum 70 pour cent.

Impuretés A, B et C. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g de chlorure de benzalkonium dans du *méthanol R1* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg d'*alcool benzylique SCR* (impureté A) dans du *méthanol R1* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 75,0 mg de *benzaldéhyde SCR* (impureté B) dans du *méthanol R1* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R1*.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R1*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm),

– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 1,09 g d'*hexanesulfonate de sodium R* et 6,9 g de *phosphate monosodique monohydraté R* dans de l'*eau R* ; ajustez à pH 3,5 avec de l'*acide phosphorique concentré R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant ;

– *phase mobile B* : *méthanol R1* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	80	20
10 - 14	80 → 50	20 → 50
14 - 35	50	50
35 - 36	50 → 20	50 → 80
36 - 55	20	80

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm pour les impuretés A et C, et à 257 nm pour l'impureté B.

Injection : 20 μL.

Rétention relative par rapport à l'impureté A (temps de rétention = environ 10 min) : impureté B = environ 1,3 ; impureté C = environ 2,4.

Conformité du système : à 210 nm :

– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),

– *facteur de symétrie* : au minimum 0,6 pour le pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 1,3,
– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Amines et sels d'amines. Dissolvez en chauffant 5,0 g de chlorure de benzalkonium dans 20 mL d'un mélange de 3 volumes d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 97 volumes de *méthanol R*. Ajoutez 100 mL de *2-propanol R*. Faites passer lentement un courant d'*azote R* dans la solution. Titrez en ajoutant progressivement jusqu'à 12,0 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* et tracez la courbe du titrage potentiométrique (*2.2.20*). Si la courbe de titrage présente 2 points d'inflexion, le volume de solution titrante ajouté entre ces 2 points n'est pas supérieur à 5,0 mL. Si la courbe de titrage ne présente pas de point d'inflexion, le chlorure de benzalkonium ne satisfait pas à l'essai. Si la courbe de titrage ne présente qu'un seul point d'inflexion, répétez l'essai en ajoutant 3,0 mL d'une solution de *diméthyldécylamine R* à 25,0 g/L dans du *2-propanol R* avant d'effectuer le titrage. Si la courbe de ce titrage, après addition de 12,0 mL de solution titrante, ne présente qu'un seul point d'inflexion, le chlorure de benzalkonium ne satisfait pas à l'essai.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 10 pour cent, déterminé sur 0,300 g de chlorure de benzalkonium.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorure de benzalkonium.

DOSAGE

Dissolvez 2,00 g de chlorure de benzalkonium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Dans une ampoule à décantation, introduisez 25,0 mL de solution, ajoutez 25 mL de *chlorure de méthylène R*, 10 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et 10,0 mL d'une solution récemment préparée d'*iodure de potassium R* à 50 g/L. Agitez énergiquement. Laissez reposer et jetez la phase au chlorure de méthylène. Agitez avec 3 fois 10 mL de *chlorure de méthylène R* et jetez les phases au chlorure de méthylène. A la phase aqueuse, ajoutez 40 mL d'*acide chlorhydrique R*. Laissez refroidir et titrez par l'*iodate de potassium 0,05 M* jusqu'à disparition presque totale de la coloration brun foncé. Ajoutez 5 mL de *chlorure de méthylène R* et poursuivez le titrage en agitant énergiquement jusqu'à ce que la coloration de la phase au chlorure de méthylène ne change plus. Effectuez un titrage à blanc sur un mélange de 10,0 mL de la solution d'*iodure de potassium R* à 50 g/L récemment préparée, de 20 mL d'*eau R* et de 40 mL d'*acide chlorhydrique R*.

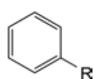
1 mL d'*iodate de potassium 0,05 M* correspond à $\frac{x}{10}$ mg de chlorure de benzalkonium, x étant la masse moléculaire relative moyenne du chlorure de benzalkonium.

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C.*



A. R = CH_2OH : alcool benzylique,

B. R = CHO : benzaldéhyde,

C. R = CH_2Cl : (chlorométhyl)benzène.

04/2009:0371
corrigé 7.0

BENZALKONIUM (CHLORURE DE), SOLUTION DE

Benzalkonii chloridi solutio

DÉFINITION

Solution aqueuse d'un mélange de chlorures d'alkylbenzyldiméthylammonium dont la partie alkyle est principalement constituée de chaînes C_{12}, C_{14} et C_{16}.

Teneur : 475 g/L à 525 g/L de chlorures d'alkylbenzyldiméthylammonium, calculé en tenant compte de la masse moléculaire relative moyenne (voir Essai). La solution peut contenir de l'éthanol à 96 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide incolore ou légèrement jaunâtre.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'éthanol à 96 pour cent.

La solution de chlorure de benzalkonium forme une mousse abondante par agitation.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Prélevez 0,3 mL de solution de chlorure de benzalkonium et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximums d'absorption : à 257 nm, 263 nm et 269 nm.

Epaulement : à environ 250 nm.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de masse moléculaire relative moyenne et proportion des composants alkyle.

Résultats : les pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention aux pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. A 0,05 mL de solution de chlorure de benzalkonium, ajoutez 2 mL d'*eau R*, 0,1 mL d'*acide acétique glacial R*, puis, goutte à goutte, 1 mL de *solution de tétraphénylborate de sodium R*. Il se forme un précipité blanc. Filtrez. Dissolvez le précipité dans un mélange de 1 mL d'*acétone R* et de 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* en chauffant à une température ne dépassant pas 70 °C. A la solution chaude, ajoutez goutte à goutte de l'*eau R* jusqu'à apparition d'une légère opalescence. Chauffez doucement jusqu'à limpidité et laissez refroidir. Il se forme des cristaux blancs. Filtrez, lavez avec 3 fois 10 mL d'*eau R* et séchez sous vide sur du *pentoxyde de diphosphore R* ou du *gel de silice anhydre R*, à une température ne dépassant pas 50 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) des cristaux est de 127 °C à 133 °C.

D. A 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromophénol R1* et 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Agitez. La phase au chlorure de méthylène est incolore. Ajoutez 0,05 mL de solution de chlorure de benzalkonium et agitez. La phase au chlorure de méthylène se colore en bleu.

E. A 0,05 mL de solution de chlorure de benzalkonium, ajoutez 1 mL d'*acide nitrique dilué R*. Il se forme un précipité blanc qui se dissout par addition de 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Prélevez 2,0 g de solution de chlorure de benzalkonium et complétez à 100 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 50 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de pourpre de bromocrésol R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Masse moléculaire relative moyenne et proportion des composants alkyle. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Déterminez la masse volumique (*2.2.5*) de la solution de chlorure de benzalkonium. Prélevez une quantité de solution de chlorure de benzalkonium équivalant à environ 0,400 g de chlorure de benzalkonium et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 40 mg de *chlorure de benzalkonium pour conformité du système SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 45 volumes d'*acétonitrile R* et 55 volumes d'une solution d'*acétate de sodium R* à 13,6 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des homologues : utilisez le chromatogramme fourni avec le *chlorure de benzalkonium pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin pour identifier les pics dus aux homologues C_{12}, C_{14} et $_{16}$.

Rétention relative par rapport à l'homologue C_{12} (temps de rétention = environ 6 min) : homologue C_{14} = environ 1,1 ; homologue C_{16} = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux homologues C_{12} et C_{14}.

Calculez la masse moléculaire relative moyenne de la solution de chlorure de benzalkonium en additionnant les valeurs calculées pour chaque homologue, à l'aide de l'expression suivante :

$$W\left(\frac{A}{B}\right)$$

A = surface du pic dû à l'homologue considéré dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

B = somme de la surface des pics dus à tous les homologues dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

W = masse moléculaire relative de l'homologue considéré : respectivement 340, 368 et 396 pour les homologues C_{12}, C_{14} et C_{16}.

Calculez la proportion de chacun des homologues, en pourcentage, à l'aide de l'expression suivante :

$$100\left(\frac{C}{D}\right)$$

C = produit de la masse moléculaire relative de l'homologue considéré par la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

D = somme des valeurs *C* obtenues pour tous les homologues quantifiés.

Limites :

- *homologue C_{12}* : au minimum 40 pour cent,
- *homologue C_{14}* : au minimum 20 pour cent,
- *somme des homologues C_{12} et C_{14}* : au minimum 70 pour cent.

Impuretés A, B et C. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Déterminez la masse volumique (*2.2.5*) de la solution de chlorure de benzalkonium. Préparez une quantité de solution de chlorure de benzalkonium équivalant à 2,5 g de chlorure de benzalkonium et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R1*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg d'*alcool benzylique SCR* (impureté A) dans du *méthanol R1* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 75,0 mg de *benzaldéhyde SCR* (impureté B) dans du *méthanol R1* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R1*.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R1*.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 30 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : dissolvez 1,09 g d'*hexanesulfonate de sodium R* et 6,9 g de *phosphate monosodique monohydraté R* dans de l'*eau R* ; ajustez à pH 3,5 avec de l'*acide phosphorique concentré R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant ;
- *phase mobile B* : *méthanol R1* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	80	20
10 - 14	80 → 50	20 → 50
14 - 35	50	50
35 - 36	50 → 20	50 → 80
36 - 55	20	80

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm pour les impuretés A et C, et à 257 nm pour l'impureté B.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport à l'impureté A (temps de rétention = environ 10 min) : impureté B = environ 1,3 ; impureté C = environ 2,4.

Conformité du système : à 210 nm :

- *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
- *facteur de symétrie* : au minimum 0,6 pour le pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limites :

- *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 1,3,

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Amines et sels d'amines. Mélangez en chauffant 10,0 g de solution de chlorure de benzalkonium et 20 mL d'un mélange de 3 volumes d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 97 volumes de *méthanol R*. Ajoutez 100 mL de *2-propanol R*. Faites passer lentement un courant d'*azote R* dans la solution. Titrez en ajoutant progressivement jusqu'à 12,0 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Si la courbe présente 2 points d'inflexion, le volume de solution titrante ajouté entre ces 2 points n'est pas supérieur à 5,0 mL. Si la courbe ne présente pas de point d'inflexion, la solution de chlorure de benzalkonium ne satisfait pas à l'essai. Si la courbe présente un seul point d'inflexion, répétez l'essai en ajoutant 3,0 mL d'une solution de *diméthyldécylamine R* à 25,0 g/L dans du *2-propanol R* avant d'effectuer le titrage. Si la courbe de ce titrage, après addition de 12,0 mL de solution titrante, présente un seul point d'inflexion, la solution de chlorure de benzalkonium ne satisfait pas à l'essai.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de solution de chlorure de benzalkonium.

DOSAGE

Déterminez la masse volumique (*2.2.5*) de la solution de chlorure de benzalkonium. Prélevez-en 4,00 g et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Dans une ampoule à décantation, introduisez 25,0 mL de cette solution, puis ajoutez 25 mL de *chlorure de méthylène R*, 10 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et 10,0 mL d'une solution récemment préparée d'*iodure de potassium R* à 50 g/L. Agitez énergiquement. Laissez reposer et jetez la phase au chlorure de méthylène. Agitez avec 3 fois 10 mL de *chlorure de méthylène R* et jetez les phases au chlorure de méthylène. A la phase aqueuse, ajoutez 40 mL d'*acide chlorhydrique R*. Laissez refroidir et titrez par l'*iodate de potassium 0,05 M* jusqu'à disparition presque totale de la coloration brun foncé. Ajoutez 5 mL de *chlorure de méthylène R* et poursuivez le titrage en agitant énergiquement jusqu'à ce que la coloration de la phase au chlorure de méthylène ne change plus. Effectuez un titrage à blanc sur un mélange de 10,0 mL de la solution d'*iodure de potassium R* à 50 g/L récemment préparée, de 20 mL d'*eau R* et de 40 mL d'*acide chlorhydrique R*.

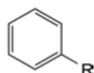
1 mL d'*iodate de potassium 0,05 M* correspond à $\frac{x}{10}$ mg de chlorure de benzalkonium, x étant la masse moléculaire relative moyenne du chlorure de benzalkonium.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la teneur éventuelle en éthanol à 96 pour cent.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. R = CH_2OH : alcool benzylique,

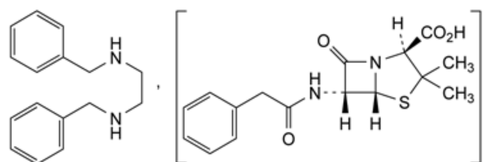
B. R = CHO : benzaldéhyde,

C. R = CH_2Cl : (chlorométhyl)benzène.

01/2008:0373
corrigé 6.0

BENZATHINE BENZYLPÉNICILLINE

Benzylpenicillinum benzathinum



$C_{48}H_{56}N_6O_8S_2$ M_r 909
[1538-09-6]

DÉFINITION

Acide bis[(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[(phénylacétyl)-amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate] de *N,N'*-dibenzyléthane-1,2-diamine.

Substance élaborée par certaines souches de *Penicillium notatum* ou par d'autres organismes apparentés, ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur :
– *benzathine benzylpénicilline* : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre),
– *N,N'-dibenzyléthylènediamine* (benzathine $C_{16}H_{20}N_2$; M_r 240,3) : 24,0 pour cent à 27,0 pour cent (substance anhydre).

La benzathine benzylpénicilline contient une quantité variable d'eau. Des agents de dispersion ou de mise en suspension peuvent être ajoutés.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylformamide et dans le formamide, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *benzathine benzylpénicilline SCR.*

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de benzathine benzylpénicilline dans 5 mL de *méthanol R*.
Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *benzathine benzylpénicilline SCR* dans 5 mL de *méthanol R*.
Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R.*
Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*acétone R* et 70 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 154 g/L préalablement ajustée à pH 7,0 avec de l'*ammoniaque R*.
Dépôt : 1 μL.
Développement : sur un parcours de 15 cm.
Séchage : à l'air.
Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.
Conformité du système : solution témoin :
– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.
Résultats : les 2 taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position, leur coloration et leurs dimensions aux 2 taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dans un tube à essai d'une longueur de 150 mm et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez environ 2 mg de benzathine benzylpénicilline. Humectez avec 0,05 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R*. Mélangez le contenu du tube en tournant ; la solution est pratiquement incolore. Immergez le tube au bain-marie pendant 1 min ; il se développe une coloration brun-rouge.

D. Agitez 0,1 g de benzathine benzylpénicilline avec 2 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* pendant 2 min, puis avec 2 fois 3 mL d'*éther R*. Réunissez les phases éthérées et évaporez-les à siccité. Dissolvez le résidu dans 1 mL d'*éthanol à 50 pour cent V/V R*. Ajoutez 5 mL de *solution d'acide picrique R*, chauffez à 90 °C pendant 5 min et laissez refroidir lentement. Séparez les cristaux et faites cristalliser dans de l'*éthanol à 25 pour cent V/V R* contenant 10 g/L d'*acide picrique R*. Le point de fusion (*2.2.14*) des cristaux est d'environ 214 °C.

ESSAI

Acidité ou alcalinité. A 0,50 g de benzathine benzylpénicilline, ajoutez 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et agitez pendant 5 min. Filtrez sur un filtre de verre fritté (*2.1.2*). A 20 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1* ; la solution est verte ou jaune. Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément, soumettez aux ultrasons (pendant environ 2 min) pour dissoudre les échantillons. Evitez tout échauffement inutile pendant la préparation des échantillons.*

Solution à examiner. Dissolvez 70,0 mg de benzathine benzylpénicilline dans 25 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec une solution à 6,8 g/L de *phosphate monopotassique R* et 1,02 g/L de *phosphate disodique R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 70,0 mg de *benzathine benzylpénicilline SCR* dans 25 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec une solution à 6,8 g/L de *phosphate monopotassique R* et 1,02 g/L de *phosphate disodique R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm),
- *température* : 40 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : mélangez 10 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 34 g/L ajustée à pH 3,5 avec de l'*acide phosphorique R*, 30 volumes de *méthanol R* et 60 volumes d'*eau R*,
- *phase mobile B* : mélangez 10 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 34 g/L ajustée à pH 3,5 avec de l'*acide phosphorique R*, 30 volumes d'*eau R* et 60 volumes de *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	75	25
10 - 20	75 → 0	25 → 100
20 - 55	0	100
55 - 70	75	25

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 μL.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *rétention relative* par rapport à la benzylpénicilline : benzathine = 0,3 à 0,4 ; impureté C = environ 2,4 ; si nécessaire, ajustez la concentration en méthanol dans la phase mobile.

Limites :

- *impureté C* : au maximum 2 fois la somme de la surface des 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la somme de la surface des 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,05 fois la somme de la surface des 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 5,0 pour cent à 8,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de benzathine benzylpénicilline.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14, Méthode E*) : moins de 0,13 UI/mL, si la benzathine benzylpénicilline est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

Mettez en suspension 20 mg de benzathine benzylpénicilline dans 20 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* dilué au 1/100, agitez énergiquement et centrifugez. Examinez le surnageant.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : *solution tampon phosphate pH 3,5 R, méthanol R, eau R* (10:35:55 *V/V/V*).

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en benzathine et en benzathine benzylpénicilline. Calculez la teneur pour cent en benzathine benzylpénicilline en multipliant la teneur pour cent en benzylpénicilline par 1,36.

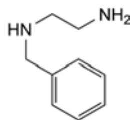
CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

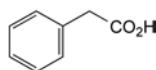
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *C.*

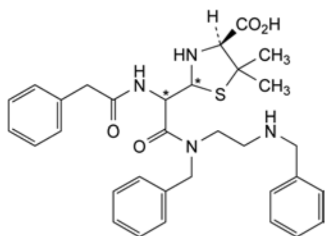
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, D, E, F.*



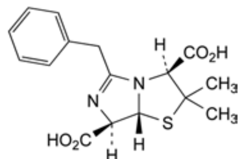
A. monobenzyléthylènediamine,



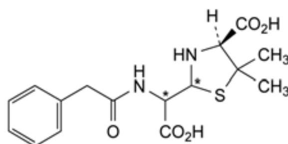
B. acide phénylacétique,



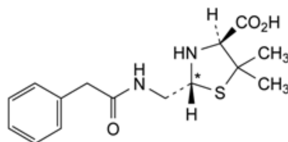
C. benzathide des acides benzylpénicilloïques,



D. acide (3*S*,7*R*,7a*R*)-5-benzyl-2,2-diméthyl-2,3,7,7a-tétrahydroimidazo[5,1-*b*]thiazole-3,7-dicarboxylique (acide pénillique de benzylpénicilline),



E. acide (4*S*)-2-[carboxy[(phénylacétyl)amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques de benzylpénicilline),

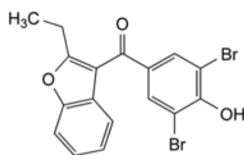


F. acide (2*RS*,4*S*)-2-[[(phénylacétyl)amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénilloïques de benzylpénicilline).

01/2008:1393

BENZBROMARONE

Benzbromaronum



$C_{17}H_{12}Br_2O_3$ M_r 424,1

[3562-84-3]

DÉFINITION

(3,5-Dibromo-4-hydroxyphényl)(2-éthylbenzofuran-3-yl)-méthanone.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 152 °C.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *benzbromarone SCR*.

B. A l'aide d'un fil de cuivre, préalablement calciné, introduisez un peu de benzbromarone dans la partie non éclairante d'une flamme. Celle-ci se colore en vert.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,25 g de benzbromarone dans du *diméthylformamide R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Mélangez 0,5 g de benzbromarone et 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, agitez pendant 1 min puis filtrez. A 2,0 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,1 mL de solution d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge. Ajoutez 0,3 mL de solution d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,125 g de benzbromarone dans 30 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *benzarone SCR* (impureté C) dans la phase mobile et complétez à 20 mL avec la phase mobile. A 5 mL de cette solution, ajoutez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acide acétique glacial R*, *acétonitrile R*, *eau R*, *méthanol R* (5:25:300:990 *V/V/V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 231 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la benzbromarone.

Rétention relative par rapport à la benzbromarone : impureté A = environ 0,6 ; impureté B = environ 2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 10,0 entre les pics dus à l'impureté C (1er pic) et à la benzbromarone (2e) pic.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),
– *impureté B* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A et B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent).

Halogénures exprimés en chlorures (*2.4.4*) : au maximum 400 ppm.

Agitez 1,25 g de benzbromarone avec un mélange de 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et de 15 mL d'*eau R*. Filtrez. Rincez le filtre avec de l'*eau R* et complétez le filtrat à 25 mL avec le même solvant. Prélevez 2,5 mL de cette solution et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 125 ppm.

Humectez le résidu obtenu dans l'essai des cendres sulfuriques avec 2 mL d'*acide chlorhydrique R* puis évaporez à siccité au bain-marie. Ajoutez 0,05 mL d'*acide chlorhydrique R* et 10 mL d'*eau R*, puis portez à ébullition et maintenez à cette température pendant 1 min. Laissez refroidir. Rincez le creuset à l'*eau R*, recueillez les eaux de rinçage et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

0,5 g de benzbromarone satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 50 °C pendant 4 h sur 1,000 g de benzbromarone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de benzbromarone.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de benzbromarone dans 60 mL de *méthanol R*. Agitez jusqu'à dissolution complète et ajoutez 10 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 42,41 mg de $C_{17}H_{12}Br_2O_3$.

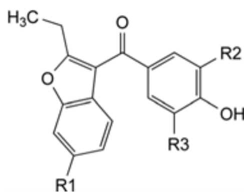
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C.*



A. R1 = R2 = H, R3 = Br : (3-bromo-4-hydroxyphényl)(2-éthylbenzofuran-3-yl)méthanone,

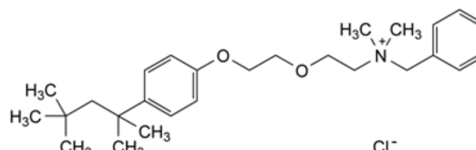
B. R1 = R2 = R3 = Br : (6-bromo-2-éthylbenzofuran-3-yl)(3,5-dibromo-4-hydroxyphényl)méthanone,

C. R1 = R2 = R3 = H : (2-éthylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxyphényl)méthanone (benzarone).

01/2008:0974
corrigé 6.0

BENZÉTHONIUM (CHLORURE DE)

Benzethonii chloridum



$C_{27}H_{42}ClNO_2$ M_r 448,1
[121-54-0]

DÉFINITION

Chlorure de *N*-benzyl-*N*,*N*-diméthyl-2-[2-[4-(1,1,3,3-tétraméthylbutyl)phénoxy]éthoxy]éthanaminium.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : très soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, facilement soluble dans le chlorure de méthylène.

Une solution aqueuse de chlorure de benzéthonium forme une mousse abondante par agitation.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 158 °C à 164 °C, après dessiccation à 105 °C pendant 4 h.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de chlorure de benzéthonium dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *chlorure de benzéthonium SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, méthanol R* (5:5:100 *V/V/V*).

Dépôt : 20 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. A 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromophénol R1* et 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Agitez. La phase inférieure est incolore. Ajoutez 0,1 mL de solution S (voir Essai) et agitez. Il se développe une coloration bleue dans la phase inférieure.

D. A 2 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*acide nitrique dilué R*. Il se forme un précipité blanc qui se dissout par addition de 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de chlorure de benzéthonium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 25 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Ajoutez 0,3 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est rose. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge orangé.

Bases volatiles et sels de bases volatiles (*2.4.1, Procédé B*) : au maximum 50 ppm, déterminé sur 0,20 g de chlorure de benzéthonium.

Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*. Remplacez l'oxyde de magnésium lourd par 2,0 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de chlorure de benzéthonium.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorure de benzéthonium.

DOSAGE

Dissolvez 2,000 g de chlorure de benzéthonium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Dans une ampoule à décantation, introduisez 25,0 mL de solution, ajoutez 10 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L, 10,0 mL d'une solution récemment préparée d'*iodure de potassium R* à 50 g/L et 25 mL de *chlorure de méthylène R*. Agitez énergiquement, laissez reposer et rejetez la phase inférieure. Agitez la phase supérieure avec 3 fois 10 mL de *chlorure de méthylène R* et rejetez chaque fois la phase inférieure. A la phase supérieure, ajoutez 40 mL d'*acide chlorhydrique R*. Laissez refroidir et titrez par l'*iodate de potassium 0,05 M* jusqu'à quasi-disparition de la coloration brun foncé. Ajoutez 4 mL de *chlorure de méthylène R* et continuez le titrage en agitant énergiquement jusqu'à ce que la phase inférieure ne soit plus brune. Effectuez un titrage à blanc en utilisant un mélange de 10,0 mL de solution récemment préparée d'*iodure de potassium R* à 50 g/L, de 20 mL d'*eau R* et de 40 mL d'*acide chlorhydrique R*.

1 mL d'*iodate de potassium 0,05 M* correspond à 44,81 mg de $C_{27}H_{42}ClNO_2$

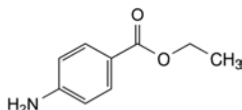
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0011
corrigé 6.0

BENZOCAÏNE

Benzocainum



$C_9H_{11}NO_2$ — M_r 165,2
[94-09-7]

DÉFINITION

4-Aminobenzoate d'éthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 89 °C à 92 °C.
B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *benzocaïne SCR*.
C. Dans un tube à essai, introduisez environ 50 mg de benzocaïne et 0,2 mL d'une solution de *trioxyde de chrome R* à 500 g/L. Placez sur l'ouverture du tube un carré de papier filtre imbibé d'un mélange préparé extemporanément avec des volumes égaux d'une solution de *nitroprussiate de sodium R* à 50 g/L et d'une solution d'*hydrate de pipérazine R* à 200 g/L. Chauffez à douce ébullition pendant au moins 30 s. Il se développe une coloration bleue sur le papier filtre.
D. Dissolvez environ 50 mg de benzocaïne dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. 2 mL de solution donnent la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de benzocaïne dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 0,5 g de benzocaïne dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* neutralisé au préalable en présence de 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Ajoutez 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. La solution reste incolore et le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide sur 1,00 g de benzocaïne.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de benzocaïne.

DOSAGE

Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (*2.5.8*) sur 0,400 g de benzocaïne dissous dans un mélange de 25 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 50 mL d'*eau R*.

1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 16,52 mg de $C_9H_{11}NO_2$.

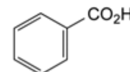
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0066
corrigé 6.4

BENZOÏQUE (ACIDE)

Acidum benzoicum



$C_7H_6O_2$ — M_r 122,1
[65-85-0]

DÉFINITION

Acide benzènecarboxylique.

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans l'eau bouillante, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans les huiles grasses.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 121 °C à 124 °C.

B. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des benzoates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'acide benzoïque dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Substances carbonisables. Dissolvez, en agitant, 0,5 g d'acide benzoïque dans 5 mL d'*acide sulfurique R*. Après 5 min, la solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé I*).

Substances oxydables. Dissolvez 0,2 g d'acide benzoïque dans 10 mL d'*eau R* bouillante. Refroidissez, agitez et filtrez. Ajoutez au filtrat 1 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 0,2 mL de *permanganate de potassium 0,02 M*. Après 5 min, la solution reste colorée en rose.

Composés halogénés et halogénures : au maximum 300 ppm.

La verrerie de laboratoire utilisée dans cet essai doit être exempte de chlorures et peut être nettoyée par trempage dans une solution d'acide nitrique R à 500 g/L pendant une nuit, puis rincée avec de l'eau R et conservée remplie d'eau R. La verrerie de laboratoire utilisée dans cet essai devrait uniquement être destinée à cet usage.

Solution (a). Dissolvez 6,7 g d'acide benzoïque dans un mélange de 40 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, puis complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10,0 mL de cette solution, ajoutez 7,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 0,125 g d'*alliage nickel-aluminium R*, puis chauffez au bain-marie pendant 10 min. Laissez refroidir à température ambiante et filtrez dans une fiole jaugée de 25 mL. Lavez le filtre avec 3 fois 2 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez au filtrat les liquides de lavage et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Cette solution sert à préparer la solution A.

Solution (b). Préparez dans les mêmes conditions une solution semblable sans ajouter la substance à examiner. Cette solution sert à préparer la solution B.

Dans 4 fioles jaugées de 25 mL, introduisez respectivement 10 mL de solution (a), 10 mL de solution (b), 10 mL de *solution à 8 ppm de chlorure (Cl) R* qui servent à préparer la solution C, et 10 mL d'*eau R*. Dans chaque fiole, ajoutez 5 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R5* et, goutte à goutte, 2 mL d'*acide nitrique R* et 5 mL de *solution de thiocyanate mercurique R* en agitant entre chaque addition. Complétez le contenu de chaque fiole à 25,0 mL avec de l'*eau R* et maintenez les solutions au bain-marie à 20 °C pendant 15 min. Mesurez à 460 nm (*2.2.25*) l'absorbance de la solution A en utilisant, comme liquide de compensation, la solution B et l'absorbance de la solution C, en utilisant comme liquide de compensation, la solution obtenue à partir des 10 mL d'*eau R*. L'absorbance de la solution A n'est pas supérieure à celle de la solution C.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de la solution S satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec un mélange de 5 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R* et de 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide benzoïque.

DOSAGE

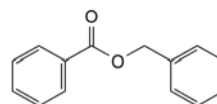
Dissolvez 0,200 g d'acide benzoïque dans 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de rouge de phénol R* jusqu'à virage du jaune au rouge-violet.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 12,21 mg de $C_7H_6O_2$.

01/2008:0705

BENZYLE (BENZOATE DE)

Benzylis benzoas



$C_{14}H_{12}O_2$ M_r 212,2
[120-51-4]

DÉFINITION

Benzoate de phénylméthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : cristaux incolores ou sensiblement incolores ou liquide huileux incolore ou sensiblement incolore.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent, au chlorure de méthylène, aux huiles grasses et aux huiles essentielles.

Eb : environ 320 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *spectre de référence du benzoate de benzyle de la Ph. Eur.*

B. A 2 g de benzoate de benzyle, ajoutez 25 mL de *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R* et faites bouillir à reflux pendant 2 h. Chauffez au bain-marie jusqu'à élimination de l'éthanol, ajoutez 50 mL d'*eau R* et distillez. Recueillez environ 25 mL de distillat et réservez-le pour l'identification C. Acidifiez le résidu de la distillation par de l'*acide chlorhydrique dilué R*. Il se forme un précipité blanc. Lavez le précipité avec de l'*eau R* et desséchez-le sous vide. Le point de fusion (*2.2.14*) du précipité est de 121 °C à 124 °C.

C. Au distillat obtenu dans l'identification B, ajoutez 2,5 g de *permanganate de potassium R* et 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Faites bouillir à reflux pendant 15 min, refroidissez et filtrez. Acidifiez le filtrat avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*. Il se forme un précipité blanc. Lavez le précipité avec de l'*eau R* et desséchez-le sous vide. Le point de fusion (*2.2.14*) du précipité est de 121 °C à 124 °C.

ESSAI

Acidité. Dissolvez 2,0 g de benzoate de benzyle dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Densité (*2.2.5*) : 1,118 à 1,122.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,568 à 1,570.

Point de solidification (*2.2.18*) : au minimum 17,0 °C.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de benzoate de benzyle.

DOSAGE

A 2,000 g de benzoate de benzyle, ajoutez 50,0 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M*. Faites bouillir doucement à reflux pendant 1 h. Titrez la solution chaude par l'*acide chlorhydrique 0,5 M* en présence de 1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* correspond à 106,1 mg de $C_{14}H_{12}O_2$.

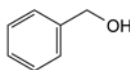
CONSERVATION

En récipient étanche et complètement rempli, à l'abri de la lumière.

07/2009:0256

BENZYLIQUE (ALCOOL)

Alcohol benzylicus



C_7H_8O M_r 108,1

[100-51-6]

DÉFINITION

Phénylméthanol.

Teneur : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, limpide, incolore.

Solubilité : soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent, aux huiles grasses et aux huiles essentielles.

Densité : 1,043 à 1,049.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *alcool benzylique SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. Agitez 2,0 mL d'alcool benzylique avec 60 mL d'*eau R*. L'alcool benzylique se dissout complètement. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 10 mL d'alcool benzylique, ajoutez 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,538 à 1,541.

Indice de peroxyde (*2.5.5*) : au maximum 5.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Alcool benzylique.

Solution d'étalon (a). Dissolvez 0,100 g d'*éthylbenzène R* dans la solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la même solution. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la solution à examiner.

Solution d'étalon (b). Dissolvez 2,000 g de *dicyclohexyle R* dans la solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la même solution. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la solution à examiner.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,750 g de *benzaldéhyde R* et 0,500 g de *cyclohexylméthanol R* dans la solution à examiner et complétez à 25,0 mL avec la même solution. Ajoutez 1,0 mL de cette solution à un mélange de 2,0 mL de solution d'étalon (a) et de 3,0 mL de solution d'étalon (b), puis complétez à 20,0 mL avec la solution à examiner.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,250 g de *benzaldéhyde R* et 0,500 g de *cyclohexylméthanol R* dans la solution à examiner et complétez à 25,0 mL avec la même solution. Ajoutez 1,0 mL de cette solution à un mélange de 2,0 mL de solution d'étalon (a) et de 2,0 mL de solution d'étalon (b), puis complétez à 20,0 mL avec la solution à examiner.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Vitesse linéaire : 25 cm/s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 34	50 → 220
	34 - 69	220
Chambre à injection		200
Détecteur		310

Détection : ionisation de flamme.

Alcool benzylique non destiné à l'administration parentérale

Injection : 0,1 µL de solution à examiner et de solution témoin (a), sans tampon d'air.

Rétention relative par rapport à l'alcool benzylique (temps de rétention = environ 26 min) : éthylbenzène = environ 0,28 ; dicyclohexyle = environ 0,59 ; impureté A = environ 0,68 ; impureté B = environ 0,71.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus aux impuretés A et B.

Si le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner contient des pics dont le temps de rétention est le même que celui de l'éthylbenzène ou du dicyclohexyle, soustrayez la surface de ces pics de la surface des pics de même temps de rétention dans les chromatogrammes respectivement obtenus avec les solutions témoins (a) ou (b) (surfaces corrigées des pics de l'éthylbenzène ou du dicyclohexyle). Ces pics sont à prendre en compte, pour la solution à examiner, dans la somme des autres pics.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la différence entre la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (0,15 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la différence entre la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (0,10 pour cent),
– *somme des autres pics de rétention relative inférieure à celle de l'alcool benzylique* : au maximum 4 fois la surface du pic dû à l'éthylbenzène dans la solution témoin (a) corrigée si nécessaire comme décrit ci-dessus (0,04 pour cent),
– *somme des pics de rétention relative supérieure à celle de l'alcool benzylique* : au maximum la surface du pic dû au dicyclohexyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) corrigée si nécessaire comme décrit ci-dessus (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,01 fois la surface du pic dû à l'éthylbenzène dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) corrigée si nécessaire comme décrit ci-dessus (0,0001 pour cent).

Alcool benzylique destiné à l'administration parentérale

Injection : 0,1 µL de solution à examiner et de solution témoin (b), sans tampon d'air.

Rétention relative par rapport à l'alcool benzylique (temps de rétention = environ 26 min) : éthylbenzène = environ 0,28 ; dicyclohexyle = environ 0,59 ; impureté A = environ 0,68 ; impureté B = environ 0,71.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus aux impuretés A et B.

Si le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner contient des pics dont le temps de rétention est le même que celui de l'éthylbenzène ou du dicyclohexyle, soustrayez la surface de ces pics de la surface des pics de même temps de rétention dans les chromatogrammes respectivement obtenus avec les solutions témoins (a) ou (b) (surfaces corrigées des pics de l'éthylbenzène ou du dicyclohexyle). Ces pics sont à prendre en compte, pour la solution à examiner, dans la somme des autres pics.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la différence entre la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) et la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (0,05 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la différence entre la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) et la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (0,10 pour cent),
– *somme des autres pics de rétention relative inférieure à celle de l'alcool benzylique* : au maximum 2 fois la surface du pic dû à l'éthylbenzène dans la solution témoin (b) corrigée si nécessaire comme décrit ci-dessus (0,02 pour cent),
– *somme des pics de rétention relative supérieure à celle de l'alcool benzylique* : au maximum la surface du pic dû au dicyclohexyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) corrigée si nécessaire comme décrit ci-dessus (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,01 fois la surface du pic dû à l'éthylbenzène, dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) corrigée si nécessaire comme décrit ci-dessus (0,0001 pour cent).

Résidu à l'évaporation : au maximum 0,05 pour cent.

Après avoir vérifié qu'il satisfait à l'essai d'indice de peroxyde, évaporez à siccité 10,0 g d'alcool benzylique dans un creuset en quartz ou en porcelaine taré ou une capsule en platine sur une plaque chauffante à une température ne dépassant pas 200 °C. Vérifiez que l'alcool benzylique ne boue pas pendant l'évaporation. Séchez le résidu sur la plaque chauffante pendant 1 h puis laissez refroidir dans un dessiccateur. La masse du résidu est au maximum de 5 mg.

DOSAGE

A 0,900 g (*m* g) d'alcool benzylique, ajoutez 15,0 mL d'un mélange récemment préparé de 1 volume d'*anhydride acétique R* et de 7 volumes de *pyridine R*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min. Refroidissez et ajoutez 25 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* en présence de 0,25 mL de *solution de phénolphtaléine R* (n_1 mL). Effectuez un titrage à blanc (n_2 mL).

Calculez la teneur pour cent en C_7H_8O à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{10,81\left(n_2 - n_1\right)}{m}$$

CONSERVATION

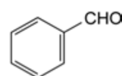
En récipient étanche, sous azote, à l'abri de la lumière et à une température de 2 °C à 8 °C.

ÉTIQUETAGE

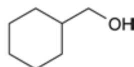
L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. benzaldéhyde,

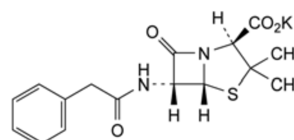


B. cyclohexylméthanol.

01/2008:0113
corrigé 6.0

BENZYLPÉNICILLINE POTASSIQUE

Benzylpenicillinum kalicum



$C_{16}H_{17}KN_2O_4S$ M_r 372,5
[113-98-4]

DÉFINITION

(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-Diméthyl-7-oxo-6-[(phénylacétyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de potassium.

Substance élaborée par certaines souches de *Penicillium notatum* ou par d'autres organismes apparentés ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans la paraffine liquide.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *benzylpénicilline potassique SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de benzylpénicilline potassique dans 5 mL d'*eau R*.
Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *benzylpénicilline potassique SCR* dans 5 mL d'*eau R*.
Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *benzylpénicilline potassique SCR* et 25 mg de *phénoxyméthylpénicilline potassique SCR* dans 5 mL d'*eau R*.
Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R*.
Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*acétone R* et 70 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 154 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*.
Dépôt : 1 µL.
Développement : sur un parcours de 15 cm.
Séchage : à l'air.
Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.
Conformité du système : solution témoin (b) :
– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Monographies B

C. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 150 mm et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez environ 2 mg de benzylpénicilline potassique. Humectez avec 0,05 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R*. Mélangez le contenu du tube en tournant ; la solution est pratiquement incolore. Immergez le tube dans un bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration brun-rouge.

D. La benzylpénicilline potassique donne la réaction (a) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 7,5.

Dissolvez 2,0 g de benzylpénicilline potassique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 270 à + 300 (substance desséchée).

Dissolvez 0,500 g de benzylpénicilline potassique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Absorbance (*2.2.25*). Dissolvez 94,0 mg de benzylpénicilline potassique dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Mesurez l'absorbance de la solution à 325 nm, à 280 nm et au maximum d'absorption à 264 nm en diluant la solution, si nécessaire, pour effectuer la mesure à 264 nm. Les absorbances mesurées à 325 nm et à 280 nm ne sont pas supérieures à 0,10 ; l'absorbance au maximum d'absorption à 264 nm, rapportée à la solution non diluée (1,88 g/L) est de 0,80 à 0,88. Vérifiez la résolution de l'appareillage (*2.2.25*) ; le rapport des absorbances est au minimum de 1,7.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de benzylpénicilline potassique dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 80,0 mg de benzylpénicilline potassique dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *benzylpénicilline sodique SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *benzylpénicilline sodique SCR* et 10 mg d'*acide phénylacétique R* (impureté B) dans de l'*eau R*, puis complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Prélevez 4,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 10 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 68 g/L ajustée à pH 3,5 avec une solution d'*acide phosphorique dilué R* à 500 g/L, 30 volumes de *méthanol R* et 60 volumes d'*eau R*,

– *phase mobile B* : mélangez 10 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 68 g/L ajustée à pH 3,5 avec une solution d'*acide phosphorique dilué R* à 500 g/L, 40 volumes d'*eau R* et 50 volumes de *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - t_R	70	30
t_R - (t_R + 20)	70 → 0	30 → 100
(t_R + 20) - (t_R + 35)	0	100
(t_R + 35) - (t_R + 50)	70	30

t_R = temps de rétention de la benzylpénicilline déterminé avec la solution témoin (c)

Si la composition de la phase mobile a été ajustée pour atteindre la résolution demandée, la composition ajustée sera appliquée au temps 0 dans le gradient et au dosage.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 20 µL des solutions témoins (b) et (c) en élution isocratique avec la phase mobile à la composition initiale et 20 µL de solution à examiner (b) selon le gradient décrit sous Phase mobile ; injectez de l'*eau R* comme blanc selon le gradient décrit sous Phase mobile.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 6,0 entre les pics dus à l'impureté B et à la benzylpénicilline ; si nécessaire, ajustez le rapport A:B de la phase mobile.

Limite :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de benzylpénicilline potassique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14, Méthode E*) : moins de 0,16 UI/mg, si la benzylpénicilline potassique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : composition initiale du mélange des phases mobiles A et B, ajustée le cas échéant.

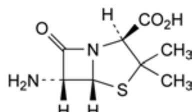
Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{16}H_{17}KN_2O_4S$ en multipliant la teneur pour cent en benzylpénicilline sodique par 1,045.

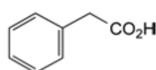
CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

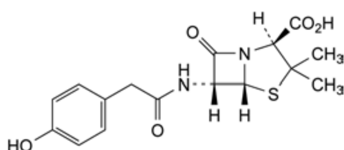
IMPURETÉS



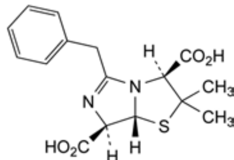
A. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),



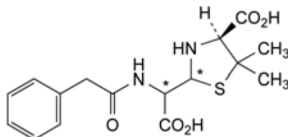
B. acide phénylacétique,



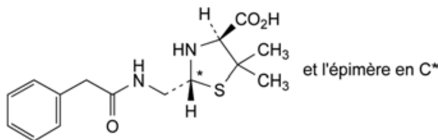
C. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia- 1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique,



D. acide (3*S*,7*R*,7a*R*)-5-benzyl-2,2-diméthyl-2,3,7,7a-tétrahydroimidazo[5,1-*b*]thiazole-3,7-dicarboxylique (acide pénillique de benzylpénicilline),



E. acide (4*S*)-2-[carboxy[(phénylacétyl)amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques de benzylpénicilline),

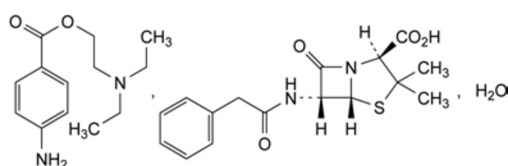


F. acide (2*RS*,4*S*)-2-[[(phénylacétyl)amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénilloïques de benzylpénicilline).

01/2008:0115
corrigé 6.0

BENZYLPÉNICILLINE PROCAÏNE

Benzylpenicillinum procainum



$C_{29}H_{38}N_4O_6S,H_2O$ M_r 588,7
[6130-64-9]

DÉFINITION

Acide (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[(phénylacétyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique du 4-aminobenzoate de 2-(diéthylamino)éthyle monohydraté.

Substance élaborée par certaines souches de *Penicillium notatum* ou par d'autres organismes apparentés, ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur :

– *benzylpénicilline procaïne* : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre),
– *procaïne* ($C_{13}H_{20}N_2O_2$; M_r 236,3) : 39,0 pour cent à 42,0 pour cent (substance anhydre).

Des agents de dispersion ou de mise en suspension (par exemple, lécithine et polysorbate 80) peuvent être ajoutés.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *benzylpénicilline procaïne SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de benzylpénicilline procaïne dans 5 mL d'*acétone R*.
Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *benzylpénicilline procaïne SCR* dans 5 mL d'*acétone R*.
Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R*.
Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*acétone R* et 70 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 154 g/L préalablement ajustée à pH 7,0 avec de l'*ammoniaque R*.
Dépôt : 1 µL.
Développement : sur un parcours de 15 cm.
Séchage : à l'air.
Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.
Conformité du système : solution témoin :
– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.
Résultats : les 2 taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position, leur coloration et leurs dimensions aux 2 taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 150 mm et d'un diamètre d'environ 15 mm environ, introduisez environ 2 mg de benzylpénicilline procaïne. Humectez avec 0,05 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R*. Mélangez le contenu du tube en tournant ; la solution est pratiquement incolore. Immergez le tube au bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration brun-rouge.

D. Dissolvez 0,1 g de benzylpénicilline procaïne dans 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. La solution, qui peut être trouble, donne la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,5.

Dissolvez 50 mg de benzylpénicilline procaïne dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 15 mL avec le même solvant. Agitez jusqu'à dissolution complète.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 165 à + 180 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de benzylpénicilline procaïne dans un mélange de 2 volumes d'*eau R* et de 3 volumes d'*acétone R*, puis complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 70,0 mg de benzylpénicilline procaïne dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Dissolvez 70,0 mg de benzylpénicilline procaïne dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 70,0 mg de *benzylpénicilline procaïne SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 4 mg d'*acide 4-aminobenzoïque R* (impureté A) dans la solution témoin (a) et complétez à 25 mL avec la solution témoin (a).

Solution témoin (c). Dissolvez 16,8 mg d'*acide 4-aminobenzoïque R* (impureté A) dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 250 mL d'*acétonitrile R1*, 250 mL d'*eau R* et 500 mL d'une solution contenant 14 g/L de *phosphate monopotassique R* et 6,5 g/L de *solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium (400 g/L) R* ajustée à pH 7,0 avec de l'*hydroxyde de potassium 1 M* ; si nécessaire, ajustez le mélange à pH 7,2 avec de l'*acide phosphorique dilué R*.

Débit : 1,75 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la benzylpénicilline.

Ordre d'élution : impureté A, procaïne, benzylpénicilline.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la procaïne ; si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile dans la phase mobile.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,024 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à la benzylpénicilline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 2,8 pour cent à 4,2 pour cent, déterminé sur 0,500 g de benzylpénicilline procaïne.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14, Méthode E*) : moins de 0,10 UI/mg, si la benzylpénicilline procaïne est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

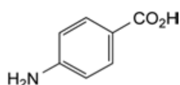
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent pour les 2 pics principaux après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en procaïne et en benzylpénicilline procaïne.

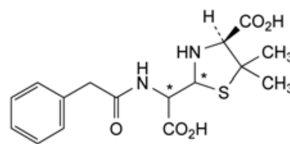
CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

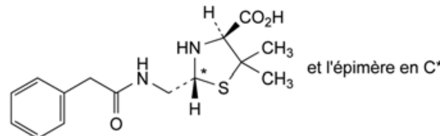
IMPURETÉS



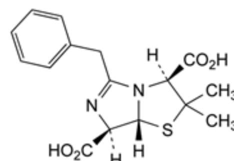
A. acide 4-aminobenzoïque,



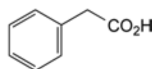
B. acide (4*S*)-2-[carboxy[(phénylacétyl)amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques de benzylpénicilline),



C. acide (2*RS*,4*S*)-2-[[(phénylacétyl)amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénilloïques de benzylpénicilline),



D. acide (3*S*,7*R*,7a*R*)-5-benzyl-2,2-diméthyl-2,3,7,7a-tétrahydroimidazo[5,1-*b*]thiazole-3,7-dicarboxylique (acide pénillique de benzylpénicilline),

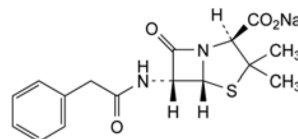


E. acide phénylacétique.

01/2008:0114
corrigé 6.0

BENZYLPÉNICILLINE SODIQUE

Benzylpenicillinum natricum



$C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ M_r 356,4
[69-57-8]

DÉFINITION

(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-Diméthyl-7-oxo-6-[(phénylacétyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de sodium.

Substance élaborée par certaines souches de *Penicillium notatum* ou par d'autres organismes apparentés, ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans la paraffine liquide.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *benzylpénicilline sodique SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de benzylpénicilline sodique dans 5 mL d'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *benzylpénicilline sodique SCR* dans 5 mL d'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *benzylpénicilline sodique SCR* et 25 mg de *phénoxyméthylpénicilline potassique SCR* dans 5 mL d'*eau R*.

Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R*.

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*acétone R* et 70 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 154 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 150 mm et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez environ 2 mg de benzylpénicilline sodique. Humectez avec 0,05 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R*. Mélangez le contenu du tube en tournant ; la solution est pratiquement incolore. Immergez le tube au bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration brun-rouge.

D. La benzylpénicilline sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 7,5.

Dissolvez 2,0 g de benzylpénicilline sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 285 à + 310 (substance desséchée).

Dissolvez 0,500 g de benzylpénicilline sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Absorbance (*2.2.25*). Dissolvez 90,0 mg de benzylpénicilline sodique dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Mesurez l'absorbance de la solution à 325 nm, à 280 nm et au maximum d'absorption à 264 nm en diluant la solution, si nécessaire, pour effectuer la mesure à 264 nm. Les absorbances mesurées à 325 nm et à 280 nm ne sont pas supérieures à 0,10 ; l'absorbance au maximum d'absorption à 264 nm, rapportée à la solution non diluée (1,80 g/L) est de 0,80 à 0,88. Vérifiez la résolution de l'appareillage (*2.2.25*) ; le rapport des absorbances est au minimum de 1,7.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de benzylpénicilline sodique dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 80,0 mg de benzylpénicilline sodique dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *benzylpénicilline sodique SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *benzylpénicilline sodique SCR* et 10 mg d'*acide phénylacétique R* (impureté B) dans de l'*eau R*, puis complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Prélevez 4,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 10 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 68 g/L ajustée à pH 3,5 avec une solution d'*acide phosphorique dilué R* à 500 g/L, 30 volumes de *méthanol R* et 60 volumes d'*eau R*,

– *phase mobile B* : mélangez 10 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 68 g/L ajustée à pH 3,5 avec une solution d'*acide phosphorique dilué R* à 500 g/L, 40 volumes d'*eau R* et 50 volumes de *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - t_R	70	30
t_R - (t_R + 20)	70 → 0	30 → 100
(t_R + 20) - (t_R + 35)	0	100
(t_R + 35) - (t_R + 50)	70	30

t_R = temps de rétention de la benzylpénicilline déterminé avec la solution témoin (c)

Si la composition de la phase mobile a été ajustée pour atteindre la résolution demandée, la composition ajustée sera appliquée au temps 0 dans le gradient et au dosage.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 20 µL des solutions témoins (b) et (c) en élution isocratique avec la phase mobile à la composition initiale et 20 µL de solution à examiner (b) selon le gradient décrit sous Phase mobile ; injectez de l'*eau R* comme blanc selon le gradient décrit sous Phase mobile.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 6,0 entre les pics dus à l'impureté B et à la benzylpénicilline ; si nécessaire, ajustez le rapport A:B de la phase mobile.

Limite :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1 pour cent).

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,5 pour cent *m/m*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de benzylpénicilline sodique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14, Méthode E*) : moins de 0,16 UI/mg, si la benzylpénicilline sodique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : composition initiale du mélange des phases mobiles A et B, ajustée le cas échéant.

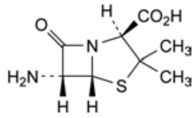
Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ en tenant compte de la teneur déclarée de la *benzylpénicilline sodique SCR*.

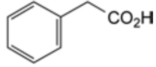
CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

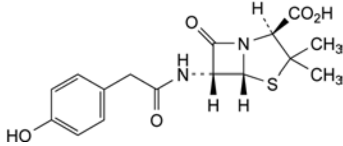
IMPURETÉS



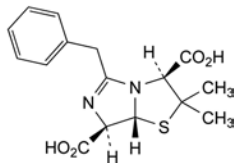
A. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),



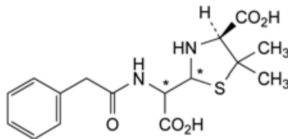
B. acide phénylacétique,



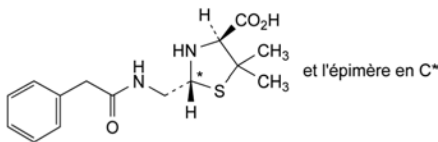
C. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia- 1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique,



D. acide (3*S*,7*R*,7a*R*)-5-benzyl-2,2-diméthyl-2,3,7,7a-tétrahydroimidazo[5,1-*b*]thiazole-3,7-dicarboxylique (acide pénillique de benzylpénicilline),



E. acide (4*S*)-2-[carboxy[(phénylacétyl)amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques de benzylpénicilline),

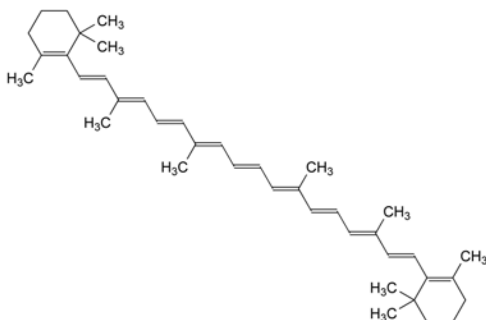


F. acide (2*RS*,4*S*)-2-[[(phénylacétyl)amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénilloïques de benzylpénicilline).

01/2008:1069

BÉTACAROTÈNE

Betacarotenum



$C_{40}H_{56}$ M_r 536,9
[7235-40-7]

DÉFINITION

(tout-*E*)-3,7,12,16-Tétraméthyl-1,18-bis(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)octadéca-1,3,5,7,9,11,13,15,17-nonaène.

Teneur : 96,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, rouge-brun ou rouge-brunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans le cyclohexane, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

Le bétacarotène est sensible à l'air, à la chaleur et à la lumière, particulièrement en solution.

Effectuez les manipulations aussi rapidement que possible en évitant toute exposition à la lumière actinique ; utilisez des solutions préparées extemporanément.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de bétacarotène dans 10 mL de *chloroforme R* et complétez immédiatement à 100,0 mL avec du *cyclohexane R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *cyclohexane R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec du *cyclohexane R*.

Maximum d'absorption : à 455 nm pour la solution à examiner (b).

Rapport des absorbances : A_{455} / A_{483} = 1,14 à 1,18 pour la solution à examiner (b).

ESSAI

Substances apparentées. Déterminez l'absorbance (*2.2.25*) des solutions à examiner (a) et (b) utilisées dans l'identification, respectivement à 455 nm et à 340 nm.

Rapport des absorbances : A_{455} / A_{340} : au minimum 1,5.

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de bétacarotène satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL d'une *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé dans un dessiccateur sous vide à 40 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* pendant 4 h sur 1,000 g de bétacarotène.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bétacarotène, humecté avec un mélange de 2 mL d'*acide sulfurique dilué R* et de 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

DOSAGE

Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à examiner (b) utilisée dans l'identification au maximum d'absorption à 455 nm en utilisant du *cyclohexane R* comme liquide de compensation.

Calculez la teneur en $C_{40}H_{56}$ en prenant 2500 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

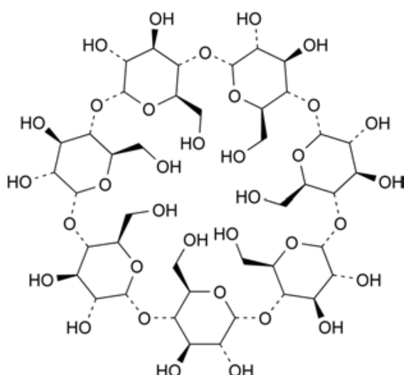
En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température ne dépassant pas 25 °C.

Monographies B

01/2008:1070
corrigé 7.0

BÉTADEX

Betadexum



$[C_6H_{10}O_5]_7$ M_r 1135
[7585-39-9]

DÉFINITION

Cycloheptakis-(1→4)-(α-D-glucopyranosyl) (cyclomaltoheptaose ou β-cyclodextrine).

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou amorphe, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le propylèneglycol, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.
Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

C. Dissolvez 0,2 g de bétadex dans 2 mL de *solution d'iode R4* en chauffant au bain-marie et laissez reposer à température ambiante. Il se forme un précipité brun-jaune.

ESSAI

Solution S. Dissolvez en chauffant 1,000 g de bétadex dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, laissez refroidir et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*).

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 8,0.

A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de solution saturée de *chlorure de potassium R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 160 à + 164 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Sucres réducteurs : au maximum 0,2 pour cent.

Solution à examiner. A 1 mL de solution S, ajoutez 1 mL de *solution cupri-tartrique R4.* Chauffez au bain-marie pendant 10 min et laissez refroidir à température ambiante. Ajoutez 10 mL de *réactif au molybdate d'ammonium R1* et laissez reposer pendant 15 min.

Solution témoin. Préparez une solution témoin simultanément et de la même manière, en utilisant 1 mL d'une solution de *glucose R* à 0,02 g/L.

Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à examiner et de la solution témoin au maximum d'absorption à 740 nm, en utilisant l'*eau R* comme liquide de compensation. L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle de la solution témoin.

Impuretés absorbant la lumière. Examinez la solution S de 230 nm à 750 nm. Entre 230 nm et 350 nm, l'absorbance (*2.2.25*) n'est pas supérieure à 0,10. Entre 350 nm et 750 nm, l'absorbance (*2.2.25*) n'est pas supérieure à 0,05.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez en chauffant 0,25 g de bétadex dans de l'*eau R*, refroidissez, puis complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg d'*alfadex SCR* (impureté A), 25,0 mg de *gammacyclodextrine SCR* (impureté B) et 50,0 mg de *bétadex SCR* dans de l'*eau R*, puis complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 25,0 mg de *bétadex SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (10 μm).

Phase mobile : *méthanol R, eau R* (10:90 *V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : refractomètre différentiel.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 3 h.

Injection : 50 μL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du bétadex.

Rétention relative par rapport au bétadex (temps de rétention = environ 10 min) : impureté B = environ 0,3 ; impureté A = environ 0,45.

Conformité du système : solution témoin (a) :
- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés B et A ; si nécessaire, ajustez la concentration en méthanol dans la phase mobile.

Limites :
- *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
- *somme des impuretés autres que A et B* : au maximum 0,5 fois la surface du pic dû au bétadex dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Solvants résiduels. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*) : utilisez la méthode des ajouts dosés.

Etalon interne : *chlorure d'éthylène R*.

Solutions à examiner. Dans 4 flacons identiques de 20 mL, dissolvez 0,5 g de bétadex dans de l'*eau R*, ajoutez 0,10 g de *chlorure de calcium R*, 30 μL de *solution d'α-amylase R* et, séparément, 1 mL des solutions témoins (a), (b), (c) et (d), puis complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Solutions témoins. Préparez une solution de *chlorure d'éthylène R* à 10 μL/L (solution témoin (a)). A partir de la solution témoin (a), préparez les solutions témoins (b), (c) et (d) contenant respectivement 5 μL, 10 μL et 15 μL de *trichloréthylène R* et de *toluène R* par litre.

Colonne :
- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,32 mm,
- *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 1 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

– *température d'équilibrage* : 45 °C,

– *temps d'équilibrage* : 2 h.

Température :

– *colonne* : 50 °C,

– *chambre à injection* : 140 °C,

– *détecteur* : 280 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 200 µL de l'espace de tête, au moins 3 fois.

Temps de rétention : toluène = environ 10 min.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,1 entre les pics dus aux trichloréthylène et au toluène ; au minimum 1,1 entre les pics dus au toluène et au chlorure d'éthylène ;

– *répétabilité* : écarts types relatifs des rapports entre la surface des pics dus au trichloréthylène et au toluène et la surface du pic dû au chlorure d'éthylène au maximum de 5 pour cent.

Calculez la teneur en trichloréthylène et en toluène en prenant respectivement 1,46 et 0,87 comme densité.

Limites :

– *trichloréthylène* : au maximum 10 ppm,

– *toluène* : au maximum 10 ppm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

1,0 g de bétadex satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 16,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 120 °C pendant 2 h sur 1,000 g de bétadex.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bétadex.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) et solutions témoins (a) et (c).

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *répétabilité* : écart-type relatif au maximum de 2,0 pour cent pour le pic dû au bétadex.

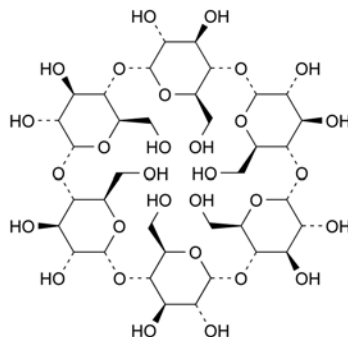
Calculez la teneur pour cent en $[C_6H_{10}O_5]_7$ en tenant compte de la teneur déclarée du *bétadex SCR.*

CONSERVATION

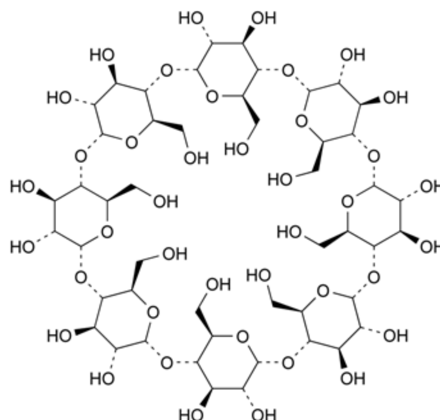
En récipient étanche.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. cyclohexakis-(1→4)-(α-D-glucopyranosyl) (alfadex ou cyclomaltohexaose ou α-cyclodextrine),

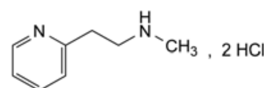


B. cyclooctakis-(1→4)-(α-D-glucopyranosyl) (cyclomaltooctaose ou γ-cyclodextrine).

01/2008:1665
corrigé 6.0

BÉTAHISTINE (DICHLORHYDRATE DE)

Betahistini dihydrochloridum



$C_8H_{14}Cl_2N_2$ M_r 209,1
[5579-84-0]

DÉFINITION

Dichlorhydrate de *N*-méthyl-2-(pyridin-2-yl)éthanamine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou légèrement jaune, très hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le 2-propanol.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 150 °C à 154 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *dichlorhydrate de bétahistine SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de dichlorhydrate de bétahistine dans 2 mL d'*éthanol à 96 pour cent R.*

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *dichlorhydrate de bétahistine SCR* dans 2 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, acétate d'éthyle R, méthanol R* (0,75:15:30 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à 110 °C pendant 10 min.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Le dichlorhydrate de bétahistine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de dichlorhydrate de bétahistine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_8 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 2,0 à 3,0 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de dichlorhydrate de bétahistine dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *dichlorhydrate de bétahistine SCR* et 10 mg de *2-vinylpyridine R* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 2,0 g de *dodécylsulfate de sodium R* dans un mélange de 15 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 10 pour cent *V/V*, de 35 mL d'une solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 17 g/L et de 650 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 3,3 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et mélangez avec 300 mL d'*acétonitrile R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de la bétahistine.

Rétention relative par rapport à la bétahistine (temps de rétention = environ 7 min) : impureté B = environ 0,2 ; impureté A = environ 0,3 ; impureté C = environ 3.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à la 2-vinylpyridine et à la bétahistine.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté B par 0,4 ;
– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de dichlorhydrate de bétahistine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dichlorhydrate de bétahistine.

DOSAGE

Dissolvez 80,0 mg de dichlorhydrate de bétahistine dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* ajouté pour atteindre le second point d'inflexion.

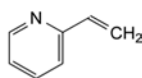
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 10,46 mg de $C_8H_{14}Cl_2N_2$.

CONSERVATION

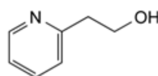
En récipient étanche.

IMPURETÉS

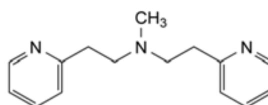
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. 2-éthénylpyridine (2-vinylpyridine),



B. 2-(pyridin-2-yl)éthanol,

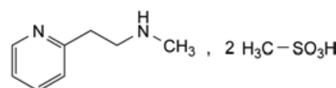


C. *N*-méthyl-2-(pyridin-2-yl)-*N*-[2-(pyridin-2-yl)éthyl]éthanamine.

07/2010:1071

BÉTAHISTINE (MÉSILATE DE)

Betahistini mesilas



$C_{10}H_{20}N_2O_6S_2$ M_r 328,4
[54856-23-4]

DÉFINITION

Bis(méthanesulfonate) de *N*-méthyl-2-(pyridin-2-yl)éthanamine.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

PRODUCTION

La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation de mésilates d'alkyles. La formation de tels composés est particulièrement probable lorsque le milieu de réaction contient des alcools inférieurs. Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que les mésilates d'alkyles ne sont pas détectables dans le produit final.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, très hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans le 2-propanol.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 108 °C à 112 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *mésilate de bétahistine SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de mésilate de bétahistine dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *mésilate de bétahistine SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, acétate d'éthyle R, méthanol R* (0,75:15:30 *V/V/V*).

Dépôt : 2 μL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à 110 °C pendant 10 min.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. A 0,1 g de mésilate de bétahistine, ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et agitez pendant environ 5 min. Ajoutez 1 mL de *solution de chlorure de baryum R1*. La solution reste limpide. Mélangez 0,1 g de mésilate de bétahistine et 0,5 g de *carbonate de sodium anhydre R* et calcinez jusqu'à obtention d'un résidu blanc. Laissez refroidir et dissolvez le résidu dans 7 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de mésilate de bétahistine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R,* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 2,0 à 3,0 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de mésilate de bétahistine dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *mésilate de bétahistine SCR* et 10 mg de *2-vinylpyridine R* (impureté A) dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : dissolvez 2,0 g de *dodécylsulfate de sodium R* dans un mélange de 15 volumes d'une solution d'*acide sulfurique R* à 10 pour cent *V/V*, de 35 volumes d'une solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 17 g/L et de 650 volumes d'*eau R*. Ajustez à pH 3,3 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et ajoutez 300 volumes d'*acétonitrile R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du mésilate de bétahistine.

Temps de rétention : mésilate de bétahistine = environ 8 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à l'impureté A et au mésilate de bétahistine.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

2-Propanol (*2.4.24*) : au maximum 0,5 pour cent.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 35 ppm.

A 14 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 250 ppm.

Prélevez 6 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g de mésilate de bétahistine.

DOSAGE

Dissolvez 0,140 g de mésilate de bétahistine dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

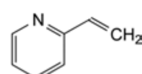
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 16,42 mg de $C_{10}H_{20}N_2O_6S_2$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A.*

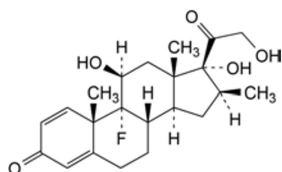


A. 2-éthénylpyridine (2-vinylpyridine).

01/2008:0312
corrigé 6.0

BÉTAMÉTHASONE

Betamethasonum



$C_{22}H_{29}FO_5$ M_r 392,5
[378-44-9]

DÉFINITION

9-Fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol anhydre, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Dissolvez 10,0 mg de bétaméthasone dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Dans un tube à essai à bouchon rodé, introduisez 2,0 mL de cette solution. Ajoutez 10,0 mL de *solution sulfurique de phénylhydrazine R*, mélangez et chauffez au bain-marie à 60 °C pendant 20 min. Refroidissez immédiatement. L'absorbance (*2.2.25*) à 419 nm est au maximum de 0,10.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *bétaméthasone SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal de *chlorure de méthylène R*, évaporez au bain-marie à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus obtenus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de bétaméthasone dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *bétaméthasone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *dexaméthasone SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *butanol R* saturé d'*eau R, toluène R, éther R* (5:10:85 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches qui peuvent toutefois ne pas être totalement séparées.

D. Mélangez environ 5 mg de bétaméthasone et 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement en moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R*, puis 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. A un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*, ajoutez 1,0 mL du filtrat. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution à celle d'une solution à blanc préparée de la même manière. La solution à examiner est jaune et la solution à blanc est rouge.

E. A 2 mL d'*acide sulfurique R*, ajoutez environ 2 mg de bétaméthasone et agitez pour dissoudre. En 5 min, il se développe une intense coloration brun-rouge. Ajoutez cette solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez. La coloration disparaît et la solution reste limpide.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 118 à + 126 (substance desséchée).

Dissolvez 0,125 g de bétaméthasone dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de bétaméthasone dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et de *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de *bétaméthasone SCR* et 2 mg de *méthylprednisolone SCR* dans la phase mobile A, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dans une fiole jaugée de 1000 mL, mélangez 250 mL d'*acétonitrile R* et 700 mL d'*eau R* ; après équilibrage, complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*, puis mélangez à nouveau ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	100	0
15 - 40	100 → 0	0 → 100
40 - 41	0 → 100	100 → 0
41 - 46	100	0

Débit : 2,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile B pendant au moins 30 min, puis avec la phase mobile A pendant 5 min. Pour les chromatogrammes suivants, appliquez les conditions décrites entre 40 min et 46 min.

Injection : 20 μL ; injectez le mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et de *méthanol R* comme blanc.

Temps de rétention : méthylprednisolone = environ 11,5 min ; bétaméthasone = environ 12,5 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à la méthylprednisolone et à la bétaméthasone ; si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile dans la phase mobile A.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G, H, I, J* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) et un seul au plus de ces pics peut présenter une surface supérieure à 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g de bétaméthasone.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de bétaméthasone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 238,5 nm.

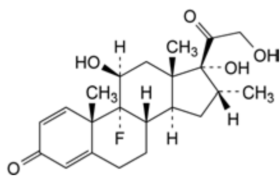
Calculez la teneur pour cent de $C_{22}H_{29}FO_5$ en prenant 395 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

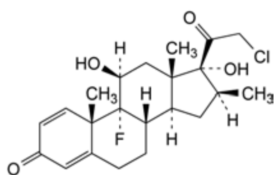
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

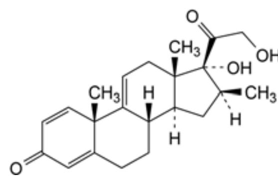
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G, H, I, J.*



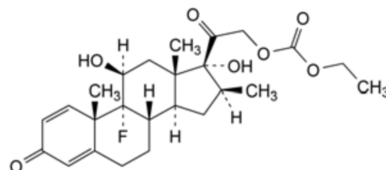
A. 9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione (dexaméthasone),



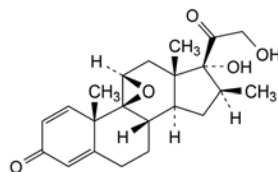
B. 21-chloro-9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-méthyl-prégna-1,4-diène-3,20-dione,



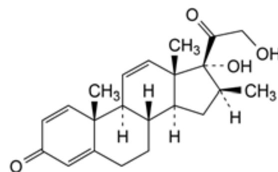
C. 17,21-dihydroxy-16β-méthylprégna-1,4,9(11)-triène-3,20-dione,



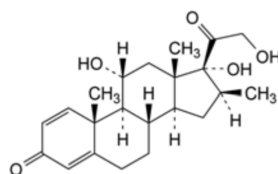
D. éthoxycarboxylate de 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle,



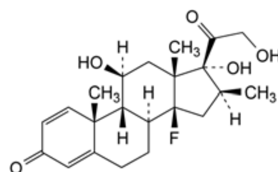
E. 9,11β-époxy-17,21-dihydroxy-16β-méthyl-9β-prégna-1,4-diène-3,20-dione,



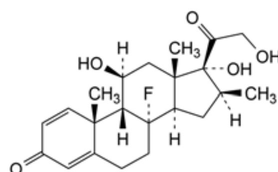
F. 17,21-dihydroxy-16β-méthylprégna-1,4,11-triène-3,20-dione,



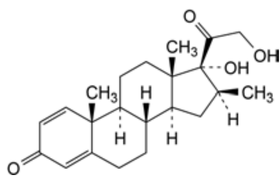
G. 11α,17,21-trihydroxy-16β-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione,



H. 14-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-méthyl-8α,9β,14β-prégna-1,4-diène-3,20-dione,



I. 8-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-méthyl-8α,9β-prégna-1,4-diène-3,20-dione,

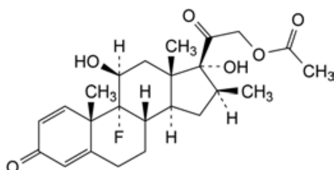


J. 17,21-dihydroxy-16β-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione.

01/2008:0975

BÉTAMÉTHASONE (ACÉTATE DE)

Betamethasoni acetas



$C_{24}H_{31}FO_6$ M_r 434,5

[987-24-6]

DÉFINITION

Acétate de 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

L'acétate de bétaméthasone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D, E, F.

A. Dissolvez 10,0 mg d'acétate de bétaméthasone dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Dans un tube de verre à bouchon rodé, introduisez 2,0 mL de cette solution. Ajoutez 10,0 mL de *solution sulfurique de phénylhydrazine R*, mélangez et chauffez dans un bain-marie à 60 °C pendant 20 min. Refroidissez immédiatement. L'absorbance (*2.2.25*) à 419 nm est au maximum de 0,10.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acétate de bétaméthasone SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal de *méthanol R*, évaporez au bain-marie à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'acétate de bétaméthasone dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*acétate de bétaméthasone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acétate de prednisolone SCR* dans de la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R.*

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable, quant à sa position et ses dimensions, à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* et chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable, quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions, à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

D. A 2 mL d'*acide sulfurique R,* ajoutez environ 2 mg d'acétate de bétaméthasone et agitez pour dissoudre. En 5 min, il se développe une intense coloration brun-rouge. Ajoutez cette solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez. La coloration s'atténue et la solution reste limpide.

E. Mélangez environ 5 mg d'acétate de bétaméthasone et 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement en moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R,* puis 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. A un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de solution de *nitrate de zirconyle R,* ajoutez 1,0 mL du filtrat. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de cette solution à celle d'un blanc préparé de la même manière. La solution à examiner est jaune et la solution à blanc est rouge.

F. Environ 10 mg d'acétate de bétaméthasone donnent la réaction de l'acétyle (*2.3.1*).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 120 à + 128 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g d'acétate de bétaméthasone dans du *dioxane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'acétate de bétaméthasone dans 4 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'*acétate de bétaméthasone SCR* et 2 mg d'*acétate de dexaméthasone SCR* (impureté B) dans la phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dans une fiole jaugée de 1000 mL, mélangez 380 mL d'*acétonitrile R* avec 550 mL d'*eau R* ; laissez reposer, puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* et mélangez à nouveau.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 30 min.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'acétate de bétaméthasone.

Temps de rétention : acétate de bétaméthasone = environ 19 min ; impureté B = environ 22 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,3 entre les pics dus à l'acétate de bétaméthasone et à l'impureté B ; si nécessaire, ajustez légèrement la teneur en acétonitrile dans la phase mobile.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 1,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,25 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g d'acétate de bétaméthasone.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g d'acétate de bétaméthasone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 240 nm.

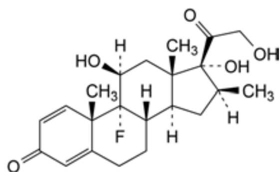
Calculez la teneur en $C_{24}H_{31}FO_6$ en prenant 350 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

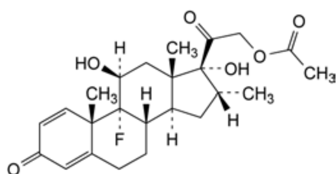
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

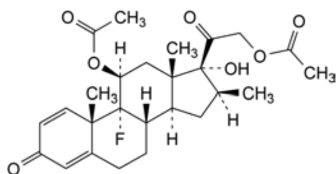
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D.*



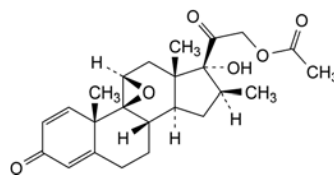
A. 9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione (bétaméthasone),



B. acétate de 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle (acétate de dexaméthasone),



C. diacétate de 9-fluoro-17-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-11β,21-diyle (11,21-diacétate de bétaméthasone),

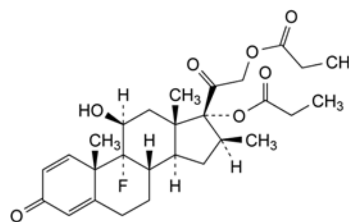


D. acétate de 9,11β-époxy-17-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxo-9β-prégna-1,4-dién-21-yle.

01/2008:0809
corrigé 6.0

BÉTAMÉTHASONE (DIPROPIONATE DE)

Betamethasoni dipropionas



$C_{28}H_{37}FO_7$ M_r 504,6
[5593-20-4]

DÉFINITION

Dipropanoate de 9-fluoro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-17,21-diyle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, D, E, F.

A. Dissolvez 10,0 mg de dipropionate de bétaméthasone dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Dans un tube de verre à bouchon rodé, introduisez 2,0 mL de cette solution. Ajoutez 10,0 mL de *solution sulfurique de phénylhydrazine R*, mélangez et chauffez dans un bain-marie à 60 °C pendant 20 min. Refroidissez immédiatement. L'absorbance (*2.2.25*) mesurée à 419 nm est au maximum de 0,10.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *dipropionate de bétaméthasone SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de dipropionate de bétaméthasone dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *dipropionate de bétaméthasone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acétate de désoxycortone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable, quant à sa position et ses dimensions, à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable, quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 25 mg de dipropionate de bétaméthasone dans du *méthanol R* en chauffant doucement et complétez à 5 mL avec le même solvant (solution A). Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution à examiner (b). Dans un tube de verre de 15 mL à bouchon rodé ou muni d'un capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 2 mL de solution A. Ajoutez 10 mL de *solution méthanolique saturée de bicarbonate de potassium R* et faites passer immédiatement un fort courant d'*azote R* à travers la solution pendant 5 min. Fermez le tube. Chauffez dans un bain-marie à 45 °C à l'abri de la lumière pendant 2 h. Laissez refroidir.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *dipropionate de bétaméthasone SCR* dans du *méthanol R* en chauffant doucement et complétez à 5 mL avec le même solvant (solution B). Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Dans un tube de verre de 15 mL à bouchon rodé ou muni d'un capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 2 mL de solution B. Ajoutez 10 mL de *solution méthanolique saturée de bicarbonate de potassium R* et faites passer immédiatement un fort courant d'*azote R* à travers la solution pendant 5 min. Fermez le tube. Chauffez dans un bain-marie à 45 °C à l'abri de la lumière pendant 2 h. Laissez refroidir.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable, quant à sa position et ses dimensions, à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante.

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* et chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable, quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions, à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante. La tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (b) et la solution témoin (b) présente un R_F nettement inférieur à celui de la tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (a) et la solution témoin (a).

E. A 2 mL d'*acide sulfurique R*, ajoutez environ 2 mg de dipropionate de bétaméthasone et agitez pour dissoudre. En 5 min, il se développe une intense coloration brun-rouge. Ajoutez cette solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez. La coloration s'atténue et la solution reste limpide.

F. Mélangez environ 5 mg de dipropionate de bétaméthasone et 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement en moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R*, 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. A un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*, ajoutez 1,0 mL du filtrat. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution à celle d'un blanc préparé de la même manière. La solution à examiner est jaune et le blanc est rouge.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 63 à + 70 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de dipropionate de bétaméthasone dans du *dioxane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 62,5 mg de dipropionate de bétaméthasone dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *dipropionate de bétaméthasone SCR* et 2,5 mg de *dipropionate de béclométasone anhydre SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm ;
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez avec précaution 350 mL d'*eau R* et 600 mL d'*acétonitrile R* et laissez équilibrer ; complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* et mélangez à nouveau.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 45 min.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du dipropionate de bétaméthasone.

Temps de rétention : dipropionate de bétaméthasone = environ 9 min ; dipropionate de béclométasone = environ 10,7 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus au dipropionate de bétamétasone et au diproponiate de béclométasone ; si nécessaire, ajoutez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,75 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent), et 1 seul au plus de ces pics peut présenter une surface supérieure à 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *total* : au maximum 1,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,025 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g de dipropionate de bétaméthasone.

DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg de dipropionate de bétaméthasone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 240 nm.

Calculez la teneur en $C_{28}H_{37}FO_7$ en prenant 305 comme valeur de l'absorbance spécifique.

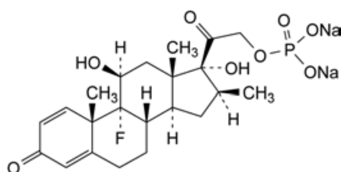
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0810

BÉTAMÉTHASONE (PHOSPHATE SODIQUE DE)

Betamethasoni natrii phosphas



$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ M_r 516,4
[151-73-5]

DÉFINITION

Phosphate de 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle et de disodium.

Teneur : 96,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, très hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D, E, F.

A. Dissolvez 10,0 mg de substance à examiner dans 5 mL d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*. Dans un tube de verre à bouchon rodé, introduisez 2,0 mL de cette solution. Ajoutez 10,0 mL de *solution sulfurique de phénylhydrazine R*, mélangez et chauffez dans un bain-marie à 60 °C pendant 20 min. Refroidissez immédiatement. L'absorbance (*2.2.25*) mesurée au maximum d'absorption à 450 nm est au maximum de 0,10.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *phosphate sodique de bétaméthasone SCR*.
Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*éthanol à 96 pour cent R*, évaporez au bain-marie à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *phosphate sodique de bétaméthasone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *phosphate sodique de prednisolone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).
Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.
Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, butanol R* (20:20:60 *V/V/V*).
Dépôt : 5 µL.
Développement : sur un parcours de 15 cm.
Séchage : à l'air.
Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.
Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable, quant à sa position et ses dimensions, à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).
Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.
Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).
Conformité du système : solution témoin (b) :
– le chromatogramme présente 2 taches qui peuvent toutefois ne pas être totalement séparées.

D. A 2 mL d'*acide sulfurique R*, ajoutez environ 2 mg de substance à examiner et agitez pour dissoudre. En 5 min, il se développe une intense coloration brun-rouge. Ajoutez la solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez. La coloration s'atténue et la solution reste limpide.

E. Mélangez environ 5 mg de substance à examiner et 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R*, 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. A un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*, ajoutez 1,0 mL du filtrat. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution par rapport à un blanc préparé de la même manière. La solution à examiner est jaune et la solution à blanc est rouge.

F. A environ 40 mg de substance à examiner, ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique R* et chauffez doucement jusqu'à apparition de vapeurs blanches. Ajoutez, goutte à goutte, de l'*acide nitrique R* et continuez à chauffer jusqu'à ce que la solution soit presque incolore. Refroidissez. Ajoutez 2 mL d'*eau R*, chauffez jusqu'à nouvelle apparition de vapeurs blanches et refroidissez. Ajoutez 10 mL d'*eau R* et neutralisez au *papier tournesol rouge R* avec de l'*ammoniaque diluée R1*. La solution donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*) et la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 7,5 à 9,0.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 5 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 98 à + 104 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 62,5 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *phosphate sodique de bétaméthasone SCR* et 25 mg de *phosphate sodique de dexaméthasone SCR* dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dans une fiole conique de 250 mL, pesez 1,360 g de *phosphate monopotassique R* et 0,600 g d'*hexylamine R*. Mélangez et laissez reposer pendant 10 min, puis dissolvez dans 185 mL d'*eau R*. Ajoutez 65 mL d'*acétonitrile R*, mélangez et filtrez (0,45 µm).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 45 min.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du phosphate sodique de bétaméthasone.

Temps de rétention : phosphate sodique de bétaméthasone = environ 14 min ; phosphate sodique de dexaméthasone = environ 15,5 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 fois entre les pics dus au phosphate sodique de bétaméthasone et au phosphate sodique de dexaméthasone ; si nécessaire, augmentez la concentration en acétonitrile ou augmentez la concentration en eau dans la phase mobile.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent), 1 seul au plus de ces pics peut présenter une surface supérieure à 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,025 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Phosphate inorganique : au maximum 1 pour cent.

Dissolvez 50 mg de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. A 10 mL de cette solution, ajoutez 5 mL de *réactif molybdovanadique R*, mélangez et laissez reposer pendant 5 min. Si la solution présente une coloration jaune, celle-ci n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et de la même manière, en utilisant 10 mL de *solution à 5 ppm de phosphate (PO_4) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 8,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 250,0 mL avec de l'*eau R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 241 nm.

Calculez la teneur en $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ en prenant 297 comme valeur de l'absorbance spécifique.

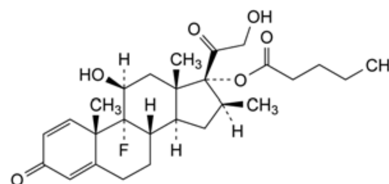
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2009:0811

BÉTAMÉTHASONE (VALÉRATE DE)

Betamethasoni valeras



$C_{27}H_{37}FO_6$ M_r 476,6

[2152-44-5]

DÉFINITION

Pentanoate de 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 192 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *17-valérate de bétaméthasone SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal de *chlorure de méthylène R*, évaporez au bain-marie à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 77 à + 83 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de valérate de bétaméthasone dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière. Préparez les solutions extemporanément.*

Mélange de solvants : *acide acétique glacial R*, phase mobile (1:1000 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de valérate de bétaméthasone dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 12,5 mg de *valérate de bétaméthasone pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés D et G) dans 5,0 mL du mélange de solvants. Utilisez 1,0 mL de cette solution pour dissoudre le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés de valérate de bétaméthasone SCR* (contenant les impuretés C, H et I).

Solution témoin (c). Dissolvez 6 mg de *bétaméthasone SCR* (impureté A) et 3 mg de *21-valérate de bétaméthasone SCR* (impureté E) dans 30,0 mL du mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 20 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*).

Débit : 1 mL/min .

Détection : spectrophotomètre à 239 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du valérate de bétaméthasone.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *valérate de bétaméthasone pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés C, D, G, H et I ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A et E.

Rétention relative par rapport au valérate de bétaméthasone (temps de rétention = environ 20 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté I = environ 0,6 ; impureté C = environ 0,8 ; impureté H = environ 1,3 ; impureté D = environ 1,4 ; impureté E = environ 1,6 ; impureté G = environ 2,0.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,7 entre les pics dus aux impuretés H et D.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,7 pour cent),
– *impuretés E, G* : pour chaque impureté, au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impuretés C, H, I* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 15 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de valérate de bétaméthasone.

DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg de valérate de bétaméthasone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 240 nm.

Calculez la teneur en $C_{27}H_{37}FO_6$ en prenant 325 comme valeur de l'absorbance spécifique.

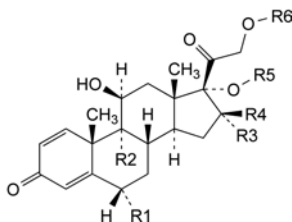
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, C, E, G, H, I.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, D, F.*



A. R1 = R3 = R5 = R6 = H, R2 = F, R4 = CH_3 : bétaméthasone,

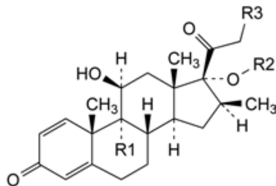
C. R1 = R4 = R6 = H, R2 = F, R3 = CH_3, R5 = CO-$[CH_2]_3$-CH_3 : pentanoate de 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yle (17-valérate de dexaméthasone),

E. R1 = R3 = R5 = H, R2 = F, R4 = CH_3, R6 = CO-$[CH_2]_3$-CH_3 : pentanoate de 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle (21-valérate de bétaméthasone),

G. R1 = Br, R2 = F, R3 = R6 = H, R4 = CH_3, R5 = CO-$[CH_2]_3$-CH_3 : pentanoate de 6α-bromo-9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yle (valérate de 6α-bromo-bétaméthasone),

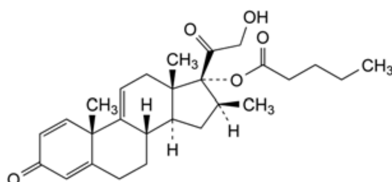
H. R1 = R3 = R6 = H, R2 = Cl, R4 = CH_3, R5 = CO-$[CH_2]_3$-CH_3 : pentanoate de 9-chloro-11β,21-dihydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yle (17-valérate de béclométhasone),

I. R1 = R3 = R4 = R6 = H, R2 = F, R5 = CO-$[CH_2]_3$-CH_3 : pentanoate de 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yle (17-valérate de 9-fluoro-prednisolone),



B. R1 = F, R2 = R3 = H : (11β,16β)-9-fluoro-11,17-dihydroxy-16-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione (21-désoxy-bétaméthasone),

D. R1 = Br, R2 = CO-$[CH_2]_3$-CH_3, R3 = OH : pentanoate de 9-bromo-11β,21-dihydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yle (valérate de 9-bromo-bétaméthasone),

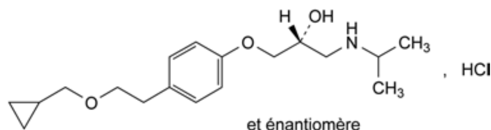


F. pentanoate de 21-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4,9(11)-trién-17-yle (δ-9(11) analogue de valérate de bétaméthasone).

01/2008:1072
corrigé 6.0

BÉTAXOLOL (CHLORHYDRATE DE)

Betaxololi hydrochloridum



$C_{18}H_{30}ClNO_3$ M_r 343,9
[63659-19-8]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (2*RS*)-1-[4-[2-(cyclopropylméthoxy)-éthyl]phénoxy]-3-[(1-méthyléthyl)amino]propan-2-ol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 113 °C à 117 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de bétaxolol SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de bétaxolol dans 1 mL de *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate de bétaxolol SCR* dans 2 mL de *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate d'oxprénolol SCR* dans 1 mL de solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acide perchlorique R, méthanol R, eau R* (0,5:50:50 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez une solution de *vanilline R* à 50 g/L dans un mélange de 5 volumes d'*acide sulfurique R*, de 10 volumes d'*acide acétique glacial R* et de 85 volumes de *méthanol R*. Chauffez à 100-105 °C jusqu'à obtention de l'intensité maximale de la coloration des taches (10-15 min). Examinez à la lumière du jour.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Le chlorhydrate de bétaxolol donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de bétaxolol dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 0,20 g de chlorhydrate de bétaxolol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,2 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge. Ajoutez 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de chlorhydrate de bétaxolol dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 8 mg de chlorhydrate de bétaxolol et 4 mg d'*impureté A de bétaxolol SCR* dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 175 mL d'*acétonitrile R* avec 175 mL de *méthanol R* et complétez à 1 litre avec une solution à 3,4 g/L de *phosphate monopotassique R*, préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 273 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du bétaxolol.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et au bétaxolol.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,025 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,025 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate de bétaxolol dans 20 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de bétaxolol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de bétaxolol.

Monographies B

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de bétaxolol dans un mélange de 10,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

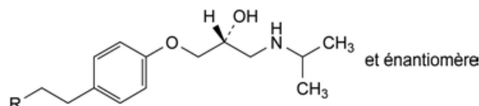
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 34,39 mg de $C_{18}H_{30}ClNO_3$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

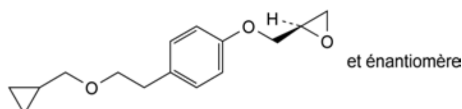
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E.*



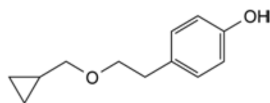
A. R = H : (2*RS*)-1-(4-éthylphénoxy)-3-[(1-méthyléthyl)-amino]propan-2-ol,

B. R = OH : (2*RS*)-1-[4-(2-hydroxyéthyl)phénoxy]-3-[(1-méthyléthyl)amino]propan-2-ol,

E. R = O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3 : (2*RS*)-1-[4-(2-butoxyéthyl)-phénoxy]-3-[(1-méthyléthyl)amino]propan-2-ol,



C. 2-[[4-[2-(cyclopropylméthoxy)éthyl]phénoxy]méthyl]oxirane,

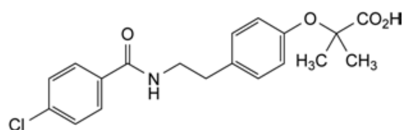


D. 4-[2-(cyclopropylméthoxy)éthyl]phénol.

07/2010:1394

BÉZAFIBRATE

Bezafibratum



$C_{19}H_{20}ClNO_4$ M_r 361,8
[41859-67-0]

DÉFINITION

Acide 2-[4-[2-[(4-chlorobenzoyl)amino]éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylformamide, assez soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent. Le bézafibrate se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

Le bézafibrate présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 181 °C à 185 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *bézafibrate SCR.*

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, puis évaporez à siccité. Séchez les résidus sous vide à 80 °C pendant 1 h et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de bézafibrate dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *bézafibrate SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, méthyléthylcétone R, xylène R* (2,7:30:60 *V/V/V*).

Dépot : 5 µL.

Développement : sur la moitié de la plaque.

Séchage : à 120 °C pendant au moins 15 min.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de bézafibrate dans du *diméthylformamide R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de bézafibrate dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). A 1 mL de solution à examiner, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et évaporez à siccité sur une plaque chauffante. Dissolvez le résidu dans 20 mL de phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,125 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 40 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 2,72 g/L ajustée à pH 2,3 avec de l'*acide phosphorique R* et 60 volumes de *méthanol R.*

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 228 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : le temps nécessaire pour détecter l'ester attendu qui peut être l'impureté C, D ou E selon le procédé de synthèse.

Rétention relative par rapport au bézafibrate (temps de rétention = environ 6,0 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté B = environ 0,6 ; impureté C = environ 1,5 ; impureté D = environ 2,3 ; impureté E = environ 6,2.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les 2 pics principaux dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ;
– *rapport signal/bruit* : au minimum 5 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :
– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,75 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 300 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Filtrez la suspension obtenue sur un filtre mouillé préalablement lavé avec de l'*eau R* jusqu'à élimination des chlorures. Préparez le témoin avec 9 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R* et 6 mL d'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de bézafibrate satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de bézafibrate.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bézafibrate.

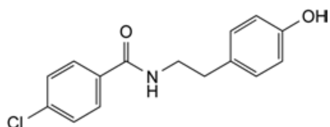
DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de bézafibrate dans 50 mL d'un mélange de 25 volumes d'*eau R* et de 75 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* jusqu'à virage au rose. Effectuez un titrage à blanc.

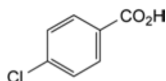
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 36,18 mg de $C_{19}H_{20}ClNO_4$.

IMPURETÉS

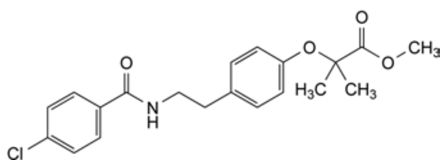
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E.*



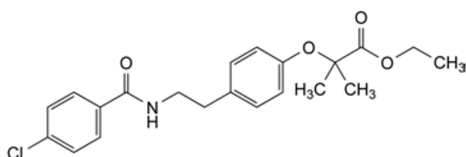
A. 4-chloro-*N*-[2-(4-hydroxyphényl)éthyl]benzamide (chlorobenzoyltyramine),



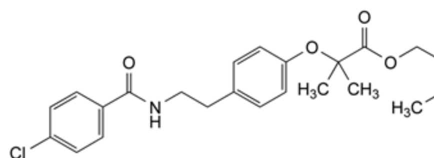
B. acide 4-chlorobenzoïque,



C. 2-[4-[2-[(4-chlorobenzoyl)amino]éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate de méthyle,



D. 2-[4-[2-[(4-chlorobenzoyl)amino]éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle,

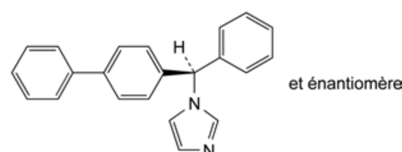


E. 2-[4-[2-[(4-chlorobenzoyl)amino]éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate de butyle.

01/2008:1395
corrigé 6.5

BIFONAZOLE

Bifonazolum



$C_{22}H_{18}N_2$ M_r 310,4
[60628-96-8]

DÉFINITION

1-[(*RS*)-(Biphényl-4-yl)phénylméthyl]-1*H*-imidazole.

Teneur : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol anhydre.

Le bifonazole présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *bifonazole SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal de *2-propanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : − 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 0,20 g de bifonazole dans 20,0 mL de *méthanol R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon pH 3,2. Mélangez 2,0 mL d'*acide phosphorique R* avec de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Ajustez à pH 3,2 avec de la *triéthylamine R*.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de bifonazole dans 25 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec la solution tampon pH 3,2.

Solution témoin (a). Prélevez 0,25 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la solution tampon pH 3,2.

Solution témoin (b). Dissolvez 25,0 mg d'*imidazole R* (impureté C) dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Prélevez 0,25 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la solution tampon pH 3,2.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté B de bifonazole SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Mélangez 0,25 mL de solution à examiner et 0,25 mL de solution témoin (c), puis complétez à 50,0 mL avec la solution tampon pH 3,2.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :
– *phase mobile A* : *acétonitrile R1*, solution tampon pH 3,2 (20:80 *V/V*),
– *phase mobile B* : solution tampon pH 3,2, *acétonitrile R1* (20:80 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 8	60	40
8 - 12	60 → 10	40 → 90
12 - 30	10	90

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 50 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (b) et (d).

Temps de rétention : impureté B = environ 4 min ; bifonazole = environ 4,5 min.

Conformité du système : solution témoin (d) :
– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté B et au bifonazole.

Limites :
– *impureté B* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *impuretés A, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de bifonazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bifonazole.

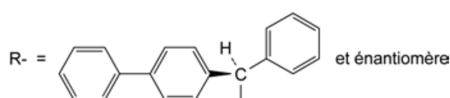
DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de bifonazole dans 80 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

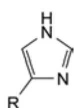
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 31,04 mg de $C_{22}H_{18}N_2$.

IMPURETÉS

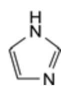
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D.*



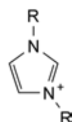
A. R-OH : (*RS*)-(biphényl-4-yl)phénylméthanol,



B. 4-[(*RS*)-(biphényl-4-yl)phénylméthyl]-1*H*-imidazole,



C. 1*H*-imidazole,

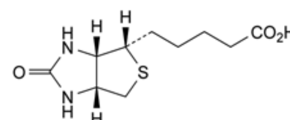


D. ion 1,3-bis[(biphényl-4-yl)phénylméthyl]-1*H*-imidazolium.

01/2008:1073
corrigé 6.0

BIOTINE

Biotinum



$C_{10}H_{16}N_2O_3S$ M_r 244,3

[58-85-5]

DÉFINITION

La biotine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide 5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxohexahydrothiéno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]pentanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, très peu solubles dans l'eau et dans l'alcool, pratiquement insolubles dans l'acétone. La biotine se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Examinez par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *biotine SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez en chauffant 10 mg environ de biotine dans 20 mL d'*eau R*. Laissez refroidir. Ajoutez 0,1 mL d'*eau de brome R*. L'eau de brome est décolorée.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,250 g de biotine dans une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution alcaline.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique de la solution S est de + 89 à + 93.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié (5 µm). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et conservez-les à l'abri d'une lumière vive.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 50 mg de biotine dans de l'*acide acétique glacial R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acide acétique glacial R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *biotine SCR* dans de l'*acide acétique glacial R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*acide acétique glacial R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 40 mL avec de l'*acide acétique glacial R*.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 5 volumes de *méthanol R*, de 25 volumes d'*acide acétique glacial R* et de 75 volumes de *toluène R*. Séchez la plaque dans un courant d'air chaud. Laissez refroidir et pulvérisez de la *solution de 4-diméthylaminocinnamaldéhyde R*. Examinez immédiatement à la lumière du jour. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) et une seule d'entre elles peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,25 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de biotine satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de biotine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de biotine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

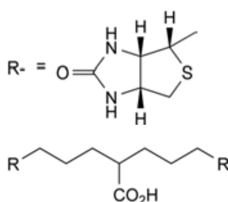
Mettez en suspension 0,200 g de biotine dans 5 mL de *diméthylformamide R*. Chauffez jusqu'à dissolution totale de la substance. Ajoutez 50 mL d'*éthanol R* et titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 24,43 mg de $C_{10}H_{16}N_2O_3S$.

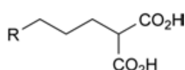
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

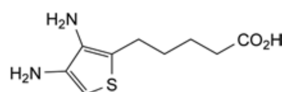
IMPURETÉS



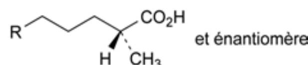
A. acide di[3-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxohexahydrothiéno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]propyl]acétique,



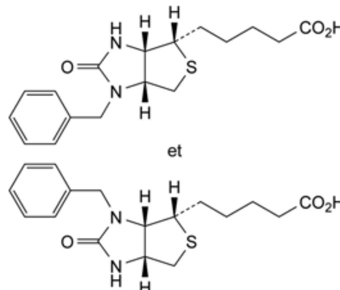
B. acide 4-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxohexahydrothiéno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]butane-1,1-dicarboxylique,



C. acide 5-(3,4-diamino-2-thiényl)pentanoïque,



D. acide 2-méthyl-5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxohexahydrothiéno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]pentanoïque,

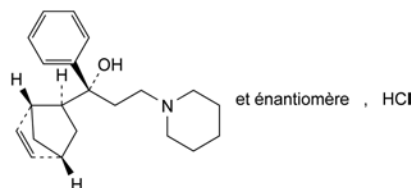


E. acide 5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-3-benzyl-2-oxohexahydrothiéno[3,4-*d*]imidazol-4-yl]pentanoïque et acide 5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-1-benzyl-2-oxohexahydrothiéno[3,4-d]imidazol-4-yl]pentanoïque.

01/2008:1074
corrigé 6.0

BIPÉRIDÈNE (CHLORHYDRATE DE)

Biperideni hydrochloridum



$C_{21}H_{30}ClNO$ M_r 347,9
[1235-82-1]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (1*RS*)-1-[(1*RS*,2*SR*,4*RS*)-bicyclo[2.2.1]hept-5-én-2-yl]-1-phényl-3-(pipéridin-1-yl)propan-1-ol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau et dans l'alcool, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

F : environ 280 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de bipéridène SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de chlorhydrate de bipéridène dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.
Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *chlorhydrate de bipéridène SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.
Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté A de bipéridène SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 2 mL avec la même solution.
Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *diéthylamine R, méthanol R, toluène R* (1:1:20 *V/V/V*).

Dépot : 5 μL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution diluée de iodobismuthate de potassium R*, puis de la *solution de nitrite de sodium R* ; examinez à la lumière du jour.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

C. A environ 20 mg de chlorhydrate de bipéridène, ajoutez 5 mL d'*acide phosphorique R*. Il se développe une coloration verte.

D. Le chlorhydrate de bipéridène donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de bipéridène dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, en chauffant doucement si nécessaire, et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et elle est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 6,5 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de bipéridène dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 10 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de chlorhydrate de bipéridène et 5 mg d'*impureté A de bipéridène SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : l = 50 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)(divinyl)siloxane R* (épaisseur de film 0,25 μm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 0,4 mL/min.

Rapport de division : 1:250.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 5	200
	5 - 40	200 → 270
Chambre à injection		250
Détecteur		300

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du bipéridène.

Rétention relative par rapport au bipéridène : impuretés A, B et C = entre 0,95 et 1,05.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre le pic dû au bipéridène (1er pic) et le pic dû à l'impureté A (2e pic) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 6 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum 0,50 pour cent de la surface du pic principal,
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent de la surface du pic principal,
– *total des impuretés A, B et C* : au maximum 1,0 pour cent de la surface du pic principal,
– *total des impuretés autres que A, B et C* : au maximum 0,50 pour cent de la surface du pic principal,
– *limite d'exclusion* : 0,05 pour cent de la surface du pic principal.

Impureté F (*2.4.24*) : au maximum 2 ppm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1.0 g de chlorhydrate de bipéridène satisfait à l'essai limite D. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de chlorhydrate de bipéridène.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de bipéridène.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de bipéridène dans 60 mL d'*alcool R*. Dans un récipient fermé, titrez par l'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,1 M* correspond à 34,79 mg de $C_{21}H_{30}ClNO$.

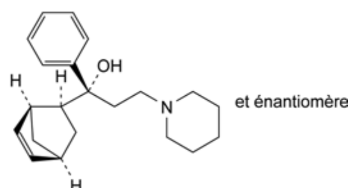
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

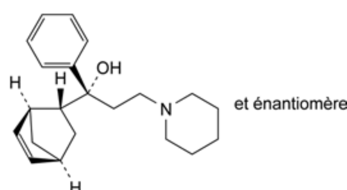
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, F.

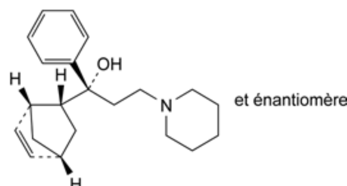
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: D, E.*



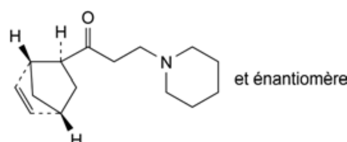
A. (1*RS*)-1-[(1*SR*,2*SR*,4*SR*)-bicyclo[2.2.1]hept-5-én-2-yl]-1-phényl-3-(pipéridin-1-yl)propan-1-ol (isomère *endo*),



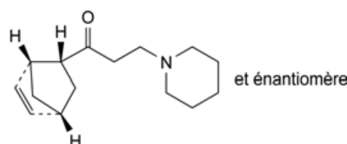
B. (1*RS*)-1-[(1*SR*,2*RS*,4*SR*)-bicyclo[2.2.1]hept-5-én-2-yl]-1-phényl-3-(pipéridin-1-yl)propan-1-ol,



C. (1*RS*)-1-[(1*RS*,2*RS*,4*RS*)-bicyclo[2.2.1]hept-5-én-2-yl]-1-phényl-3-(pipéridin-1-yl)propan-1-ol,



D. 1-[(1*RS*,2*SR*,4*RS*)-bicyclo[2.2.1]hept-5-én-2-yl]-3-(pipéridin-1-yl)propan-1-one,



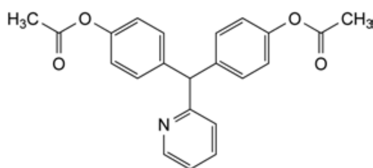
E. 1-[(1*RS*,2*RS*,4*RS*)-bicyclo[2.2.1]hept-5-én-2-yl]-3-(pipéridin-1-yl)propan-1-one,

F. benzène.

01/2008:0595
corrigé 6.0

BISACODYL

Bisacodylum



$C_{22}H_{19}NO_4$ M_r 361,4
[603-50-9]

DÉFINITION

Diacétate de 4,4′-(pyridin-2-ylméthylène)diphényle.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. Le bisacodyl se dissout dans les acides minéraux dilués.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 131 °C à 135 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de bisacodyl dans une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 6 g/L dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 6 g/L dans du *méthanol R*.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximum d'absorption : à 248 nm.

Epaulement : à 290 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 632 à 672.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *bisacodyl SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *chloroforme R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de bisacodyl dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *bisacodyl SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *méthyléthylcétone R, xylène R* (50:50 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air, en chauffant si nécessaire à 100-105 °C.

Détection : pulvérisez un mélange à volumes égaux d'*iode 0,05 M* et d'*acide sulfurique dilué R*.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Acidité ou alcalinité. Agitez 1,0 g de bisacodyl avec 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Chauffez à ébullition, refroidissez et filtrez. Ajoutez 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* et 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est jaune. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Mélange de solvants : *acide acétique glacial R, acétonitrile R, eau R* (4:30:66 *V/V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de bisacodyl dans 25 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 2,0 mg de *bisacodyl pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans 1,0 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 2,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg de *bisacodyl pour identification des pics SCR* (contenant l'impureté F) dans 2,5 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Monographies B

Phase mobile : mélangez 45 volumes d'*acétonitrile R* et 55 volumes d'une solution de *formiate d'ammonium R* à 1,58 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide formique anhydre R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 265 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention du bisacodyl.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *bisacodyl pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et E.

Rétention relative par rapport au bisacodyl (temps de rétention = environ 13 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,4 ; impureté C = environ 0,45 ; impureté D = environ 0,8 ; impureté E = environ 0,9 ; impureté F = environ 2,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au bisacodyl.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,7,
– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impuretés C, E* : pour chaque impureté, au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impureté D* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté F* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g de bisacodyl.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bisacodyl.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de bisacodyl dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

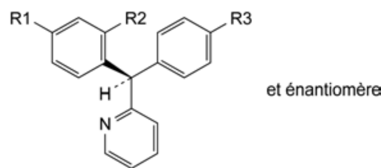
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 36,14 mg de $C_{22}H_{19}NO_4$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.



A. R1 = R3 = OH, R2 = H : 4,4′-(pyridin-2-ylméthylène)diphénol,

B. R1 = H, R2 = R3 = OH : 2-[(*RS*)-(4-hydroxyphényl)(pyridin-2-yl)méthyl]phénol,

C. R1 = OH, R2 = H, R3 = O-CO-CH_3 : acétate de 4-[(*RS*)-(4-hydroxyphényl)(pyridin-2-yl)méthyl]phényle,

E. R1 = H, R2 = R3 = O-CO-CH_3 : acétate de 2-[(*RS*)-[4-(acétyloxy)phényl](pyridin-2-yl)méthyl]phényle,

D. structure inconnue,

F. structure inconnue.

01/2008:0012
corrigé 7.0

BISMUTH (SOUS-CARBONATE DE)

Bismuthi subcarbonas

DÉFINITION

Teneur : 80,0 pour cent à 82,5 pour cent de Bi (A_r 209,0) (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. Le sous-carbonate de bismuth se dissout avec effervescence dans les acides minéraux.

IDENTIFICATION

A. Le sous-carbonate de bismuth donne la réaction des carbonates (*2.3.1*).

B. Le sous-carbonate de bismuth donne les réactions du bismuth (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Agitez 5,0 g de sous-carbonate de bismuth avec 10 mL d'*eau R* et ajoutez 20 mL d'*acide nitrique R*. Chauffez jusqu'à dissolution, refroidissez et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et elle est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 500 ppm.

Prélevez 6,6 mL de solution S, ajoutez 4 mL d'*acide nitrique R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Nitrates : au maximum 0,4 pour cent.

Dans une fiole conique de 125 mL, introduisez 0,25 g de sous-carbonate de bismuth, ajoutez 20 mL d'*eau R*, 0,05 mL de *solution de carmin d'indigo R1*, puis en une seule fois mais avec précaution, 30 mL d'*acide sulfurique R*. Titrez immédiatement par la *solution de carmin d'indigo R1* jusqu'à coloration bleu stable. Le nombre de millilitres utilisé n'excède pas *n*, *n* étant le volume de solution correspondant à 1 mg de NO_3.

Métaux alcalins et alcalino-terreux : au maximum 1,0 pour cent.

A 1,0 g de sous-carbonate de bismuth, ajoutez 10 mL d'*eau R* et 10 mL d'*acide acétique R*. Chauffez à ébullition pendant 2 min, refroidissez et filtrez. Lavez le résidu avec 20 mL d'*eau R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage. Ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 20 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition et faites passer un courant de *sulfure d'hydrogène R* à travers la solution bouillante jusqu'à précipitation complète, filtrez et lavez le résidu à l'*eau R*. Réunissez le filtrat et les eaux de

lavage, puis évaporez au bain-marie à siccité. Au résidu, ajoutez 0,5 mL d'*acide sulfurique R*. Calcinez doucement et laissez refroidir. La masse du résidu est au maximum de 10 mg.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 5 ppm.

Dans un ballon à distiller, introduisez 0,5 g de sous-carbonate de bismuth, 5 mL d'*eau R* et 7 mL d'*acide sulfurique R*. Laissez refroidir, ajoutez 5 g de *mélange réducteur R* et 10 mL d'*acide chlorhydrique R*. Chauffez graduellement jusqu'à ébullition pendant 15-30 min et continuez le chauffage de façon que la distillation se poursuive régulièrement et que le volume dans la fiole soit réduit de moitié, ou que le réfrigérant à air soit complètement rempli de vapeur depuis 5 min. Il est important d'arrêter la distillation avant que les vapeurs de trioxyde de soufre n'apparaissent. Recueillez le distillat dans un tube plongé dans de l'eau glacée et contenant 15 mL d'*eau R* refroidie. Lavez le réfrigérant à l'*eau R* et complétez le volume du distillat à 25 mL avec le même solvant. Préparez le témoin avec un mélange de 2,5 mL de *solution à 1 ppm d'arsenic (As) R* et de 22,5 mL d'*eau R*.

Cuivre : au maximum 50 ppm.

A 5 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*ammoniaque R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*, puis filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 1 mL d'une solution de *diéthyldithiocarbamate de sodium R* à 1 g/L. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions en remplaçant les 10 mL du filtrat par un mélange de 0,25 mL de *solution à 10 ppm de cuivre (Cu) R* et de 9,75 mL d'*eau R*.

Plomb : au maximum 20 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 12,5 g de sous-carbonate de bismuth dans 75 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide nitrique exempt de plomb R* et d'*eau R*. Chauffez à ébullition pendant 1 min, refroidissez et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de quantités appropriées de solution étalon de plomb et d'une dilution à 37 pour cent *V/V* d'*acide nitrique exempt de plomb R*.

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 283,3 nm (en fonction de l'appareil utilisé, la raie à 217,0 nm peut être utilisée).

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Argent : au maximum 25 ppm.

A 2,0 g de sous-carbonate de bismuth, ajoutez 1 mL d'*eau R*, puis 4 mL d'*acide nitrique R*. Chauffez doucement jusqu'à dissolution, puis complétez à 11 mL avec de l'*eau R*. Refroidissez, ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 5 min. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 10 mL de *solution à 5 ppm d'argent (Ag) R*, de 1 mL d'*acide nitrique R* et de 2 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de sous-carbonate de bismuth.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de sous-carbonate de bismuth dans 3 mL d'*acide nitrique R*, puis complétez à 250 mL avec de l'*eau R*. Effectuez le dosage du bismuth par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 20,90 mg de Bi.

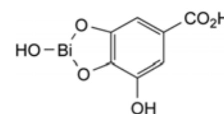
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1493
corrigé 7.0

BISMUTH (SOUS-GALLATE DE)

Bismuthi subgallas



$C_7H_5BiO_6$ — M_r 394,1
[99-26-3]

DÉFINITION

Complexe de bismuth et d'acide gallique.

Teneur : 48,0 pour cent à 51,0 pour cent de Bi (A_r 209,0) (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. Le sous-gallate de bismuth se dissout dans les acides minéraux avec décomposition et dans les solutions d'hydroxydes alcalins en donnant un liquide de coloration brun-rouge.

IDENTIFICATION

A. Mélangez 0,1 g de sous-gallate de bismuth avec 5 mL d'*eau R* et 0,1 mL d'*acide phosphorique R*. Portez à ébullition et maintenez l'ébullition pendant 2 min. Refroidissez et filtrez. Au filtrat, ajoutez 1,5 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Il se développe une coloration bleu-noir.

B. Le sous-gallate de bismuth donne la réaction (b) du bismuth (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Calcinez 1,0 g de sous-gallate de bismuth dans un creuset de quartz ou de porcelaine en augmentant la température très progressivement. Chauffez dans un four à moufle à 600 ± 50 °C pendant 2 h. Refroidissez et dissolvez le résidu en chauffant dans 4 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide nitrique exempt de plomb R* et d'*eau R*. Complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Acidité. Agitez 1,0 g de sous-gallate de bismuth avec 20 mL d'*eau R* pendant 1 min puis filtrez. Au filtrat ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,15 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

A 0,5 g de sous-gallate de bismuth, ajoutez 10 mL d'*acide nitrique dilué R*. Maintenez au bain-marie pendant 5 min puis filtrez. Prélevez 5 mL du filtrat et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Nitrates : au maximum 0,2 pour cent.

A 1,0 g de sous-gallate de bismuth, ajoutez 25 mL d'*eau R*, puis 25 mL d'un mélange de 2 volumes d'*acide sulfurique R* et de 9 volumes d'*eau R*. Maintenez à environ 50 °C pendant 1 min en agitant et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez avec précaution 30 mL d'*acide sulfurique R*. La solution obtenue n'est pas plus fortement jaune-brun qu'une solution témoin préparée simultanément comme suit : à 0,4 g d'*acide gallique R*, ajoutez 20 mL de *solution à 100 ppm de nitrate* (NO_3) *R* et 30 mL d'un mélange de 2 volumes d'*acide sulfurique R* et de 9 volumes d'*eau R*, puis filtrez ; à 10 mL de filtrat ajoutez avec précaution 30 mL d'*acide sulfurique R*.

Cuivre : au maximum 50 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. La solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de cuivre (Cu) R,* diluée avec une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 6,5 pour cent *V/V.*

Source : lampe à cathode creuse au cuivre.

Longueur d'onde : 324,7 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Plomb : au maximum 20 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. La solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R,* diluée avec une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 6,5 pour cent *V/V.*

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 283,3 nm (en fonction de l'appareil utilisé, la raie à 217,0 nm peut être utilisée).

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Argent : au maximum 25 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. La solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 5 ppm d'argent (Ag) R,* diluée avec une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 6,5 pour cent *V/V.*

Source : lampe à cathode creuse à l'argent.

Longueur d'onde : 328,1 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Substances non précipitables par l'ammoniaque : au maximum 1,0 pour cent.

Dans une capsule de porcelaine ou de quartz, calcinez 2,0 g de sous-gallate de bismuth, en augmentant très progressivement la température jusqu'à 600 ± 50 °C ; laissez refroidir. Humectez le résidu avec 2 mL d'*acide nitrique R,* évaporez à siccité au bain-marie puis chauffez avec précaution et calcinez à nouveau à 600 ± 50 °C. Après refroidissement, dissolvez le résidu dans 5 mL d'*acide nitrique R* puis complétez à 20 mL avec de l'*eau R.* A 10 mL de solution, ajoutez de l'*ammoniaque concentrée R* jusqu'à réaction alcaline et filtrez. Lavez le résidu avec de l'*eau R.* Réunissez le filtrat et les eaux de lavage puis évaporez au bain-marie à siccité. Au résidu, ajoutez 0,3 mL d'*acide sulfurique dilué R* et calcinez. La masse du résidu est au maximum de 10 mg.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 7,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de sous-gallate de bismuth.

DOSAGE

A 0,300 g de sous-gallate de bismuth, ajoutez 10 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide nitrique R* et d'*eau R,* chauffez à ébullition et maintenez l'ébullition pendant 2 min. Ajoutez 0,1 g de *chlorate de potassium R,* chauffez à ébullition et maintenez l'ébullition pendant 1 min. Ajoutez 10 mL d'*eau R* et chauffez jusqu'à obtention d'une solution incolore. A la solution chaude, ajoutez 200 mL d'*eau R* et 50 mg de *mélange composé au xylénolorange R.* Titrez par l'*édétate de sodium 0,1 M* jusqu'à virage au jaune.

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 20,90 mg de Bi.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1494
corrigé 7.0

BISMUTH (SOUS-NITRATE DE) LOURD

Bismuthi subnitras ponderosus

$4[BiNO_3(OH)_2],BiO(OH)$ M_r 1462

[1304-85-4]

DÉFINITION

Teneur : 71,0 pour cent à 74,0 pour cent de Bi (A_r 209,0) (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. Le sous-nitrate de bismuth se dissout dans les acides minéraux avec décomposition.

IDENTIFICATION

A. Prélevez 1 mL de solution S1 (voir Essai) et complétez à 5 mL avec de l'*eau R.* Ajoutez 0,3 mL de *solution d'iodure de potassium R.* Il se forme un précipité noir qui se dissout par addition de 2 mL de *solution d'iodure de potassium R,* en donnant une solution orange.

B. La substance à examiner donne la réaction (b) du bismuth (*2.3.1*).

C. La substance à examiner donne la réaction des nitrates (*2.3.1*).

D. pH (*2.2.3*) : au maximum 2,0 pour la solution S2 (voir Essai).

ESSAI

Solution S1. Agitez en chauffant légèrement 5,0 g de substance à examiner avec 10 mL d'*eau R* et ajoutez 20 mL d'*acide nitrique R.* Chauffez jusqu'à dissolution, refroidissez et complétez à 100 mL avec de l'*eau R.*

Solution S2. Dans une fiole jaugée de 20 mL, introduisez 1,00 g de substance à examiner et 2,0 mL d'*acide nitrique exempt de plomb R.* Laissez l'acide attaquer à froid et chauffez doucement à la fin, si nécessaire, pour dissoudre entièrement la prise d'essai. Ajoutez 10 mL d'*eau R,* agitez et ajoutez par petites fractions 4,5 mL d'*ammoniaque exempte de plomb R* ; agitez et laissez refroidir. Complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R,* agitez de nouveau et laissez décanter. La solution claire surnageante constitue la solution S2.

Acidité. Mettez en suspension 1,0 g de substance à examiner dans 15 mL d'*eau R* et agitez plusieurs fois. Laissez reposer pendant 5 min, puis filtrez. A 10 mL de filtrat, ajoutez 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R1.* Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M.*

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5,0 mL de solution S1. Ajoutez 3 mL d'*acide nitrique R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R.*

Cuivre : au maximum 50 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Solution S2.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de cuivre (Cu) R,* diluée avec de l'*acide nitrique exempt de plomb R* à 37 pour cent *V/V.*

Source : lampe à cathode creuse au cuivre.

Longueur d'onde : 324,7 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Plomb : au maximum 20 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Solution S2.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R,* diluée avec de l'*acide nitrique exempt de plomb R* à 37 pour cent *V/V.*

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 283,3 nm (en fonction de l'appareil utilisé, la raie à 217,0 nm peut être utilisée).

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Argent : au maximum 25 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Solution S2.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 5 ppm d'argent (Ag) R,* diluée avec de l'*acide nitrique exempt de plomb R* à 37 pour cent *V/V.*

Source : lampe à cathode creuse à l'argent.

Longueur d'onde : 328,1 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Substances non précipitables par l'ammoniaque : au maximum 1,0 pour cent.

A 20 mL de solution S1, ajoutez de l'*ammoniaque concentrée R* jusqu'à réaction alcaline et filtrez. Lavez le résidu avec de l'*eau R.* Réunissez le filtrat et les eaux de lavage, puis évaporez à siccité au bain-marie. Au résidu, ajoutez 0,3 mL d'*acide sulfurique dilué R* et calcinez. La masse du résidu est au maximum de 10 mg.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez en chauffant, 0,250 g de substance à examiner dans 10 mL d'un mélange de 2 volumes d'*acide perchlorique R* et de 5 volumes d'*eau R.* A la solution chaude, ajoutez 200 mL d'*eau R* et 50 mg de *mélange composé au xylénolorange R.* Titrez par l'*édétate de sodium 0,1 M* jusqu'à virage au jaune.

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 20,90 mg de Bi.

01/2008:1495
corrigé 7.0

BISMUTH (SOUS-SALICYLATE DE)

Bismuthi subsalicylas

$C_7H_5BiO_4$ M_r 362,1
[14882-18-9]

DÉFINITION

Complexe de bismuth et d'acide salicylique.

Teneur : 56,0 pour cent à 59,4 pour cent de Bi (A_r 209,0) (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'alcool. Le sous-salicycate de bismuth se dissout dans les acides minéraux avec décomposition.

IDENTIFICATION

A. A 0,5 g de sous-salicylate de bismuth, ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique R1.* Maintenez au bain-marie bouillant pendant 5 min, refroidissez et filtrez. Conservez le filtrat pour l'identification B. Lavez le résidu avec de l'*acide chlorhydrique dilué R,* puis avec de l'*eau R.* Dissolvez-le dans 0,5-1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R.* Ajoutez 15 mL d'*eau R.* Après neutralisation par l'*acide chlorhydrique dilué R,* la solution donne la réaction (a) des salicylates (*2.3.1*).

B. Le filtrat obtenu dans l'identification A donne la réaction (b) du bismuth (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Calcinez 1,0 g de sous-salicylate de bismuth dans un creuset de quartz ou de porcelaine en augmentant la température très progressivement. Chauffez dans un four à moufle à 600 ± 25 °C pendant 2 h. Refroidissez et dissolvez le résidu en chauffant dans 4 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide nitrique exempt de plomb R* et d'*eau R.* Complétez à 20 mL avec de l'*eau R.*

Acidité. Agitez 2,0 g de sous-salicylate de bismuth avec 30 mL d'*éther R* pendant 1 min, puis filtrez. Au filtrat ajoutez 30 mL d'*alcool R* et 0,1 mL de *solution de bleu de thymol R.* Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,35 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M.*

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Dissolvez 0,250 g de sous-salicylate de bismuth dans un mélange de 2 mL d'*acide nitrique R,* de 5 mL d'*eau R* et de 8 mL de *méthanol R.*

Nitrates : au maximum 0,4 pour cent.

A 0,1 g de sous-salicylate de bismuth, ajoutez 10 mL d'*eau R* et, avec précaution, 20 mL d'*acide sulfurique R.* Agitez. La solution n'est pas plus fortement colorée en jaune qu'une solution témoin préparée simultanément en ajoutant à 0,1 g d'*acide salicylique R,* 6 mL d'*eau R,* 4 mL de *solution à 100 ppm de nitrate (NO_3) R* et 20 mL d'*acide sulfurique R.*

Cuivre : au maximum 50 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. La solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de cuivre (Cu) R,* diluée avec une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 6,5 pour cent *V/V.*

Source : lampe à cathode creuse au cuivre.

Longueur d'onde : 324,7 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Plomb : au maximum 20 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. La solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R,* diluée avec une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 6,5 pour cent *V/V.*

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 283,3 nm (en fonction de l'appareil utilisé, la raie à 217,0 nm peut être utilisée).

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Argent : au maximum 25 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. La solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 5 ppm d'argent (Ag) R,* diluée avec une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 6,5 pour cent *V/V.*

Source : lampe à cathode creuse à l'argent.

Longueur d'onde : 328,1 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Bismuth soluble : au maximum 40 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Mettez en suspension 5,0 g de sous-salicylate de bismuth dans 100 mL d'*eau R.* Agitez continuellement pendant 2 h à 20-23 °C. Filtrez sur papier filtre (filtration lente), puis sur membrane microporeuse cellulosique (0,1 µm). A 10,0 mL de filtrat limpide, ajoutez 0,1 mL d'*acide nitrique R.*

Monographies B

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de bismuth (Bi) R*, diluée avec un mélange à volumes égaux d'*acide nitrique dilué R* et d'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au bismuth.

Longueur d'onde : 223,06 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de sous-salicylate de bismuth.

DOSAGE

Dissolvez en chauffant, 0,300 g de sous-salicylate de bismuth dans 10 mL d'un mélange de 2 volumes d'*acide perchlorique R* et de 5 volumes d'*eau R*. A la solution chaude, ajoutez 200 mL d'*eau R* et 50 mg de *mélange composé au xylénolorange R*. Titrez par l'*édétate de sodium 0,1 M* jusqu'à virage au jaune.

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 20,90 mg de Bi.

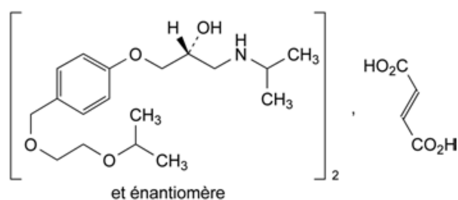
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

04/2008:1710
corrigé 6.4

BISOPROLOL (FUMARATE DE)

Bisoprololi fumaras



$C_{40}H_{66}N_2O_{12}$ M_r 767

[104344-23-2]

DÉFINITION

Fumarate de (*RS*)-1-[4-[[2-(1-méthyléthoxy)éthoxy]-méthyl]phénoxy]-3-[(1-méthyléthyl)amino]propan-2-ol .

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol.

Le fumarate de bisoprolol présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *fumarate de bisoprolol SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez, séchez les résidus à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa, puis enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées

A. Impuretés A et E. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de fumarate de bisoprolol dans la phase mobile A et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *bisoprolol pour conformité du système, méthode A SCR* (contenant les impuretés A, B et E) dans 1,0 mL de phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 10 volumes d'*acétonitrile R1* et 90 volumes d'une solution contenant 0,4 mL/L de *triéthylamine R1* et 3,12 g/L de *phosphate monosodique R*, préalablement ajustée à pH 4,2 avec de l'*acide phosphorique dilué R*,
– *phase mobile B* : mélangez 25 volumes d'une solution contenant 0,4 mL/L de *triéthylamine R1* et 3,12 g/L de *phosphate monosodique R*, préalablement ajustée à pH 4,2 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et 75 volumes d'*acétonitrile R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 40	95 → 10	5 → 90
40 - 45	10	90
45 - 50	10 → 95	90 → 5
50 - 60	95	5

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *bisoprolol pour conformité du système, méthode A SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus à l'acide fumarique et aux impuretés A, B et E.

Rétention relative par rapport au bisoprolol (temps de rétention = environ 14,5 min) : impureté A = environ 0,25 ; impureté G = environ 1,05 ; impureté B = environ 1,1 ; impureté E = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au bisoprolol et à l'impureté B.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impureté E* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'acide fumarique et d'un éventuel pic dû à l'impureté G.

B. Impuretés A et G. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R1, eau pour chromatographie R* (20:80 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de fumarate de bisoprolol dans le mélange de solvants, puis complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *bisoprolol pour conformité du système, méthode B SCR* (contenant les impuretés A et G) dans 1,0 mL de mélange de solvants.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
- *température* : 30 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : solution d'*acide phosphorique R* à 10 g/L,
- *phase mobile B* : solution d'*acide phosphorique R* à 10 g/L dans l'*acétonitrile R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 35	90 → 20	10 → 80
35 - 40	20 → 90	80 → 10
40 - 50	90	10

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 10 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *bisoprolol pour conformité du système, système B SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus à l'acide fumarique et aux impuretés A et G.

Rétention relative par rapport au bisoprolol (temps de rétention = environ 13,4 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté G = environ 1,02 ; impureté E = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté G, et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au bisoprolol.

Limites :

- *impureté G* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
- *impureté A* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'acide fumarique et d'un éventuel pic dû à l'impureté E.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g de fumarate de bisoprolol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de fumarate de bisoprolol.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de fumarate de bisoprolol dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 38,35 mg de $C_{40}H_{66}N_2O_{12}$.

CONSERVATION

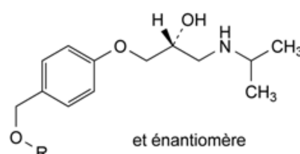
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, E, G.

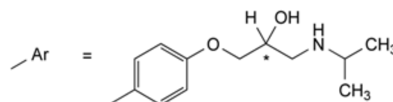
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) :

- *par la méthode A : B, C, D, F,*
- *par la méthode B : B, K, L, N, Q, R, S, T, U.*



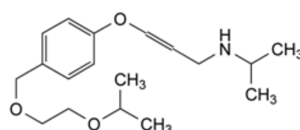
A. R = H : (*RS*)-1-(4-hydroxyméthylphénoxy)-3-isopropylaminopropan-2-ol,

B. R = CH_2-CH_2-O-$[CH_2]_2$-CH_3 : (*RS*)-1-isopropylamino-3-[4-(2-propoxyéthoxyméthyl)phénoxy]propan-2-ol,

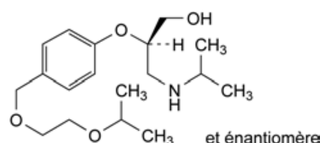


C. Ar-CH_2-Ar : (*RS*)-1-[4-[4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)benzyl]phénoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol,

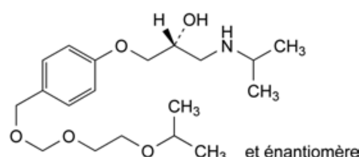
D. Ar-CH_2-O-CH_2-Ar : (*RS*)-1-[4-[4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)benzyloxylméthyl]phénoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol,



E. (*EZ*)-[3-[4-(2-isopropoxyéthoxyméthyl)phénoxy]allyl]-isopropylamine,

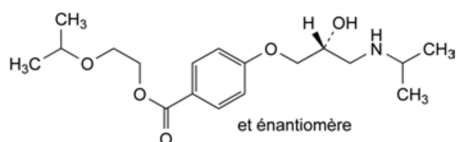


F. (*RS*)-2-[4-(2-isopropoxyéthoxyméthyl)phénoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol,

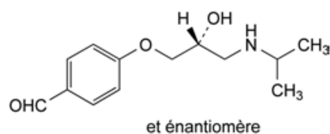


G. (2*RS*)-1-[4-[[(2-isopropoxyéthoxy)méthoxy]méthyl]-phénoxy]-3-isopropylamino-2-propanol,

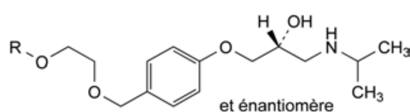
Monographies B



K. 4-[[(2*RS*)-2-hydroxy-3-(isopropylamino)propyl]oxy]benzoate de 2-isopropoxyéthyle,

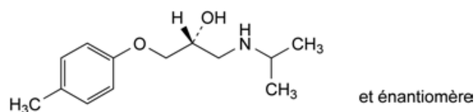


L. 4-[[(2*RS*)-2-hydroxy-3-(isopropylamino)propyl]oxy]benzaldéhyde,

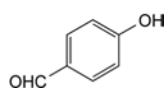


N. R = C_2H_5 : (2*RS*)-1-[4-[(2-éthoxyéthoxy)méthyl]phénoxy]-3-isopropylaminopropan-2-ol,

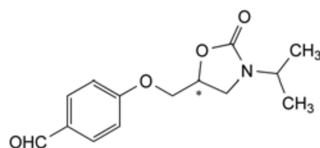
Q. R = CH_3 : (2*RS*)-1-(isopropylamino)-3-[4-(2-méthoxyéthoxy)méthyl]phénoxypropan-2-ol,



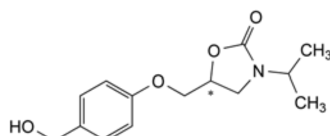
R. (2*RS*)-1-(isopropylamino)-3-(4-méthylphénoxy)propan-2-ol,



S. 4-hydroxybenzaldéhyde,



T. 4-[(3-isopropyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)méthoxy]benzaldéhyde,

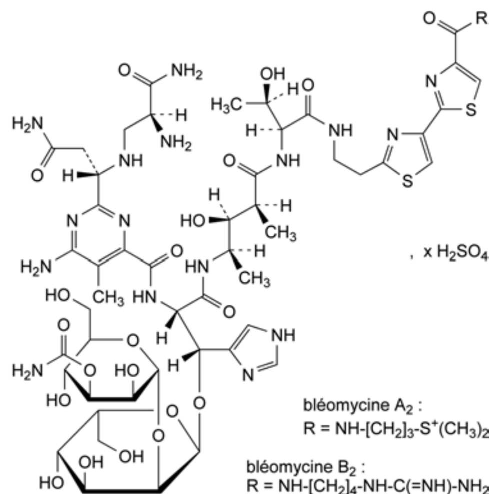


U. 5-[[4-(hydroxyméthyl)phénoxy]méthyl]-3-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-one.

01/2008:0976
corrigé 7.0

BLÉOMYCINE (SULFATE DE)

Bleomycini sulfas



[9041-93-4]

DÉFINITION

Sulfate d'un mélange de glycopeptides élaborés par *Streptomyces verticillus* ou obtenus par tout autre moyen, dont les 2 principaux composants sont le *N*-[3-(diméthylsulfonio)propyl]bléomycinamide (bléomycine A_2) et le *N*-[4-(carbamimidoylamino)butyl]bléomycinamide (bléomycine B_2).

Activité : au minimum 1500 UI/mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune, très hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de composition.

Résultats : les 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leurs temps de rétention et leurs dimensions aux 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. Le sulfate de bléomycine donne les réactions des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 430 nm est au maximum de 0,10.

Dissolvez 0,200 g de sulfate de bléomycine dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,0.

Dissolvez 50 mg de sulfate de bléomycine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Composition. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de sulfate de bléomycine dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *sulfate de bléomycine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (7 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *méthanol R,*

– *phase mobile B* : dissolvez 0,960 g de *pentanesulfonate de sodium R* dans 900 mL d'acide acétique à 4,8 g/L de $C_2H_4O_2$, ajoutez 1,86 g d'*édétate de sodium R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant, puis ajustez à pH 4,3 avec de l'*ammoniaque R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 60	10 → 40	90 → 60
60 - fin	40	60

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : jusqu'à élution de l'impureté D (environ 80 min).

Rétention relative par rapport à la bléomycine A_2 : impureté D = 1,5 à 2,5.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus à la bléomycine A_2 (1er pic principal) et à la bléomycine B_2 (2e pic principal) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

– *rapport signal/bruit* : au minimum 20 pour le pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 2 pour cent pour le pic principal après 6 injections de la solution témoin (a).

Limites :

– *bléomycine A_2* : 55 pour cent à 70 pour cent,

– *bléomycine B_2* : 25 pour cent à 32 pour cent,

– *somme des bléomycines A_2 et B_2* : au minimum 85 pour cent,

– *impureté D* : au maximum 5,5 pour cent,

– *somme des impuretés autres que D* : au maximum 9,5 pour cent,

– *limite d'exclusion* : 0,1 pour cent du total.

Cuivre : au maximum 200 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de sulfate de bléomycine dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 1,0 mL de la *solution à 10 ppm de cuivre (Cu) R* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R.*

Source : lampe à cathode creuse au cuivre.

Longueur d'onde : 324,7 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,67 kPa pendant 3 h sur 50 mg de sulfate de bléomycine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 5 UI/mg, si le sulfate de bléomycine est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

TITRAGE

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*) en utilisant la méthode par diffusion. Utilisez le *sulfate de bléomycine SCR* comme substance chimique de référence.

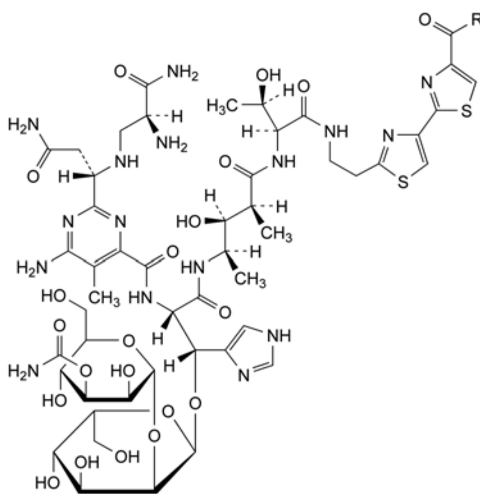
CONSERVATION

En récipient étanche, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *D.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C.*



A. R = OH : acide bléomycinique,

B. R = $NH-[CH_2]_3-NH-[CH_2]_4-NH_2$: bléomycine A_5,

C. R = $NH-[CH_2]_4-NH-C(=NH)-NH-[CH_2]_4-NH-C(=NH)-NH_2$: bléomycine B_4,

D. R = $NH-[CH_2]_3-S-CH_3$: déméthylbléomycine A_2.

01/2008:0013
corrigé 6.0

BORAX

Borax

$Na_2B_4O_7,10H_2O$ — M_r 381,4
[1303-96-4]

DÉFINITION

Tétraborate de disodium décahydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 103,0 pour cent de $Na_2B_4O_7,10H_2O$.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, cristaux incolores ou masses cristallines, efflorescents.

Solubilité : soluble dans l'eau, très soluble dans l'eau bouillante, facilement soluble dans le glycérol.

IDENTIFICATION

A. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,1 mL d'*acide sulfurique R* et 5 mL de *méthanol R,* puis enflammez la solution. Celle-ci brûle en donnant une flamme bordée de vert.

B. A 5 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R.* Il apparaît une coloration rouge qui disparaît par addition de 5 mL de *glycérol à 85 pour cent R.*

C. La solution S donne les réactions du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 4,0 g de borax dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 9,0 à 9,6 pour la solution S.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 50 ppm, déterminé avec la solution S.

Utilisez dans cet essai 1,0 mL d'*acide acétique R*. Préparez le témoin avec un mélange de 3 mL de *solution à 10 ppm de sulfate* (SO_4) *R* et de 12 mL d'*eau distillée R*.

Ammonium (*2.4.1*) : au maximum 10 ppm.

Prélevez 6 mL de solution S et complétez à 14 mL avec de l'*eau R*. Préparez le témoin avec un mélange de 2,5 mL de *solution à 1 ppm d'ammonium* (NH_4) *R* et de 7,5 mL d'*eau R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 5 ppm, déterminé sur 5 mL de solution S.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 100 ppm, déterminé avec la solution S.

Préparez le témoin avec un mélange de 6 mL de *solution à 10 ppm de calcium (Ca) R* et de 9 mL d'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 25 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez 20 g de *mannitol R* dans 100 mL d'*eau R,* en chauffant si nécessaire. Refroidissez puis ajoutez 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R* et neutralisez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à coloration rose. Ajoutez 3,00 g de borax et chauffez jusqu'à dissolution complète, puis refroidissez. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* jusqu'à réapparition de la coloration rose.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 0,1907 g de $Na_2B_4O_7,10H_2O$.

01/2008:0001
corrigé 6.0

BORIQUE (ACIDE)

Acidum boricum

H_3BO_3 M_r 61,8
[10043-35-3]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, paillettes brillantes incolores, onctueuses au toucher, ou cristaux blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, facilement soluble dans l'eau bouillante et dans le glycérol à 85 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez, en chauffant légèrement, 0,1 g d'acide borique dans 5 mL de *méthanol R*. Ajoutez 0,1 mL d'*acide sulfurique R* et enflammez la solution. Celle-ci brûle en donnant une flamme bordée de vert.

B. La solution S (voir Essai) est acide (*2.2.4*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 3,3 g d'acide borique dans 80 mL d'*eau distillée R* bouillante. Refroidissez et complétez à 100 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,8 à 4,8 pour la solution S.

Solubilité dans l'éthanol à 96 pour cent. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et elle est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g d'acide borique dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* bouillant.

Matières organiques. Chauffez progressivement l'acide borique au rouge sombre. Il ne noircit pas.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 450 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 15 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec un mélange de 2,5 mL de *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R* et de 7,5 mL d'*eau R*.

DOSAGE

Dissolvez, en chauffant, 1,000 g d'acide borique dans 100 mL d'*eau R* contenant 15 g de *mannitol R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* en présence de 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R* jusqu'à virage au rose.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 61,8 mg de H_3BO_3.

01/2010:2105

BOURRACHE (HUILE DE) RAFFINÉE

Boragonis officinalis oleum raffinatum

DÉFINITION

Huile grasse obtenue à partir de graines de *Borago officinalis* L. par extraction et/ou pression suivie(s) d'un raffinage. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaune clair ou jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole.

Densité : environ 0,921.

Indice de réfraction : environ 1,476.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A.

A. Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (*2.3.2*).
Résultats : le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme correspondant de la figure 2.3.2.-1.

B. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,5, ou au maximum 0,3 si l'huile de bourrache raffinée est destinée à la fabrication de préparations parentérales.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 10,0 ou au maximum 5,0 si l'huile de bourrache raffinée est destinée à la fabrication de préparations parentérales.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile de bourrache raffinée.

Impuretés à réaction alcaline (*2.4.19*). L'huile de bourrache raffinée satisfait à l'essai.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile de bourrache raffinée :

- *acides gras saturés de longueur de chaîne inférieure à C_{16}* : au maximum 0,3 pour cent,
- *acide palmitique* : 9,0 pour cent à 12,0 pour cent,
- *acide palmitoléique* : au maximum 0,6 pour cent,
- *acide stéarique* : 2,0 pour cent à 6,0 pour cent,
- *acide oléique* : 12,0 pour cent à 22,0 pour cent,
- *acide linoléique* : 30,0 pour cent à 41,0 pour cent,
- *acide gamma-linolénique* : 17,0 pour cent à 27,0 pour cent,
- *acide alpha-linolénique* : au maximum 0,5 pour cent,
- *acide arachidique* : au maximum 0,5 pour cent,
- *acide eicosénoïque* : 2,8 pour cent à 4,4 pour cent,
- *acide érucique* : au maximum 3,0 pour cent,
- *acide nervonique* : au maximum 4,5 pour cent.

Brassicastérol (*2.4.23*) : au maximum 0,3 pour cent dans la fraction stérolique de l'huile de bourrache raffinée.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'huile de bourrache raffinée.

CONSERVATION

En récipient bien rempli, étanche, sous gaz inerte, à l'abri de la lumière.

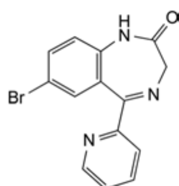
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que l'huile convient à la fabrication de préparations parentérales.

01/2008:0879

BROMAZÉPAM

Bromazepamum



$C_{14}H_{10}BrN_3O$ M_r 316,2

[1812-30-2]

DÉFINITION

7-Bromo-5-(pyridin-2-yl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble ou assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *bromazépam SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de bromazépam dans 9 mL d'un mélange de 1 volume d'*acétonitrile R* et de 8 volumes de *méthanol R*. Complétez à 20,0 mL avec une solution de *phosphate monopotassique R* à 11,33 g/L préalablement ajustée à pH 7,0 avec une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 100 g/L.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *bromazépam pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans 5 mL d'un mélange de 1 volume d'*acétonitrile R* et de 8 volumes de *méthanol R*. Complétez à 10,0 mL avec une solution de *phosphate monopotassique R* à 11,33 g/L préalablement ajustée à pH 7,0 avec une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 100 g/L.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3,5 µm),
- *température* : 50 °C.

Phase mobile : mélangez 5 volumes d'*acétonitrile R*, 45 volumes de *méthanol R* et 50 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 11,33 g/L préalablement ajustée à pH 7,0 avec une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 100 g/L.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du bromazépam.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *bromazépam pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et E.

Rétention relative par rapport au bromazépam (temps de rétention = environ 5 min) : impureté D = environ 1,4 ; impureté A = environ 1,5 ; impureté C = environ 1,6 ; impureté E = environ 2,1 ; impureté B = environ 2,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus au bromazépam et à l'impureté D et au minimum 1,2 entre les pics dus aux impuretés A et C.

Limites :

- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,3 ; impureté B = 1,8 ; impureté E = 2,1 ;
- *impuretés A, B, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
- *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé à 80 °C sous une pression ne dépassant pas 2,7 kPa pendant 4 h sur 1,000 g de bromazépam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bromazépam.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de bromazépam dans 20 mL d'*acide acétique anhydre R*. Ajoutez 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 31,62 mg de $C_{14}H_{10}BrN_3O$.

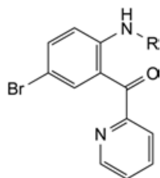
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, E.*

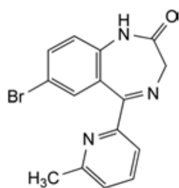
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C, D.*



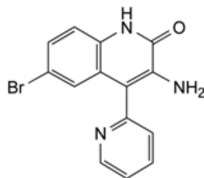
A. R = H : (2-amino-5-bromophényl)(pyridin-2-yl)méthanone,

B. R = CO-CH_2-Cl : *N*-[4-bromo-2-(pyridin-2-ylcarbonyl)phényl]-2-chloroacétamide,

E. R = CO-CH_2-Br : 2-bromo-*N*-[4-bromo-2-(pyridin-2-ylcarbonyl)phényl]acétamide,



C. 7-bromo-5-(6-méthylpyridin-2-yl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one,

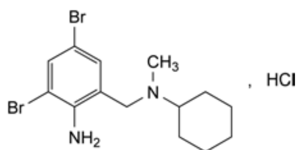


D. 3-amino-6-bromo-4-(pyridin-2-yl)quinoléin-2(1*H*)-one.

01/2008:0706
corrigé 6.0

BROMHEXINE (CHLORHYDRATE DE)

Bromhexini hydrochloridum



$C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$ M_r 412,6

[611-75-6]

DÉFINITION

Chlorhydrate de *N*-(2-amino-3,5-dibromobenzyl)-*N*-méthylcyclohexanamine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

Le chlorhydrate de bromhexine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A, E.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de bromhexine SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R,* évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de chlorhydrate de bromhexine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate de bromhexine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, butanol R* (17:17:66 *V/V/V*).

Dépôt : 20 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dissolvez environ 25 mg de chlorhydrate de bromhexine dans un mélange de 1 mL d'*acide sulfurique dilué R* et de 50 mL d'*eau R.* Ajoutez 2 mL de *chlorure de méthylène R* et 5 mL de *solution de chloramine R,* puis agitez. Il se développe une coloration jaune-brun dans la couche inférieure.

D. Dissolvez environ 1 mg de chlorhydrate de bromhexine dans 3 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M.* La solution donne la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

E. Dissolvez environ 20 mg de chlorhydrate de bromhexine dans 1 mL de *méthanol R* et ajoutez 1 mL d'*eau R.* La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,6 g de chlorhydrate de bromhexine dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de bromhexine dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*impureté C de bromhexine SCR* dans du *méthanol R,* ajoutez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R.* Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,12 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile : mélangez 0,50 mL d'*acide phosphorique R* et 950 mL d'*eau R*, ajustez à pH 7,0 avec de la *triéthylamine R* (environ 1,5 mL) et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ; mélangez 20 volumes de cette solution et 80 volumes d'*acétonitrile R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 248 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la bromhexine.

Rétention relative par rapport à la bromhexine (temps de rétention = environ 11 min) : impureté A = environ 0,1 ; impureté B = environ 0,2 ; impureté C = environ 0,4 ; impureté D = environ 0,5.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 12,0 entre les pics dus à l'impureté C et à la bromhexine.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent), et 1 seul au plus de ces pics présente une surface supérieure à la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de bromhexine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de bromhexine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de bromhexine dans 70 mL d'*alcool R* et ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 41,26 mg de $C_{14}H_{21}Br_2ClN_2$.

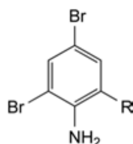
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

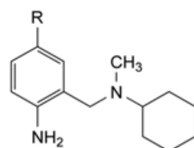
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: E.*



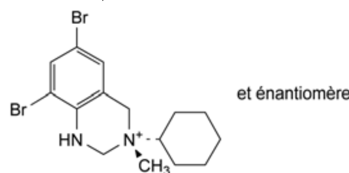
A. R = CH_2OH : (2-amino-3,5-dibromophényl)méthanol,

B. R = CHO : 2-amino-3,5-dibromobenzaldéhyde,



C. R = H : *N*-(2-aminobenzyl)-*N*-méthylcyclohexanamine,

D. R = Br : *N*-(2-amino-5-bromobenzyl)-*N*-méthylcyclohexanamine,

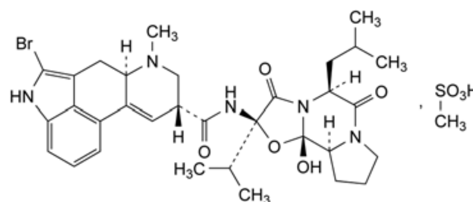


E. (3*RS*)-6,8-dibromo-3-cyclohexyl-3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinazolin-3-ium.

01/2008:0596

BROMOCRIPTINE (MÉSILATE DE)

Bromocriptini mesilas



$C_{33}H_{44}BrN_5O_8S$ M_r 751

[22260-51-1]

DÉFINITION

Monométhanesulfonate de (6a*R*,9*R*)-5-bromo-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-10b-hydroxy-2-(1-méthyléthyl)-5-(2-méthylpropyl)-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

PRODUCTION

La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation de mésilates d'alkyles. La formation de tels composés est particulièrement probable lorsque le milieu de réaction contient des alcools inférieurs. Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que les mésilates d'alkyles ne sont pas détectables dans le produit final.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, fine, blanche ou faiblement colorée.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, assez soluble dans le chlorure de méthylène.

Le mésilate de bromocriptine est très sensible à la lumière.

Effectuez l'identification, les essais et le dosage aussi rapidement que possible et à l'abri de la lumière.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de mésilate de bromocriptine dans 10 mL de *méthanol R* et complétez à 200,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Région spectrale : 250-380 nm.

Monographies B

Maximum d'absorption : à 305 nm.

Minimum d'absorption : à 270 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 120 à 135 (substance desséchée).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *mésilate de bromocriptine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Mélange de solvants : *éthanol à 96 pour cent R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (30:30:40 *V/V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de mésilate de bromocriptine dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *mésilate de bromocriptine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, eau R, 2-propanol R, chlorure de méthylène R, éther R* (0,1:1,5:3:88:100 *V/V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : immédiatement dans une cuve non saturée, sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air froid pendant 2 min.

Détection : pulvérisez de la *solution de molybdate d'ammonium R3* et séchez à 100 °C jusqu'à apparition des taches (environ 10 min).

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. A 0,1 g de mésilate de bromocriptine, ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et agitez pendant environ 5 min. Filtrez et ajoutez 1 mL de *solution de chlorure de baryum R1*. Le filtrat reste limpide. Mélangez 0,1 g de mésilate de bromocriptine et 0,5 g de *carbonate de sodium anhydre R*, puis calcinez jusqu'à obtention d'un résidu blanc. Laissez refroidir et dissolvez le résidu dans 7 mL d'*eau R* (solution A). La solution A donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

E. La solution A obtenue au cours de l'identification D donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_5, JB_5 ou J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,25 g de mésilate de bromocriptine dans du *méthanol R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3* : 3,1 à 3,8.

Dissolvez 0,2 g de mésilate de bromocriptine dans un mélange de 2 volumes de *méthanol R* et de 8 volumes d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 95 à + 105 (substance desséchée).

Dissolvez 0,100 g de mésilate de bromocriptine dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*, puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *solution tampon pH 2,0 R, méthanol R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,500 g de mésilate de bromocriptine dans 5,0 mL de *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec la *solution tampon pH 2,0 R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mésilate de bromocriptine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A et B) dans 1,0 mL du mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,12 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *carbonate d'ammonium R* à 0,791 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	90 → 40	10 → 60
30 - 45	40	60

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 300 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *mésilate de bromocriptine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Rétention relative par rapport à la bromocriptine : impureté C = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,1 entre les pics dus aux impuretés A et B.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,02 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent),
– *impuretés B, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) et 1 seul de ces pics peut présenter une surface supérieure à celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent), à l'exception du pic dû à l'impureté A.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sous vide à 80 °C pendant 5 h sur 0,500 g de mésilate de bromocriptine.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de mésilate de bromocriptine dans 80 mL d'un mélange de 10 volumes d'*acide acétique anhydre R* et de 70 volumes d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

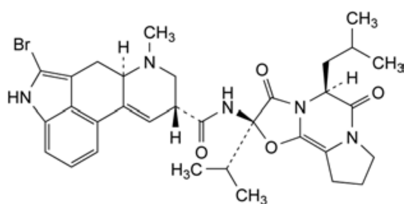
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 75,1 mg de $C_{33}H_{44}BrN_5O_8S$.

CONSERVATION

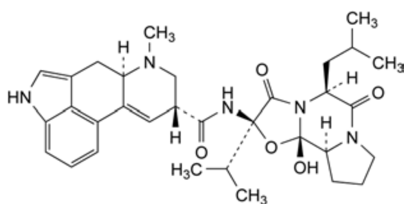
En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température ne dépassant pas – 15 °C.

IMPURETÉS

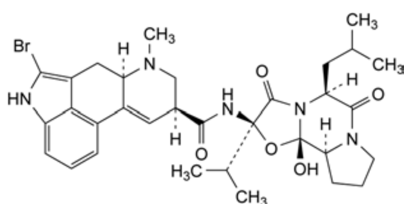
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G.*



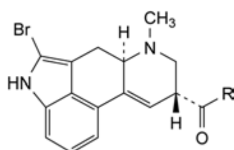
A. (6a*R*,9*R*)-5-bromo-*N*-[(2*R*,5*S*)-2-(1-méthyléthyl)-5-(2-méthylpropyl)-3,6-dioxo-2,3,5,6,9,10-hexahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (2-bromodéshydro-α-ergocriptine),



B. (6a*R*,9*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-10b-hydroxy-2-(1-méthyléthyl)-5-(2-méthylpropyl)-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (α-ergocriptine),

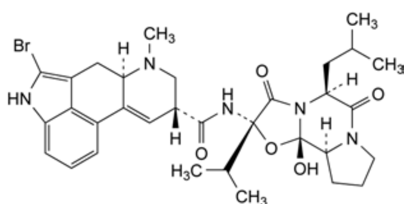


C. (6a*R*,9*S*)-5-bromo-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-10b-hydroxy-2-(1-méthyléthyl)-5-(2-méthylpropyl)-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide ((9*S*)-2-bromo-α-ergocriptine),

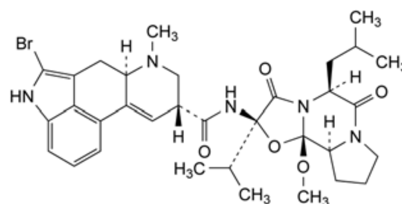


D. R = OH : acide (6a*R*,9*R*)-5-bromo-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxylique,

E. R = NH_2 : (6a*R*,9*R*)-5-bromo-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide,



F. (6a*R*,9*R*)-5-bromo-*N*-[(2*S*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-10b-hydroxy-2-(1-méthyléthyl)-5-(2-méthylpropyl)-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide ((2′*S*)-2-bromo-α-ergocriptine),

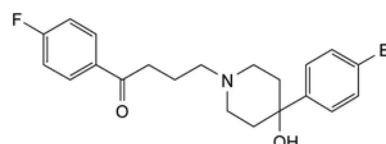


G. (6a*R*,9*R*)-5-bromo-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-10b-méthoxy-2-(1-méthyléthyl)-5-(2-méthylpropyl)-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (2-bromo-10′b-*O*-méthyl-α-ergocriptine).

01/2008:1178
corrigé 6.0

BROMPÉRIDOL

Bromperidolum



$C_{21}H_{23}BrFNO_2$ M_r 420,3

[10457-90-6]

DÉFINITION

4-[4-(4-Bromophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-(4-fluorophényl)butan-1-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 156 °C à 159 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *brompéridol SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de brompéridol dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *brompéridol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *brompéridol SCR* et 10 mg d'*halopéridol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé pour CCM R*.

Phase mobile : *tétrahydrofurane R*, *méthanol R*, solution de *chlorure de sodium R* à 58 g/L (10:45:45 *V/V/V*).

Dépôt : 1 µL.

Développement : dans une cuve non saturée sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches qui peuvent toutefois ne pas être complètement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez environ 10 mg de brompéridol dans 5 mL d'*éthanol anhydre R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution de dinitrobenzène R* et 0,5 mL de *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium 2 M R*. Il apparaît une coloration violette qui vire au rouge-brun après 20 min.

E. Dans un creuset de porcelaine, déposez 0,1 g de brompéridol et ajoutez 0,5 g de *carbonate de sodium anhydre R*. Chauffez sur une flamme nue pendant 10 min. Laissez refroidir puis reprenez le résidu par 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et filtrez. A 1 mL du filtrat ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,2 g de brompéridol dans 20 mL d'une solution d'*acide lactique R* à 1 pour cent *V/V*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de brompéridol dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *brompéridol SCR* et 5,0 mg d'*halopéridol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,1 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 17 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	90 → 50	10 → 50
15 - 20	50	50
20 - 25	90	10

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Equilibrage : avec de l'*acétonitrile R* pendant au moins 30 min puis avec la phase mobile à la composition initiale pendant au moins 5 min.

Injection : 10 µL ; injectez du *méthanol R* comme blanc.

Temps de rétention : halopéridol = environ 5,5 min ; brompéridol = environ 6 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'halopéridol et au brompéridol ; si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile de la phase mobile ou la programmation du gradient linéaire.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte d'un pic dû au blanc.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de brompéridol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de brompéridol dans un creuset de platine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de brompéridol dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

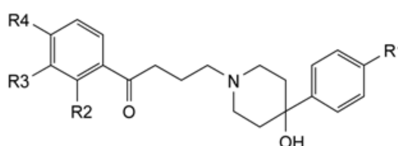
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 42,03 mg de $C_{21}H_{23}BrFNO_2$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

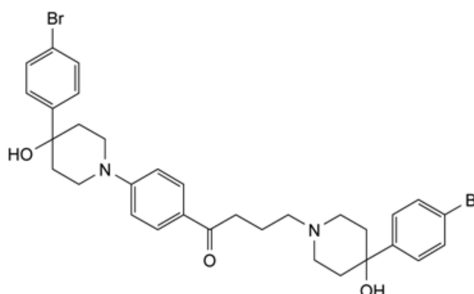


A. R1 = R2 = R3 = H, R4 = F : 1-(4-fluorophényl)-4-(4-hydroxy-4-phénylpipéridin-1-yl)butan-1-one,

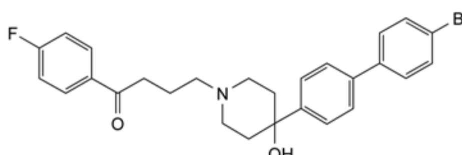
B. R1 = Br, R2 = F, R3 = R4 = H : 4-[4-(4-bromophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-(2-fluorophényl)butan-1-one,

C. R1 = C_6H_5, R2 = R3 = H, R4 = F : 4-[4-(biphényl-4-yl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-(4-fluorophényl)butan-1-one,

D. R1 = Br, R2 = H, R3 = C_2H_5, R4 = F : 4-[4-(4-bromophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-(3-éthyl-4-fluorophényl)butan-1-one,



E. 4-[4-(4-bromophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-[4-[4-(4-bromophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]phényl]butan-1-one,

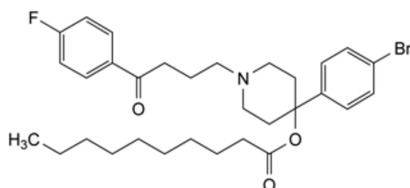


F. 4-[4-(4′-bromobiphényl-4-yl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-(4-fluorophényl)butan-1-one.

01/2008:1397

BROMPÉRIDOL (DÉCANOATE DE)

Bromperidoli decanoas



$C_{31}H_{41}BrFNO_3$ M_r 574,6
[75067-66-2]

DÉFINITION

Décanoate de 4-(4-bromophényl)-1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 60 °C.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pâtes de *paraffine liquide R*.

Comparaison : *décanoate de brompéridol SCR*.

B. Déposez 0,1 g de décanoate de brompéridol dans un creuset de porcelaine et ajoutez 0,5 g de *carbonate de sodium anhydre R*. Chauffez sur une flamme nue pendant 10 min. Laissez refroidir. Reprenez le résidu par 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et filtrez. A 1 mL du filtrat, ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g de décanoate de brompéridol dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de décanoate de brompéridol dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *décanoate de brompéridol SCR* et 2,5 mg de *décanoate d'halopéridol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 27 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	80 → 40	20 → 60
30 - 35	40	60
35 - 40	40 → 80	60 → 20

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Equilibrage : avec de l'*acétonitrile R* pendant au moins 30 min puis avec la phase mobile à la composition initiale pendant au moins 5 min.

Injection : 10 µL ; injectez du *méthanol R* comme blanc.

Temps de rétention : décanoate d'halopéridol = environ 24 min ; décanoate de brompéridol = environ 24,5 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus au décanoate d'halopéridol et au décanoate de brompéridol ; si nécessaire, ajustez le gradient ou la durée du programme du gradient linéaire d'élution.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte d'un pic dû au blanc.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 30 °C sur 1,000 g de décanoate de brompéridol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de décanoate de brompéridol dans un creuset de platine.

DOSAGE

Dissolvez 0,450 g de décanoate de brompéridol dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 57,46 mg de $C_{31}H_{41}BrFNO_3$.

CONSERVATION

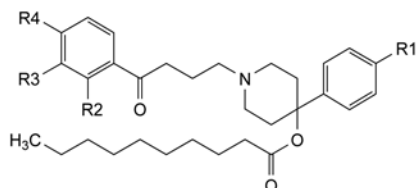
A une température inférieure à 25 °C, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: L.*

Monographies B

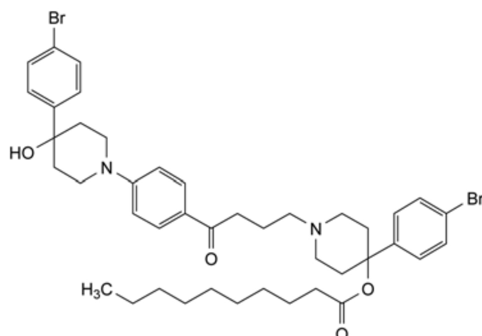


A. R1 = R2 = R3 = H, R4 = F : décanoate de 1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]-4-phénylpipéridin-4-yle,

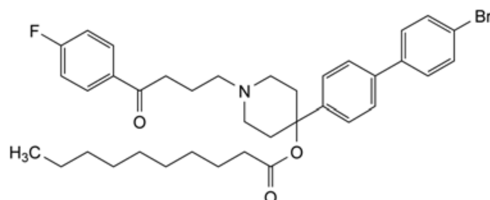
B. R1 = Br, R2 = F, R3 = R4 = H : décanoate de 4-(4-bromophényl)-1-[4-(2-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yle,

C. R1 = Br, R2 = H, R3 = C_2H_5, R4 = F : décanoate de 4-(4-bromophényl)-1-[4-(3-éthyl-4-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yle,

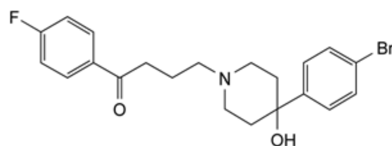
F. R1 = C_6H_5, R2 = R3 = H, R4 = F : décanoate de 4-(biphényl-4-yl)-1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yle,



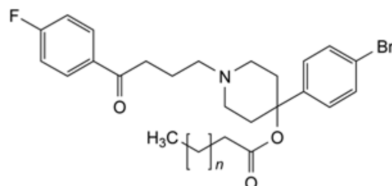
D. décanoate de 4-(4-bromophényl)-1-[4-[4-[4-(4-bromophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]phényl]-4-oxobutyl]pipéridin-4-yle,



E. décanoate de 4-(4′-bromobiphényl-4-yl)-1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yle,



G. 4-[4-(4-bromophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-(4-fluorophényl)butan-1-one (bromperidol),

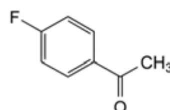


H. *n* = 5 : octanoate de 4-(4-bromophényl)-1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yle,

I. *n* = 6 : nonanoate de 4-(4-bromophényl)-1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yle,

J. *n* = 8 : undécanoate de 4-(4-bromophényl)-1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yle,

K. *n* = 9 : dodécanoate de 4-(4-bromophényl)-1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yle,

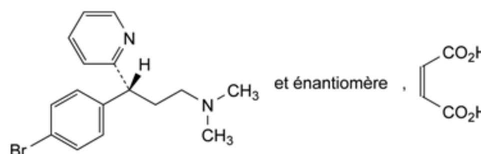


L. 1-(4-fluorophényl)éthanone.

01/2008:0977
corrigé 6.0

BROMPHÉNIRAMINE (MALÉATE DE)

Brompheniramini maleas



$C_{20}H_{23}BrN_2O_4$ M_r 435,3
[980-71-2]

DÉFINITION

(*Z*)-Butènedioate de (3*RS*)-3-(4-bromophényl)-*N*,*N*-diméthyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, C, D, E.

Seconde identification : A, B, E, F.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 130 °C à 135 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 65 mg de maléate de bromphéniramine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Région spectrale : 220-320 nm.

Maximum d'absorption : à 265 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 190 à 210.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *maléate de bromphéniramine SCR*.

D. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– le chromatogramme présente 2 pics principaux dont les temps de rétention correspondent à ceux des pics obtenus avec les solutions témoins (a) et (b).

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

E. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de maléate de bromphéniramine dans du *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 56 mg d'*acide maléique R* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, acide formique anhydre R, méthanol R, éther diisopropylique R* (3:7:20:70 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : dans un courant d'air pendant quelques minutes.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente 2 taches nettement séparées. La tache supérieure est semblable quant à sa position et à ses dimensions à la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

F. Dans un creuset de porcelaine, introduisez 0,15 g de maléate de bromphéniramine et ajoutez 0,5 g de *carbonate de sodium anhydre R*. Chauffez pendant 10 min à feu nu puis laissez refroidir. Reprenez le résidu par 10 mL d'*acide nitrique dilué R* et filtrez. A 1 mL du filtrat, ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g de maléate de bromphéniramine dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,0.

Dissolvez 0,20 g de maléate de bromphéniramine dans 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,2° à + 0,2° (mesuré dans un tube de 2 dm).

Dissolvez 2,5 g de maléate de bromphéniramine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de maléate de bromphéniramine dans 10 mL de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *maléate de bromphéniramine SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 1 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *maléate de chlorphénamine SCR* (impureté A) dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 1 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). A 0,5 mL de solution à examiner, ajoutez 0,5 mL de solution témoin (b).

Colonne :

– *matériau* : verre,
– *dimensions* : l = 2,3 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R* (135-175 µm), lavée en milieu acide et en milieu basique, imprégnée de 3 pour cent *m/m* de *polyméthylphénylsiloxane R*.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 20 mL/min.

Température :

– *colonne* : 205 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 250 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la bromphéniramine.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à la bromphéniramine et à l'impureté A.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum 0,4 pour cent de la surface du pic principal,
– *total* : au maximum 1 pour cent de la surface du pic principal,
– *limite d'exclusion* : 0,1 pour cent de la surface du pic principal.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de maléate de bromphéniramine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de maléate de bromphéniramine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de maléate de bromphéniramine.

DOSAGE

Dissolvez 0,260 g de maléate de bromphéniramine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

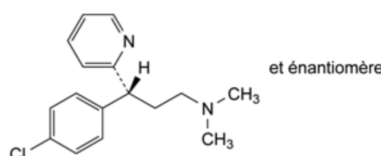
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 21,77 mg de $C_{20}H_{23}BrN_2O_4$.

CONSERVATION

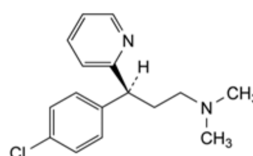
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

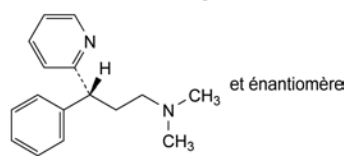
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. (3*RS*)-3-(4-chlorophényl)-*N*,*N*-diméthyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine (chlorphénamine),



B. (3*S*)-3-(4-chlorophényl)-*N*,*N*-diméthyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine (dexchlorphéniramine),

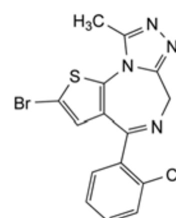


C. (3*RS*)-*N*,*N*-diméthyl-3-phényl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine (phéniramine).

01/2008:2197
corrigé 7.0

BROTIZOLAM

Brotizolamum



$C_{15}H_{10}BrClN_4S$ M_r 393,7

[57801-81-7]

DÉFINITION

2-Bromo-4-(2-chlorophényl)-9-méthyl-6*H*-thiéno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazépine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble ou peu soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *brotizolam SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière et préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de brotizolam dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de brotizolam et 5 mg d'*impureté B de brotizolam SCR* dans 50 mL d'*acétonitrile R*. Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 20 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*heptanesulfonate de sodium monohydraté R* à 2 g/L,
– *phase mobile B* : mélangez 25 volumes d'une solution d'*heptanesulfonate de sodium R* à 2 g/L et 75 volumes d'*acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4	63	37
4 - 15	63 → 12	37 → 88

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 242 nm.

Injection : 5 µL.

Rétention relative par rapport au brotizolam (temps de rétention = environ 7,4 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté B = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté B et au brotizolam.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Dissolvez 0,67 g de brotizolam dans 20,0 mL de *méthanol R*, mélangez et filtrez.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de brotizolam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de brotizolam.

DOSAGE

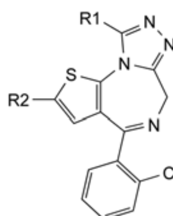
Dissolvez 0,150 g de brotizolam dans un mélange de 25 mL d'*acide acétique glacial R* et 50 mL d'*anhydride acétique R* de. Titrez jusqu'au second point d'inflexion par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 19,68 mg de $C_{15}H_{10}BrClN_4S$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A.*



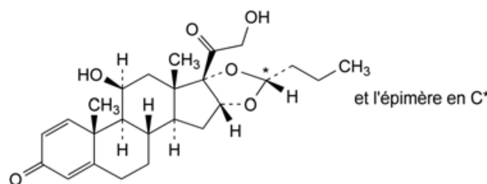
A. R1 = CH_3, R2 = H : 4-(2-chlorophényl)-9-méthyl-6*H*-thiéno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazépine (débromobrotizolam),

B. R1 = H, R2 = Br : 2-bromo-4-(2-chlorophényl)-6*H*-thiéno[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazépine (déméthylbrotizolam).

01/2010:1075

BUDÉSONIDE

Budesonidum



$C_{25}H_{34}O_6$ M_r 430,5

[51333-22-3]

DÉFINITION

Mélange de la forme C-22*S* (épimère A) et de la forme C-22*R* (épimère B) de la 16α,17-[(1*RS*)-butylidènebis(oxy)]-11β,21-dihydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *budésonide SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (10:90 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de budésonide dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *budésonide SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 12,5 mg d'*acétonide de triamcinolone SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 5 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volumes d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R.*

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* ; chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laissez refroidir ; examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

C. Dissolvez environ 2 mg de budésonide dans 2 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration jaune dans les 5 min. Après 30 min, la coloration a viré au brun ou au brun-rouge. Ajoutez avec précaution la solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez. La coloration s'atténue et la solution obtenue est limpide.

D. Dissolvez environ 1 mg de budésonide dans 2 mL d'une solution préparée en dissolvant 2 g d'*acide phosphomolybdique R* dans un mélange de 10 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, de 15 mL d'*eau R* et de 25 mL d'*acide acétique glacial R*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min. Refroidissez dans de l'eau glacée pendant 10 min, puis ajoutez 3 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. La solution est bleue.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Mélange de solvants : *acétonitrile R, solution tampon phosphate pH 3,2 R* (32:68 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50 mg de budésonide dans 15 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 50 mL avec de la *solution tampon phosphate pH 3,2 R.*

Solution à examiner (b). Dissolvez 25,0 mg de budésonide dans 15 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec de la *solution tampon phosphate pH 3,2 R.*

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *budésonide pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, D, G, K et L) dans 1,5 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 5 mL avec de la *solution tampon phosphate pH 3,2 R.*

Solution témoin (c). Dissolvez 25,0 mg de *budésonide SCR* dans 15 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec de la *solution tampon phosphate pH 3,2 R.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3 µm),

– *température* : 50 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *éthanol anhydre R, acétonitrile R, solution tampon phosphate pH 3,2 R* (2:32:68 *V/V/V*),

– *phase mobile B* : *acétonitrile R, solution tampon phosphate pH 3,2 R* (50:50 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 38	100	0
38 - 50	100 → 0	0 → 100
50 - 60	0	100

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *budésonide pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, D, G, K et L.

Rétention relative par rapport à l'épimère B du budésonide (temps de rétention = environ 17 min) : impureté A = environ 0,1 ; épimères de l'impureté D = environ 0,63 et 0,67 ; impureté L = environ 0,95 ; épimères de l'impureté G = environ 1,2 et 1,3 ; épimères de l'impureté K = environ 2,9 et 3,0.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du 1er des 2 pics dus à l'impureté G et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'épimère A du budésonide (2nd des 2 pics principaux), et au minimum 3, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté L et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'épimère B du budésonide (1er des 2 pics principaux).

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté D = 1,8 ; impureté K = 1,3 ;

– *impuretés A, L* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la somme de la surface des 2 pics dus aux épimères du budésonide dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;

– *impuretés D, K* : pour chaque impureté, pour la somme de la surface des 2 pics dus aux épimères correspondants, au maximum 2 fois la somme de la surface des 2 pics dus aux épimères du budésonide dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque pic individuel, au maximum la somme de la surface des 2 pics dus aux épimères du budésonide dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la somme de la surface des 2 pics dus aux épimères du budésonide dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la somme de la surface des 2 pics dus aux épimères du budésonide dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Epimère A. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile :

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 21	100	0
21 - 22	100 → 0	0 → 100
22 - 31	0	100

Injection : 20 µL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (b) et (c).

Temps de rétention : épimère B du budésonide = environ 17 min ; épimère A du budésonide = environ 19 min.

Conformité du système :
– *résolution* : au minimum 1,5 entre les 2 pics principaux (épimères A et B du budésonide) du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
– *rapport pic/vallée* : au minimum 3, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté L et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'épimère B du budésonide (1[er] des 2 pics principaux) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limite :
– *épimère A* : 40,0 pour cent à 51,0 pour cent de la somme de la surface des 2 pics dus aux épimères du budésonide.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de budésonide.

DOSAGE

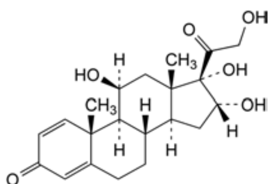
Chromatographie liquide (*2.2.29*). Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'épimère A.

Calculez la teneur pour cent en $C_{25}H_{34}O_6$ à partir de la somme de la surface des 2 pics dus aux épimères du budénoside et de la teneur déclarée du *budésonide SCR*.

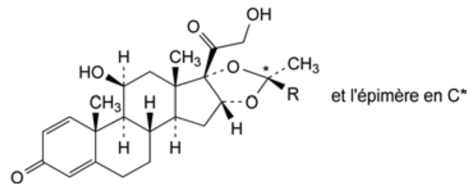
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, D, K, L.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C, E, F, G, H, I, J.*

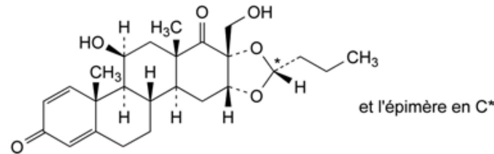


A. 11β,16α,17,21-tétrahydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione,

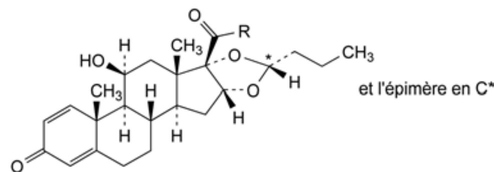


B. R = H : 16α,17-[(1*RS*)-éthylidènebis(oxy)]-11β,21-dihydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione,

F. R = CH_3 : 16α,17-[1-méthyléthylidènebis(oxy)]-11β,21-dihydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione,

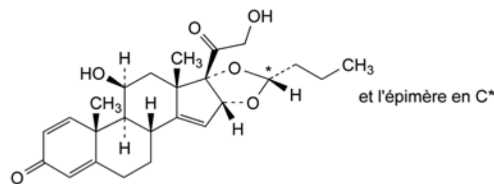


C. 16α,17-[(1*RS*)-butylidènebis(oxy)]-11β-hydroxy-17-(hydroxyméthyl)-*D*-homoandrosta-1,4-diène-3,17a-dione,

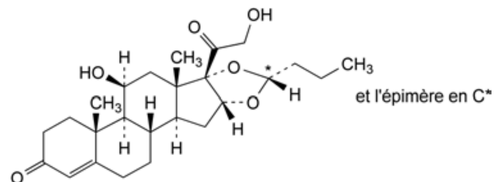


D. R = CHO : 16α,17-[(1*RS*)-butylidènebis(oxy)]-11β-hydroxy-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-al,

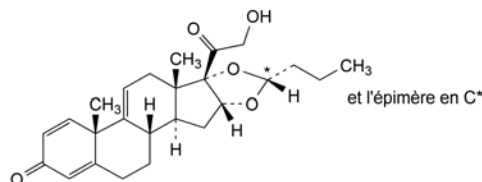
K. R = CH_2-O-CO-CH_3 : 21-acétate de 16α,17-[(1*RS*)-butylidènebis(oxy)]-11β,21-dihydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione,



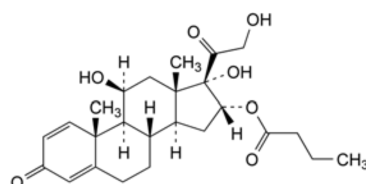
E. 16α,17-[(1*RS*)-butylidènebis(oxy)]-11β,21-dihydroxyprégna-1,4,14-triène-3,20-dione,



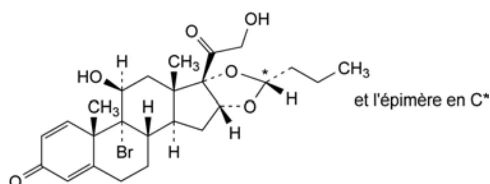
G. 16α,17-[(1*RS*)-butylidènebis(oxy)]-11β,21-dihydroxyprégn-4-ène-3,20-dione.



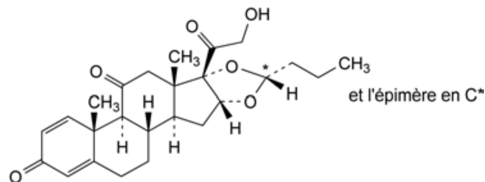
H. 16α,17-[(1*RS*)-butylidènebis(oxy)]-21-hydroxyprégna-1,4,9(11)-triène-3,20-dione,



I. butanoate de 11β,17,21-trihydroxy-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-16α-yle,



J. 16α,17-[(1*RS*)-butylidènebis(oxy)]-9α-bromo-11β,21-dihydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione,

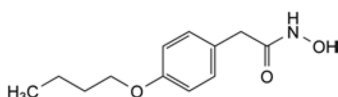


L. 16α,17-[(1*RS*)-butylidènebis(oxy)]-21-hydroxyprégna-1,4-diène-3,11,20-trione.

01/2008:1179

BUFEXAMAC

Bufexamacum



$C_{12}H_{17}NO_3$ M_r 223,3
[2438-72-4]

DÉFINITION

2-(4-Butoxyphényl)-*N*-hydroxyacétamide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le diméthylformamide, peu soluble dans l'acétate d'éthyle et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de bufexamac dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec du *méthanol R*.

Région spectrale : 210-360 nm.

Maximums d'absorption : à 228 nm, 277 nm et 284 nm.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *bufexamac SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de bufexamac dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *bufexamac SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acide salicylique R* dans la solution témoin (a) et complétez à 5 mL avec la même solution.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, dioxane R, toluène R* (4:20:90 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de bufexamac dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *bufexamac SCR* et 5 mg d'*acide salicylique R* dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm), présentant une surface spécifique de 350 m^2/g et un diamètre de pores de 10 nm.

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 1,4 g/L et 70 volumes de *méthanol R*, puis ajustez à pH 3,6 avec de l'*acide phosphorique dilué R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 275 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du bufexamac.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'acide salicylique et au bufexamac.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,01 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 80 °C pendant 3 h sur 1,000 g de bufexamac.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bufexamac.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de bufexamac dans 50 mL de *diméthylformamide R*. Titrez par le *méthanolate de lithium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

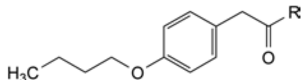
1 mL de *méthanolate de lithium 0,1 M* correspond à 22,33 mg de $C_{12}H_{17}NO_3$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



A. R = OH : acide 2-(4-butoxyphényl)acétique,

B. R = OCH_3 : 2-(4-butoxyphényl)acétate de méthyle,

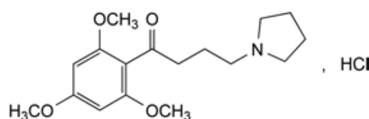
C. R = OC_4H_9 : 2-(4-butoxyphényl)acétate de butyle,

D. R = NH_2 : 2-(4-butoxyphényl)acétamide.

01/2011:1398

BUFLOMÉDIL (CHLORHYDRATE DE)

Buflomedili hydrochloridum



$C_{17}H_{26}ClNO_4$ M_r 343,9

[35543-24-9]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 4-(pyrrolidin-1-yl)-1-(2,4,6-triméthoxyphényl)butan-1-one.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre microcristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans l'acétone.

F : environ 195 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate de buflomédil dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximum d'absorption : à 275 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 143 à 149.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de buflomédil SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de chlorhydrate de buflomédil dans du *méthanol R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 40 mg de *chlorhydrate de buflomédil SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *triéthylamine R, 2-propanol R, toluène R* (5:50:50 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Le chlorhydrate de buflomédil donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de chlorhydrate de buflomédil dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 6,5 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de buflomédil dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg d'*impureté B de buflomédil SCR* dans la phase mobile, ajoutez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 45 volumes d'*acétonitrile R1* et 55 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 9,25 g/L ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du buflomédil.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté B.

Rétention relative par rapport au buflomédil (temps de rétention = environ 5 min) : impureté B = environ 0,6 ; impureté C = environ 0,7 ; impureté A = environ 1,5.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté B et au buflomédil.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,25 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de chlorhydrate de buflomédil satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de chlorhydrate de buflomédil.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de buflomédil.

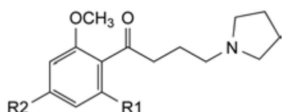
DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de buflomédil dans 15 mL d'*acide acétique anhydre R* et ajoutez 35 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 34,39 mg de $C_{17}H_{26}ClNO_4$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. R1 = OH, R2 = OCH_3 : 4-(pyrrolidin-1-yl)-1-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)butan-1-one,

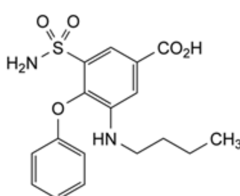
B. R1 = OCH_3, R2 = OH : 4-(pyrrolidin-1-yl)-1-(4-hydroxy-2,6-diméthoxyphényl)butan-1-one,

C. R1 = R2 = OH : 4-(pyrrolidin-1-yl)-1-(2,4-dihydroxy-6-méthoxyphényl)butan-1-one.

01/2008:1076
corrigé 6.0

BUMÉTANIDE

Bumetanidum



$C_{17}H_{20}N_2O_5S$ M_r 364,4
[28395-03-1]

DÉFINITION

Acide 3-(butylamino)-4-phénoxy-5-sulfamoylbenzoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et dans l'alcool, peu soluble dans le chlorure de méthylène. Le bumétanide se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

Le bumétanide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

F : environ 233 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *bumétanide SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*acétone R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,1 g de bumétanide dans une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 6 g/L et complétez à 20 mL avec la même solution.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de bumétanide dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg d'*impureté A de bumétanide SCR* et 2 mg d'*impureté B de bumétanide SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3,5 µm).

Phase mobile : mélangez 70 volumes de *méthanol R*, 25 volumes d'*eau pour chromatographie R* et 5 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 27,2 g/L préalablement ajustée à pH 7,0 avec une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 280 g/L ; ajoutez à ce mélange du *bromure de tétrahexylammonium R* de façon à obtenir une concentration de 2,17 g/L.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention du bumétanide.

Rétention relative par rapport au bumétanide (temps de rétention = environ 6 min) : impureté B = environ 0,4 ; impureté A = environ 0,6 ; impureté D = environ 2,5 ; impureté C = environ 4,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'impureté B.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *autres impuretés* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de bumétanide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bumétanide.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de bumétanide dans 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de rouge de phénol R* jusqu'à obtention d'une coloration rouge-violet. Effectuez un titrage à blanc.

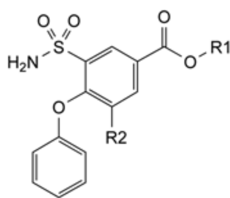
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 36,44 mg de $C_{17}H_{20}N_2O_5S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

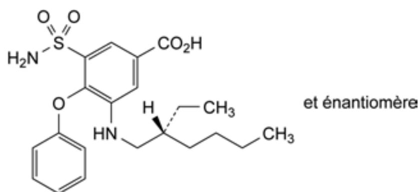
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



A. R1 = H, R2 = NO_2 : acide 3-nitro-4-phénoxy-5-sulfamoylbenzoïque,

B. R1 = H, R2 = NH_2 : acide 3-amino-4-phénoxy-5-sulfamoylbenzoïque,

C. R1 = C_4H_9, R2 = NH-C_4H_9 : 3-(butylamino)-4-phénoxy-5-sulfamoylbenzoate de butyle,

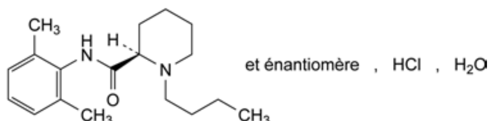


D. acide 3-[[(2*RS*)-2-éthylhexyl]amino]-4-phénoxy-5-sulfamoylbenzoïque.

01/2008:0541
corrigé 6.0

BUPIVACAÏNE (CHLORHYDRATE DE)

Bupivacaini hydrochloridum



$C_{18}H_{29}ClN_2O,H_2O$ M_r 342,9

[14252-80-3]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (2*RS*)-1-butyl-*N*-(2,6-diméthylphényl)pipéridine-2-carboxamide monohydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool.

F : environ 254 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *chlorhydrate de bupivacaïne SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *chlorhydrate de bupivacaïne SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R* (0,1:100 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution diluée d'iodobismuthate de potassium R*.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dissolvez 0,1 g de substance à examiner dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et agitez avec 2 fois 15 mL d'*éther R*. Recueillez les couches éthérées, réunissez-les et séchez-les sur du *sulfate de sodium anhydre R* et filtrez. Evaporez l'éther et faites recristalliser le résidu dans de l'*alcool à 90 pour cent V/V R*. Séchez les cristaux sous vide. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 105 °C à 108 °C.

D. La substance à examiner donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. Le pH (*2.2.3*) n'est pas inférieur à 4,7. Après addition de 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*, le pH n'est pas supérieur à 4,7.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 25 mg de *béhénate de méthyle R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 500 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans 2,5 mL d'*eau R*, ajoutez 2,5 mL d'une *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et extrayez avec 2 fois 5 mL de solution d'étalon interne. Filtrez la couche inférieure.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de substance à examiner, 10 mg d'*impureté B de bupivacaïne SCR* et 10 mg d'*impureté E de bupivacaïne SCR* dans 2,5 mL d'*eau R* ; ajoutez 2,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et extrayez avec 2 fois 5 mL de solution d'étalon interne. Filtrez la couche inférieure et complétez à 20 mL avec la solution d'étalon interne.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la solution d'étalon interne.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la solution d'étalon interne.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la solution d'étalon interne.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 2,5 mL/min.

Rapport de division : 1:12.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
	0	180
Colonne	0 - 10	180 → 230
	10 - 15	230
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Rétention relative par rapport à la bupivacaïne (temps de rétention = environ 10 min) : impureté C = environ 0,5 ; impureté A = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté D = environ 0,8 ; impureté E = environ 1,1 ; étalon interne = environ 1,4.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à la bupivacaïne et à l'impureté E.

Limites :

– *impureté B* : calculez le rapport (*R*) entre la surface du pic principal et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ; calculez le rapport entre la surface du pic dû à l'impureté B et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner : ce rapport n'est pas supérieur à *R* (0,5 pour cent),

– *toute autre impureté* : calculez le rapport (*R*) entre la surface du pic principal et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) ; s'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, d'autres pics que le pic principal, le pic dû à l'impureté B et le pic dû à l'étalon interne, calculez le rapport entre la surface de ces pics et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à *R* (0,1 pour cent),

– *total* : calculez le rapport (*R*) entre la surface du pic principal et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) ; s'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, d'autres pics que le pic principal et le pic dû à l'étalon interne, calculez le rapport entre la somme de la surface de ces pics et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à *R* (1,0 pour cent),

– *limite d'exclusion* : rapport inférieur à 0,01 fois *R* (0,01 pour cent).

2,6-Diméthylaniline : au maximum 100 ppm.

Dissolvez 0,50 g de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. A 2 mL de solution, ajoutez 1 mL d'une solution extemporanée de *diméthylaminobenzaldéhyde R* à 10 g/L dans le *méthanol R* et 2 mL d'*acide acétique glacial R*. Laissez reposer pendant 10 min. La solution n'est pas plus fortement colorée en jaune qu'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec 2 mL d'une solution de *2,6-diméthylaniline R* à 5 mg/L dans le *méthanol R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de substance à examiner dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite B. Préparez le témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *méthanol R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 4,5 pour cent à 6,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

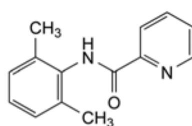
Dissolvez 0,250 g de substance à examiner dans un mélange de 20 mL d'*eau R* et de 25 mL d'*alcool R*. Ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par la *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume de *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL de *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 32,49 mg de $C_{18}H_{29}ClN_2O$.

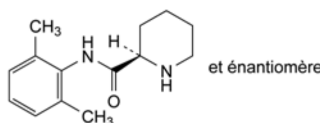
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

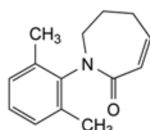
IMPURETÉS



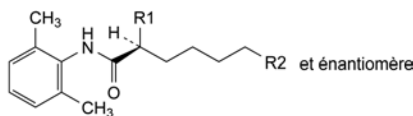
A. *N*-(2,6-diméthylphényl)pyridine-2-carboxamide,



B. (2*RS*)-*N*-(2,6-diméthylphényl)pipéridine-2-carboxamide,

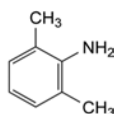


C. 1-(2,6-diméthylphényl)-1,5,6,7-tétrahydro-2*H*-azépin-2-one,



D. R1 = R2 = Cl : (2*RS*)-2,6-dichloro-*N*-(2,6-diméthylphényl)hexanamide,

E. R1 = H, R2 = NH-$(CH_2)_3$-CH_3 : 6-(butylamino)-*N*-(2,6-diméthylphényl)hexanamide,

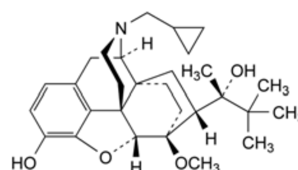


F. 2,6-diméthylaniline.

07/2009:1180
corrigé 7.0

BUPRÉNORPHINE

Buprenorphinum



$C_{29}H_{41}NO_4$ M_r 467,6

[52485-79-7]

DÉFINITION

(2*S*)-2-[17-(Cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3-hydroxy-6-méthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, soluble dans le méthanol, peu soluble dans le cyclohexane. La buprénorphine se dissout dans les solutions diluées d'acides.

F : environ 217 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *buprénorphine SCR*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,250 g de buprénorphine dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 103 à – 107 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de buprénorphine dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *buprénorphine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, F, G, H et J) dans 1,0 mL de *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,05 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3,5 μm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 10 volumes d'*acétonitrile R* et 90 volumes de la solution suivante : dissolvez 5,44 g de *phosphate monopotassique R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 4,5 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 5 pour cent *V/V* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	89	11
2 - 12	89 → 64	11 → 36
12 - 15	64 → 41	36 → 59
15 - 20	41 → 39	59 → 61

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 5 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *buprénorphine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, F, G, H et J.

Rétention relative par rapport à la buprénorphine (temps de rétention = environ 8,5 min) : impureté B = environ 0,4 ; impureté J = environ 1,1 ; impureté F = environ 1,27 ; impureté H = environ 1,33 ; impureté A = environ 1,40 ; impureté G = environ 1,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à la buprénorphine et à l'impureté J.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté G par 0,3,
– *impureté H* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,25 pour cent),
– *impuretés A, B, F, J* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté G* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,7 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de buprénorphine.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de buprénorphine dans 40 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 46,76 mg de $C_{29}H_{41}NO_4$.

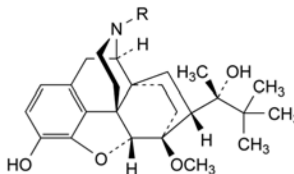
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, F, G, H, J.

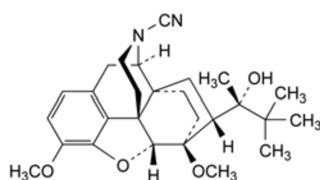
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C, D, E, I.*



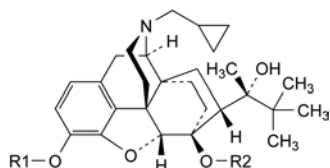
A. R = CH_2-CH_2-CH=CH_2 : (2*S*)-2-[17-(but-3-ényl)-4,5α-époxy-3-hydroxy-6-méthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol,

B. R = H : (2*S*)-2-(4,5α-époxy-3-hydroxy-6-méthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl)-3,3-diméthylbutan-2-ol (norbuprénorphine),

H. R = CH_2-CH_2-CH_2-CH_3 : (2*S*)-2-[17-butyl-4,5α-époxy-3-hydroxy-6-méthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol,

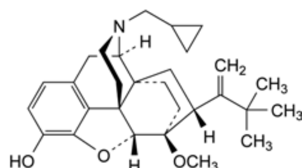


C. 4,5α-époxy-7α-[(1*S*)-1-hydroxy-1,2,2-triméthylpropyl]-3,6-diméthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinane-17-carbonitrile,

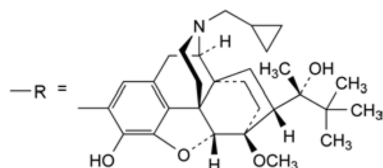


D. R1 = R2 = CH_3 : (2*S*)-2-[17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3,6-diméthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol (3-*O*-méthylbuprénorphine),

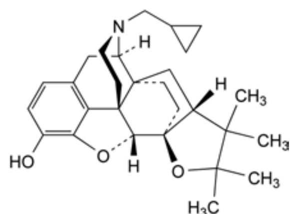
E. R1 = R2 = H : (2*S*)-2-[17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3,6-dihydroxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol (6-*O*-déméthylbuprénorphine),



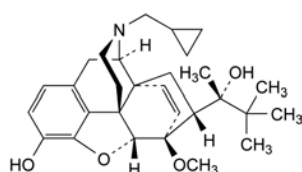
F. 17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-6-méthoxy-7α-[1-(1,1-diméthyléthyl)éthényl]-6α,14-éthano-14α-morphinan-3-ol,



G. R-R : 17,17′-di(cyclopropylméthyl)-4,5α;4′,5α′-diépoxy-7α,7α′-di[(1*S*)-1-hydroxy-1,2,2-triméthylpropyl]-6,6′-diméthoxy-2,2′-bi(6α,14-éthano-14α-morphinan)-3,3′-diol (2,2′-bibuprénorphine),



I. 17-(cyclopropylméthyl)-4″,4″,5″,5″-tétraméthyl-4″,5″-dihydro-(7β*H*)-6α,14-éthano-(5β*H*)-difurano-[2′,3′,4′,5′:4,12,13,5;2″,3″:6,7]-14α-morphinan-3-ol,

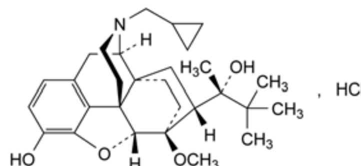


J. (2*S*)-2-[17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3-hydroxy-6-méthoxy-6α,14-éthéno-14α-morphinan-7α-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol.

07/2009:1181
corrigé 6.6

BUPRÉNORPHINE (CHLORHYDRATE DE)

Buprenorphini hydrochloridum



$C_{29}H_{42}ClNO_4$ M_r 504,1
[53152-21-9]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (2*S*)-2-[17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3-hydroxy-6-méthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le cyclohexane.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate de buprénorphine SCR*.

B. 3 mL de solution S (voir Essai) donnent la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de buprénorphine dans 5,0 mL de *méthanol R* et complétez, en agitant, à 25,0 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité et alcalinité. A 10,0 mL de solution S ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M* ou d'*acide chlorhydrique 0,02 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 92 à – 98 (substance desséchée).

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de buprénorphine dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de buprénorphine dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *buprénorphine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, F, G, H et J) dans 1,0 mL de *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,05 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3,5 µm),
– *température* : 30 °C.

Monographies B

Phase mobile :

- *phase mobile A* : mélangez 10 volumes d'*acétonitrile R* et 90 volumes de la solution suivante : dissolvez 5,44 g de *phosphate monopotassique R* dans 900 mL d'*eau R,* ajustez à pH 4,5 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 5 pour cent *V/V* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ;
- *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	89	11
2 - 12	89 → 64	11 → 36
12 - 15	64 → 41	36 → 59
15 - 20	41 → 39	59 → 61

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 5 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *buprénorphine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, F, G, H et J.

Rétention relative par rapport à la buprénorphine (temps de rétention = environ 8,5 min) : impureté B = environ 0,4 ; impureté J = environ 1,1 ; impureté F = environ 1,27 ; impureté H = environ 1,33 ; impureté A = environ 1,40 ; impureté G = environ 1,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à la buprénorphine et à l'impureté J.

Limites :

- *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté G par 0,3,
- *impureté H* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,25 pour cent),
- *impuretés A, B, F, J* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *impureté G* : au maximum1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,7 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 115-120 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de buprénorphine.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de chlorhydrate de buprénorphine dans un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 50,41 mg de $C_{29}H_{42}ClNO_4$.

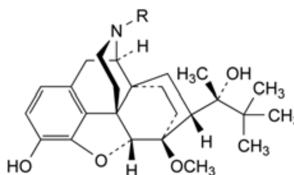
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, F, G, H, J.

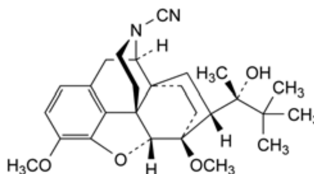
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: C, D, E, I.*



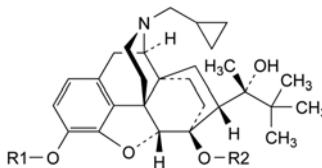
A. R = CH_2-CH_2-CH=CH_2 : (2*S*)-2-[17-(but-3-ényl)-4,5α-époxy-3-hydroxy-6-méthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol,

B. R = H : (2*S*)-2-(4,5α-époxy-3-hydroxy-6-méthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl)-3,3-diméthylbutan-2-ol (norbuprénorphine),

H. R = CH_2-CH_2-CH_2-CH_3 : (2*S*)-2-[17-butyl-4,5α-époxy-3-hydroxy-6-méthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol,

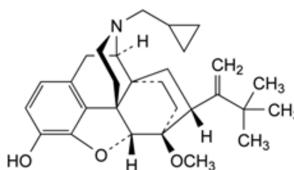


C. 4,5α-époxy-7α-[(1*S*)-1-hydroxy-1,2,2-triméthylpropyl]-3,6-diméthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-17-carbonitrile,

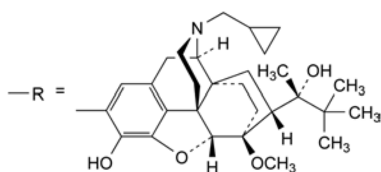


D. R1 = R2 = CH_3 : (2*S*)-2-[17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3,6-diméthoxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol (3-*O*-méthylbuprénorphine),

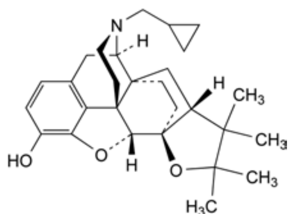
E. R1 = R2 = H : (2*S*)-2-[17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3,6-dihydroxy-6α,14-éthano-14α-morphinan-7α-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol (6-*O*-déméthylbuprénorphine),



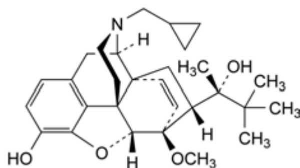
F. 17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-6-méthoxy-7α-[1-(1,1-diméthyléthyl)éthényl]-6α,14-éthano-14α-morphinan-3-ol,



G. R-R : 17,17′-di(cyclopropylméthyl)-4,5α;4′,5α′-diépoxy-7α,7α′-di-[(1*S*)-1-hydroxy-1,2,2-triméthylpropyl]-6,6′-diméthoxy-2,2′-bi(6α,14-éthano-14α-morphinan)-3,3′-diol (2,2′-bibuprénorphine),



I. 17-(cyclopropylméthyl)-4″,4″,5″,5″-tétraméthyl-4″,5″-dihydro-(7β*H*)-6α,14-éthano-(5β*H*)-difurano-[2′,3′,4′,5′:4,12,13,5;2″,3″:6,7]-14α-morphinan-3-ol,

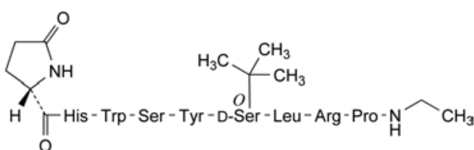


J. (2*S*)-2-[17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3-hydroxy-6-méthoxy-6α,14-éthéno-14α-morphinan-7α-yl]-3,3-diméthylbutan-2-ol.

01/2008:1077
corrigé 6.3

BUSÉRÉLINE

Buserelinum



$C_{60}H_{86}N_{16}O_{13}$ M_r 1239
[57982-77-1]

DÉFINITION

5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-séryl-L-tyrosyl-*O*-(1,1-diméthyléthyl)-D-séryl-L-leucyl-L-arginyl-*N*-éthyl-L-prolinamide.

Nonapeptide synthétique analogue de la GnRH, l'hormone humaine stimulant la libération de gonadotrophine. La buséréline possède une activité agoniste vis-à-vis de la gonadoréline. Elle est obtenue par synthèse chimique et existe sous forme d'acétate.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre et exempte d'acide acétique).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou légèrement jaunâtre, hygroscopique.

Solubilité : assez soluble dans l'eau et dans les acides dilués.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

B. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (*2.2.33*).

Préparation : solution de buséréline à 4 mg/mL dans un mélange de 20 volumes d'*acide acétique deutérié R* et de 80 volumes d'*oxyde de deutérium R*.

Comparaison : solution de *buséréline SCR* à 4 mg/mL dans un mélange de 20 volumes d'*acide acétique deutérié R* et de 80 volumes d'*oxyde de deutérium R* (dissolvez le contenu d'une ampoule de *buséréline SCR* dans ce mélange de solvants pour obtenir la concentration désirée).

Conditions opératoires : intensité du champ : au minimum 300 MHz.

Résultats : le spectre RMN ^{1}H obtenu est qualitativement semblable au spectre RMN ^{1}H obtenu avec la *buséréline SCR*.

C. Analyse des acides aminés (*2.2.56*). Pour l'hydrolyse, utilisez la méthode 1 et pour l'analyse, utilisez la méthode 1.

Exprimez en moles la teneur de chaque acide aminé. Calculez les proportions relatives des acides aminés en attribuant la valeur 1 à la somme, divisée par 6, du nombre de moles d'acide glutamique, d'histidine, de tyrosine, de leucine, d'arginine et de proline. Les valeurs obtenues se situent dans les limites suivantes : sérine 1,4 à 2,0 ; proline 0,8 à 1,2 ; acide glutamique 0,9 à 1,1 ; leucine 0,9 à 1,1 ; tyrosine 0,9 à 1,1 ; histidine 0,9 à 1,1 ; arginine 0,9 à 1,1. D'autres acides aminés ne sont éventuellement présents qu'à l'état de traces, à l'exception du tryptophane.

ESSAI

Aspect de la solution. Une solution à 10 g/L est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 49 à – 58 (substance anhydre et exempte d'acide acétique), déterminé avec une solution à 10 g/L.

Absorbance spécifique (*2.2.25*) : 49 à 56, déterminé au maximum d'absorption à 278 nm (substance anhydre et exempte d'acide acétique).

Dissolvez 10,0 mg de buséréline dans 100,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 mg de buséréline dans 5,0 mL de phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'une ampoule de *D-His-buséréline SCR* dans la phase mobile, puis prélevez un volume approprié de cette solution et complétez avec la phase mobile de façon à obtenir une concentration finale de 1 mg/mL. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'une ampoule de *buséréline SCR* dans la phase mobile, puis prélevez un volume approprié de cette solution et complétez avec la phase mobile de façon à obtenir une concentration finale de 1,0 mg/mL.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 200 mL d'*acétonitrile R* et 700 mL d'une solution d'*acide phosphorique R* à 11,2 g/L puis ajustez à pH 2,5 avec de la *triéthylamine R.*

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner, de solution témoin (a) et de solution témoin (c).

Rétention relative par rapport à la buséréline (temps de rétention = environ 36 min) : impureté B = environ 0,76 ; impureté C = environ 0,83 ; impureté A = environ 0,90 ; impureté D = environ 0,94 ; impureté E = environ 0,94.

Monographies B

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et à la buséréline.

Limites :

– *somme des impuretés D et E* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (3 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (3 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Acide acétique (*2.5.34*) : 3,0 pour cent à 7,0 pour cent.

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de buséréline dans un mélange de 5 volumes de phase mobile B et de 95 volumes de phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 80,0 mg de buséréline.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 55,5 UI/mg, si la buséréline est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (b).

Calculez la teneur en buséréline ($C_{60}H_{86}N_{16}O_{13}$) à partir de la surface des pics des chromatogrammes obtenus et de la teneur déclarée en $C_{60}H_{86}N_{16}O_{13}$ de la *buséréline SCR*.

CONSERVATION

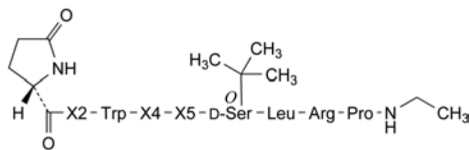
En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient étanche, stérile, à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la masse de peptide contenu dans le récipient.

IMPURETÉS

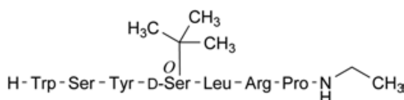
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



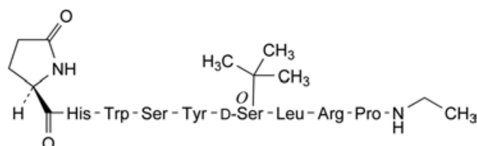
A. X2 = D-His, X4 = L-Ser, X5 = L-Tyr : [2-D-histidine]buséréline,

B. X2 = L-His, X4 = D-Ser, X5 = L-Tyr : [4-D-sérine]buséréline,

D. X2 = L-His, X4 = L-Ser, X5 = D-Tyr : [5-D-tyrosine]buséréline,



C. buséréline-(3-9)-peptide,

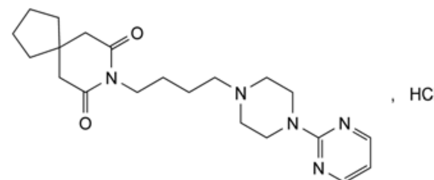


E. [1-(5-oxo-D-proline)]buséréline.

01/2008:1711
corrigé 6.0

BUSPIRONE (CHLORHYDRATE DE)

Buspironi hydrochloridum



$C_{21}H_{32}ClN_5O_2$ M_r 422,0

[33386-08-2]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 8-[4-[4-(pyrimidin-2-yl)pipérazin-1-yl]butyl]-8-azaspiro[4.5]décane-7,9-dione.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone.

Le chlorhydrate de buspirone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de buspirone SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité au bain-marie et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Le chlorhydrate de buspirone donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate de buspirone dans la phase mobile A et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *buspirone pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés E, G, J, L et N) dans 2,0 mL de phase mobile A et traitez aux ultrasons pendant 10 min.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 950 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L et d'*hexanesulfonate de sodium monohydraté R* à 0,93 g/L, préalablement ajustée à pH 3,4 avec de l'*acide phosphorique R*, et 50 volumes d'*acétonitrile R1* ;
– *phase mobile B* : mélangez 250 volumes d'une solution contenant 3,4 g/L de *phosphate monopotassique R* et 3,52 g/L d'*hexanesulfonate de sodium monohydraté R*, préalablement ajustée à pH 2,2 avec de l'*acide phosphorique R*, et 750 volumes d'*acétonitrile R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 6	90	10
6 - 34	90 → 42	10 → 58
34 - 45	42	58
45 - 55	42 → 0	58 → 100
55 - 56	0 → 100	100 → 0
56 - 60	100	0
60 - 61	100 → 90	0 → 10

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à longueur d'onde variable pouvant opérer à 240 nm et à 210 nm.

Injection : 20 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *buspirone pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés E, G, J, L et N.

Rétention relative à 240 nm par rapport à la buspirone (temps de rétention = environ 25 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,6 ; impureté D = environ 0,7 ; impureté E = environ 0,8 ; impureté F = environ 0,9 ; impureté G = environ 1,05 ; impureté H = environ 1,1 ; impureté I = environ 1,2 ; impureté J = environ 1,5.

Rétention relative à 210 nm par rapport à la buspirone (temps de rétention = environ 25 min) : impureté K = environ 0,6 ; impureté L = environ 1,7 ; impureté M = environ 1,8 ; impureté N = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *rapport pic/vallée à 240 nm* : au minimum 5,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté G et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui de la buspirone,
- *résolution à 210 nm* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté L et à l'impureté N,
- les chromatogrammes obtenus sont semblables aux chromatogrammes fournis avec la *buspirone pour conformité du système SCR*.

Limites : spectrophotomètre à 240 nm :

- *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté J par 2,
- *impureté E* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
- *impureté J* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Limites : spectrophotomètre à 210 nm,

- *impureté K* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- *toute autre impureté éluant avec une rétention relative supérieure à 1,6* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de buspirone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de buspirone.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de chlorhydrate de buspirone dans 10 mL d'*acide acétique glacial R* et ajoutez 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 21,10 mg de $C_{21}H_{32}ClN_5O_2$.

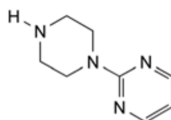
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

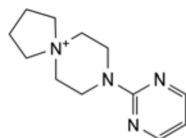
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : E, J, K.

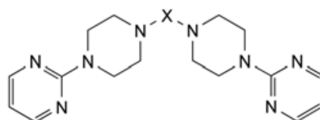
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D, F, G, H, I, L, M, N.*



A. 2-(pipérazin-1-yl)pyrimidine,

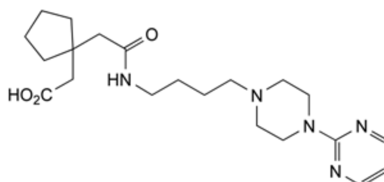


B. 8-(pyrimidin-2-yl)-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]décane,



C. X = $[CH_2]_4$: 2,2′-[butane-1,4-diylbis(pipérazine-1,4-diyl)]dipyrimidine,

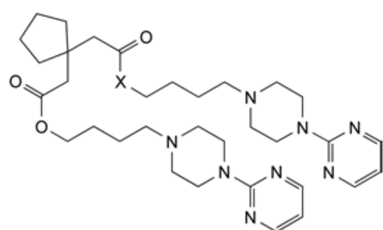
D. X = $[CH_2]_4$-O-$[CH_2]_4$: 2,2′-[oxybis[butane-1,4-diyl(pipérazine-1,4-diyl)]]dipyrimidine,



E. acide [1-[2-oxo-2-[[4-[4-(pyrimidin-2-yl)pipérazin-1-yl]butyl]amino]éthyl]cyclopentyl]acétique,

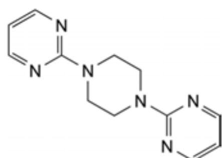
Monographies B

Monographies B

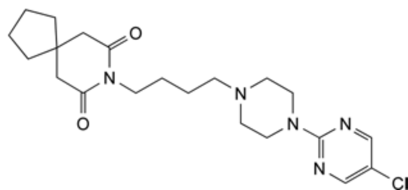


F. X = NH : [1-[2-oxo-2-[[4-[4-(pyrimidin-2-yl)pipérazin-1-yl]butyl]amino]éthyl]cyclopentyl]acétate de 4-[4-(pyrimidin-2-yl)pipérazin-1-yl]butyle,

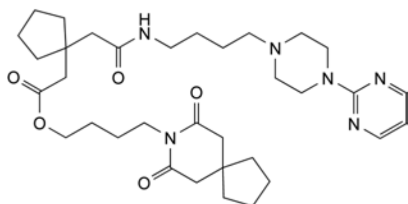
H. X = O : (cyclopentane-1,1-diyl)diacétate de bis[4-[4-(pyrimidin-2-yl)pipérazin-1-yl]butyle],



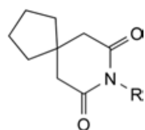
G. 2,2′-(pipérazine-1,4-diyl)dipyrimidine,



I. 8-[4-[4-(5-chloropyrimidin-2-yl)pipérazin-1-yl]butyl]-8-azaspiro[4.5]décane-7,9-dione,



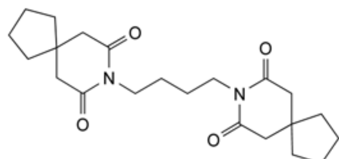
J. [1-[2-oxo-2-[[4-[4-(pyrimidin-2-yl)pipérazin-1-yl]butyl]amino]éthyl]cyclopentyl]acétate de 4-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4.5]déc-8-yl)butyle,



K. R = H : 8-azaspiro[4.5]décane-7,9-dione,

L. R = $[CH_2]_4$-Cl : 8-(4-chlorobutyl)-8-azaspiro[4.5]décane-7,9-dione,

M. R = $[CH_2]_4$-Br : 8-(4-bromobutyl)-8-azaspiro[4.5]décane-7,9-dione,

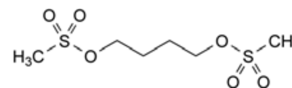


N. 8,8′-(butane-1,4-diyl)bis(8-azaspiro[4.5]décane-7,9-dione).

01/2008:0542

BUSULFAN

Busulfanum



$C_6H_{14}O_6S_2$ *M*r 246,3
[55-98-1]

DÉFINITION

Di(méthanesulfonate) de butane-1,4-diyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans l'acétonitrile, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 116 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *busulfan SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de busulfan dans 2 mL d'*acétone R*.
Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *busulfan SCR* dans 2 mL d'*acétone R*.
Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.
Phase mobile : *acétone R, toluène R* (50:50 *V/V*).
Dépôt : 5 µL.
Développement : sur un parcours de 15 cm.
Séchage : dans un courant d'air chaud.
Détection : pulvérisez de la *solution d'aldéhyde anisique R* et chauffez à 120 °C.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. A 0,1 g de busulfan, ajoutez 5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*. Chauffez jusqu'à obtention d'une solution limpide. Laissez refroidir. A 2 mL de cette solution, ajoutez 0,1 mL de *solution de permanganate de potassium R*. La coloration vire du pourpre au violet puis au bleu et enfin au vert. Filtrez et ajoutez 1 mL de *solution de nitrate d'argent ammoniacal R*. Il se forme un précipité.

D. Faites fondre un mélange de 0,1 g de busulfan, de 0,1 g de *nitrate de potassium R* et de 0,25 g d'*hydroxyde de sodium R*. Laissez refroidir et dissolvez le résidu dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez de l'*acide chlorhydrique dilué R* jusqu'à pH 1-2. La solution donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,25 g de busulfan dans 20 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Examinez immédiatement.

Acidité. Dissolvez en chauffant 0,20 g de busulfan dans 50 mL d'*éthanol anhydre R* et ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,05 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C sur 1,000 g de busulfan.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de busulfan.

DOSAGE

A 0,250 g de busulfan, ajoutez 50 mL d'*eau R*. Agitez, chauffez à reflux pendant 30 min, ajustez si nécessaire au volume initial avec de l'*eau R* et laissez refroidir. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,3 mL de *solution de phénolphtaléine R* jusqu'à virage au rose.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 12,32 mg de $C_6H_{14}O_6S_2$.

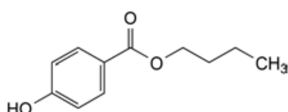
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:0881

BUTYLE (PARAHYDROXYBENZOATE DE)

Butylis parahydroxybenzoas



$C_{11}H_{14}O_3$ M_r 194,2
[94-26-8]

DÉFINITION

4-Hydroxybenzoate de butyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 68 °C à 71 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *parahydroxybenzoate de butyle SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

D. Dans un tube à essai, introduisez environ 10 mg de parahydroxybenzoate de butyle et ajoutez 1 mL de *solution de carbonate de sodium R*. Chauffez à ébullition pendant 30 s, puis refroidissez (solution A). Dans un autre tube à essai identique, introduisez environ 10 mg de parahydroxybenzoate de butyle et ajoutez 1 mL de *solution de carbonate de sodium R* ; la substance se dissout partiellement (solution B). A la solution A et à la solution B, ajoutez simultanément 5 mL de *solution d'aminopyrazolone R* et 1 mL de *solution de ferricyanure de potassium R*. Mélangez. La coloration obtenue avec la solution B est jaune à brun orangé. La coloration obtenue avec la solution A est orangée à rouge ; elle est nettement plus intense que la coloration similaire éventuellement obtenue avec la solution B.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de parahydroxybenzoate de butyle dans de l'*alcool R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 2 mL de solution S, ajoutez 3 mL d'*alcool R*, 5 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et 0,1 mL de *solution de vert de bromocrésol R*. Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de parahydroxybenzoate de butyle dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (a). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *parahydroxybenzoate de butyle SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *parahydroxybenzoate de propyle R* dans 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Plaque : plaque recouverte d'un gel de silice octadécylsilylé approprié contenant un indicateur de fluorescence dont l'intensité est optimale à 254 nm.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, méthanol R* (1:30:70 *V/V/V*).

Dépôt : 2 μL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches principales nettement séparées.

Limites :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent).

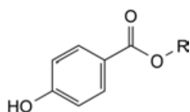
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent déterminé sur 1,0 g de parahydroxybenzoate de butyle.

DOSAGE

A 1,000 g de parahydroxybenzoate de butyle, ajoutez 20,0 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*. Chauffez à environ 70 °C pendant 1 h. Refroidissez rapidement dans un bain de glace. Préparez un blanc de la même manière. Effectuez le titrage sur les solutions à température ambiante. Titrez l'excès d'hydroxyde de sodium par l'*acide sulfurique 0,5 M* en poursuivant le titrage jusqu'au deuxième point d'inflexion. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 194,2 mg de $C_{11}H_{14}O_3$.

IMPURETÉS



A. R = H : acide 4-hydroxybenzoïque,

B. R = CH_3 : 4-hydroxybenzoate de méthyle,

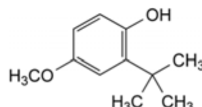
C. R = CH_2-CH_3 : 4-hydroxybenzoate d'éthyle,

D. R = CH_2-CH_2-CH_3 : 4-hydroxybenzoate de propyle.

01/2008:0880

BUTYLHYDROXYANISOLE

Butylhydroxyanisolum



$C_{11}H_{16}O_2$ M_r 180,3
[25013-16-5]

DÉFINITION

Le butylhydroxyanisole est le 2-(1,1-diméthyléthyl)-4-méthoxyphénol contenant au maximum 10 pour cent de 3-(1,1-diméthyléthyl)-4-méthoxyphénol.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche à jaunâtre ou légèrement rosée, pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans l'alcool et dans les huiles végétales. Le butylhydroxyanisole se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. A 0,5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 10 mL de *solution d'aminopyrazolone R* et 1 mL de *solution de ferricyanure de potassium R*. Mélangez et ajoutez 10 mL de *chlorure de méthylène R*. Agitez vigoureusement. Après séparation, la couche organique présente une coloration rouge.

C. Dissolvez 10 mg environ de butylhydroxyanisole dans 2 mL d'*alcool R*. Ajoutez 1 mL d'une solution de *propionate de testostérone R* à 1 g/L dans l'*alcool R* et 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Chauffez dans un bain-marie à 80 °C pendant 10 min. Laissez refroidir. Il se développe une coloration rouge.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de butylhydroxyanisole dans de l'*alcool R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 5 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,25 g de butylhydroxyanisole dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *butylhydroxyanisole SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 20 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 50 mg d'*hydroquinone R* dans 5 mL d'*alcool R* et complétez à 100 mL avec du *chlorure de méthylène R*. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec du *chlorure de méthylène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez avec un mélange extemporané de 10 volumes de *solution de ferricyanure de potassium R*, de 20 volumes de *solution de chlorure ferrique R1* et de 70 volumes d'*eau R*. S'il apparaît une tache bleu-violet de R_F voisin de 0,35 correspondant au 3-(1,1-diméthyléthyl)-4-méthoxyphénol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (10 pour cent). S'il apparaît une tache correspondant à l'hydroquinone dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent). S'il apparaît d'autres taches que la tache principale et des taches correspondant au 3-(1,1-diméthyléthyl)-4-méthoxyphénol et à l'hydroquinone dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

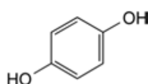
Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de butylhydroxyanisole satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de butylhydroxyanisole, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

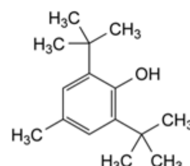


A. benzène-1,4-diol (hydroquinone).

01/2008:0581

BUTYLHYDROXYTOLUÈNE

Butylhydroxytoluenum



$C_{15}H_{24}O$ M_r 220,4
[128-37-0]

DÉFINITION

Le butylhydroxytoluène est le 2,6-bis(1,1-diméthyléthyl-4-méthylphénol.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou blanc jaunâtre, pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone, facilement soluble dans l'alcool et dans les huiles végétales.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de solidification (voir Essai).

B. Dissolvez 0,500 g de butylhydroxytoluène dans de l'*éthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol R*. Examinée de 230 nm à 300 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 278 nm. L'absorbance spécifique à ce maximum est de 80 à 90.

C. Examinez par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *butylhydroxytoluène SCR*.

D. Dissolvez 10 mg environ de butylhydroxytoluène dans 2 mL d'*alcool R*. Ajoutez 1 mL de solution de *propionate de testostérone R* à 1 g/L dans l'*alcool R* et 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Chauffez au bain-marie à 80 °C pendant 10 min. Laissez refroidir. Il se développe une coloration bleue.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de butylhydroxytoluène dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 ou JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Point de solidification (*2.2.18*) : 69 °C à 70 °C.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,2 g de butylhydroxytoluène dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 200 mL avec du *méthanol R*.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec du *chlorure de méthylène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez un mélange récemment préparé de 10 volumes de *solution de ferricyanure de potassium R*, de 20 volumes de *solution de chlorure ferrique R1* et de 70 volumes d'*eau R*. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de butylhydroxytoluène, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

Monographies
B

C

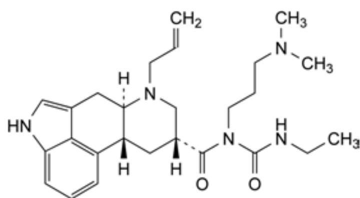
Cabergoline.. 1661
Caféine.. 1662
Caféine monohydratée.. 1663
Calcifédiol.. 1665
Calcipotriol anhydre.. 1666
Calcipotriol monohydraté.. 1668
Calcitonine de saumon.. 1670
Calcitriol.. 1673
Calcium (acétate de) anhydre.. 1674
Calcium (ascorbate de).. 1675
Calcium (carbonate de).. 1676
Calcium (chlorure de) dihydraté.. 1677
Calcium (chlorure de) hexahydraté.. 1677
Calcium (dobésilate de) monohydraté.. 1678
Calcium (folinate de).. 1679
Calcium (glucoheptonate de).. 1681
Calcium (gluconate de).. 1682
Calcium (gluconate de) anhydre.. 1683
Calcium (gluconate de) pour solution injectable.. 1684
Calcium (glycérophosphate de) .. 1685
Calcium (hydrogénophosphate de) anhydre.. 1686
Calcium (hydrogénophosphate de) dihydraté.. 1687
Calcium (hydroxyde de).. 1688
Calcium (lactate de) anhydre.. 1689
Calcium (lactate de) monohydraté.. 1689
Calcium (lactate de) pentahydraté.. 1690
Calcium (lactate de) trihydraté.. 1690
Calcium (lévulinate de) dihydraté.. 1691
Calcium (pantothénate de).. 1692
Calcium (stéarate de).. 1693
Calcium (sulfate de) dihydraté.. 1694
D-Camphre.. 1695
Camphre racémique.. 1696
Caprylique (acide).. 1697
Captopril.. 1698
Carbachol.. 1700
Carbamazépine.. 1701
Carbasalate calcique.. 1702
Carbidopa.. 1704
Carbimazol.. 1705
Carbocistéine.. 1706
Carbomères.. 1707
Carbone (dioxyde de).. 1708
Carbone (monoxyde de).. 1710
Carboplatine.. 1711
Carboprost trométamol.. 1712
Carboxyméthylamidon sodique (type A).. 1713
Carboxyméthylamidon sodique (type B).. 1714
Carboxyméthylamidon sodique (type C).. 1715
Carisoprodol.. 1716
Carmellose.. 1717
Carmellose calcique.. 1717
Carmellose sodique.. 1718
Carmellose sodique faiblement substituée.. 1719
Carmustine.. 1720
Carnauba (cire de).. 1721
Carprofène pour usage vétérinaire.. 1721
Carraghénanes.. 1722
Cartéolol (chlorhydrate de).. 1723
Carthame (huile de) raffinée.. 1725
Carvédilol.. 1725
Céfaclor.. 1726
Céfadroxil monohydraté.. 1728
Céfalexine monohydratée.. 1729
Céfalotine sodique.. 1731
Céfamandole (nafate de).. 1732
Céfapirine sodique.. 1734
Céfatrizine propylèneglycol.. 1735
Céfazoline sodique.. 1736
Céfépime (dichlorhydrate de) monohydraté.. 1738
Céfixime.. 1740
Céfopérazone sodique.. 1741
Céfotaxime sodique.. 1743
Céfoxitine sodique.. 1745
Cefpodoxime proxétil.. 1746
Céfradine.. 1749
Ceftazidime pentahydratée.. 1750
Ceftazidime pentahydratée avec du carbonate de sodium pour préparations injectables.. 1752
Ceftriaxone sodique.. 1755
Céfuroxime axétil.. 1756
Céfuroxime sodique.. 1757
Céliprolol (chlorhydrate de).. 1759
Cellules souches hématopoïétiques humaines.. 1760
Cellulose (acétate butyrate de).. 1761
Cellulose (acétate de).. 1762
Cellulose (acétate phtalate de).. 1763
Cellulose en poudre.. 1764
Cellulose microcristalline.. 1768
Cellulose microcristalline et carmellose sodique.. 1771
Cétirizine (dichlorhydrate de).. 1772
Cétobémidone (chlorhydrate de).. 1774
Cétostéaryle (isononanoate de).. 1775
Cétostéaryle (sulfate de) sodique.. 1775
Cétostéarylique (alcool).. 1777
Cétostéarylique (alcool) émulsifiant (type A).. 1777
Cétostéarylique (alcool) émulsifiant (type B).. 1779
Cétrimide.. 1780
Cétyle (palmitate de).. 1781
Cétylique (alcool).. 1782
Cétylpyridinium (chlorure de).. 1783
Charbon activé.. 1783
Chénodésoxycholique (acide).. 1784
Chitosane (chlorhydrate de).. 1786
Chloral (hydrate de).. 1787
Chlorambucil.. 1787
Chloramphénicol.. 1788
Chloramphénicol (palmitate de).. 1789
Chloramphénicol (succinate sodique de).. 1790
Chlorcyclizine (chlorhydrate de).. 1791
Chlordiazépoxide.. 1792
Chlordiazépoxide (chlorhydrate de).. 1793
Chlorhexidine (diacétate de).. 1794
Chlorhexidine (dichlorhydrate de).. 1796
Chlorhexidine (digluconate de), solution de .. 1797
Chlorhydrique (acide) concentré.. 1798
Chlorhydrique (acide) dilué.. 1799
Chlorobutanol anhydre.. 1799
Chlorobutanol hémihydraté.. 1800
Chlorocrésol.. 1800
Chloroquine (phosphate de).. 1801
Chloroquine (sulfate de).. 1802
Chlorothiazide.. 1803
Chlorphénamine (maléate de).. 1804
Chlorpromazine (chlorhydrate de).. 1805
Chlorpropamide.. 1806
Chlorprothixène (chlorhydrate de).. 1807
Chlortalidone.. 1809
Chlortétracycline (chlorhydrate de).. 1810
Chlorure stanneux dihydraté.. 1811
Cholécalciférol.. 1812
Cholécalciférol (concentrat de), forme huileuse.. 1813
Cholécalciférol (concentrat de), forme hydrodispersible.. 1815
Cholécalciférol (concentrat de), forme pulvérulente.. 1816
Cholestérol.. 1818
Chondroïtine (sulfate sodique de).. 1819

Chymotrypsine.... 1821
Ciclopirox.... 1823
Ciclopirox olamine.... 1824
Ciclosporine.... 1825
Cilastatine sodique.... 1827
Cilazapril.... 1828
Cimétidine.... 1829
Cimétidine (chlorhydrate de).... 1831
Cinchocaïne (chlorhydrate de).... 1833
Cinéole.... 1834
Cinnarizine.... 1835
Ciprofibrate.... 1836
Ciprofloxacine.... 1837
Ciprofloxacine (chlorhydrate de).... 1839
Cire d'abeille blanche.... 1840
Cire d'abeille jaune.... 1841
Cisplatine.... 1841
Citalopram (bromhydrate de).... 1843
Citalopram (chlorhydrate de).... 1844
Citrique (acide) anhydre.... 1845
Citrique (acide) monohydraté.... 1846
Cladribine.... 1847
Clarithromycine.... 1849
Clazuril pour usage vétérinaire.... 1851
Clébopride (malate de).... 1852
Clémastine (fumarate de).... 1854
Clenbutérol (chlorhydrate de).... 1855
Clindamycine (chlorhydrate de).... 1856
Clindamycine (phosphate de).... 1858
Clioquinol.... 1859
Clobazam.... 1860
Clobétasol (propionate de).... 1861
Clobétasone (butyrate de).... 1863
Clodronate disodique tétrahydraté.... 1864
Clofazimine.... 1865
Clofibrate.... 1866
Clomifène (citrate de).... 1867
Clomipramine (chlorhydrate de).... 1869
Clonazépam.... 1870
Clonidine (chlorhydrate de).... 1871
Clopamide.... 1872
Clorazépate dipotassique.... 1874
Closantel sodique dihydraté pour usage vétérinaire.... 1875
Clotrimazole.... 1876
Cloxacilline sodique.... 1878
Clozapine.... 1879
Cocaïne (chlorhydrate de).... 1880
Coco (huile de) raffinée.... 1881
Cocoyle (caprylocaprate de).... 1882
Codéine.... 1883
Codéine (chlorhydrate de) dihydraté.... 1885
Codéine (phosphate de) hémihydraté.... 1886
Codéine (phosphate de) sesquihydraté.... 1888
Codergocrine (mésilate de).... 1890
Colchicine.... 1891
Colestyramine.... 1893
Colistiméthate sodique.... 1894
Colistine (sulfate de).... 1895
Colle-fibrine (nécessaire de).... 1896
Colza (huile de) raffinée.... 1898
Complexe prothrombique humain.... 1898
Copolymère basique de méthacrylate de butyle.... 1899
Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1).... 1900
Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) (dispersion de) à 30 pour cent.... 1901
Copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:1).... 1902
Copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:2).... 1903
Copolymère d'ammonio méthacrylate (type A).... 1903
Copolymère d'ammonio méthacrylate (type B).... 1904
Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique).. 1905
Copovidone.... 1906
Cortisone (acétate de).... 1908
Coton (huile de) hydrogénée.... 1910
Coton hydrophile.... 1910
Crésol brut.... 1911
Croscarmellose sodique.... 1912
Crospovidone.... 1913
Crotamiton.... 1915
Cuivre (sulfate de) anhydre.... 1916
Cuivre (sulfate de) pentahydraté.... 1917
Cyanocobalamine.... 1917
Cyclizine (chlorhydrate de).... 1918
Cyclopentolate (chlorhydrate de).... 1920
Cyclophosphamide.... 1921
Cyproheptadine (chlorhydrate de).... 1922
Cyprotérone (acétate de).... 1923
Cystéine (chlorhydrate de) monohydraté.... 1925
Cystine.... 1926
Cytarabine.... 1927

01/2008:1773

CABERGOLINE

Cabergolinum



$C_{26}H_{37}N_5O_2$ M_r 451,6

[81409-90-7]

DÉFINITION

1-Ethyl-3-[3-(diméthylamino)propyl]-3-[[(6a*R*,9*R*,10a*R*)-7-(prop-2-ényl)-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléin-9-yl]carbonyl]urée.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans l'hexane. La cabergoline est peu soluble dans l'acide chlorhydrique 0,1 M.

La cabergoline présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *cabergoline SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément 50 mg de substance à examiner et 50 mg de substance de référence dans 1 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 77 à – 83 (substance anhydre).

Dissolvez 0,100 g de cabergoline dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de cabergoline dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 30,0 mg de *cabergoline SCR* dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Mettez en suspension 50 mg de cabergoline dans 10 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M.* Placez sous agitation pendant environ 15 min. A 1 mL de suspension, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M,* puis complétez à 10 mL avec la phase mobile. Traitez aux ultrasons jusqu'à dissolution complète. Le produit principal de dégradation obtenu est l'impureté A.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (10 μm).

Phase mobile : mélangez 16 volumes d'*acétonitrile R* et 84 volumes d'une solution récemment préparée de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L préalablement ajustée à pH 2,0 avec de l'*acide phosphorique R*. Ajoutez 0,2 volume de *triéthylamine R*.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 μL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de la cabergoline.

Rétention relative par rapport à la cabergoline (temps de rétention = environ 12 min) : impureté D = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,6 ; impureté A = environ 0,8 ; impureté C = environ 2,9.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à la cabergoline et à l'impureté A.

Limites :

- *impuretés A, C* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent) ;
- *impuretés B, D* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
- *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,8 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g de cabergoline.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

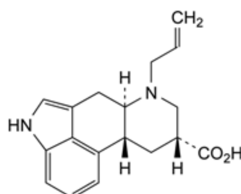
Calculez la teneur pour cent en $C_{26}H_{37}N_5O_2$ à partir de la surface des pics et de la teneur déclarée de la *cabergoline SCR*.

CONSERVATION

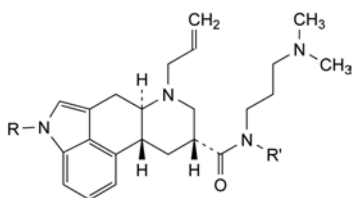
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



A. acide (6a*R*,9*R*,10a*R*)-7-(prop-2-ényl)-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxylique,



B. R = CO-NH-C_2H_5, R′ = H : (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*[9]-[3-(diméthylamino)propyl]-*N*[4]-éthyl-7-(prop-2-ényl)-6a,7,8,9,10,10a-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-4,9(6*H*)-dicarboxamide,

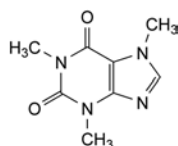
C. R = R′ = CO-NH-C_2H_5 : (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*[9]-[3-(diméthylamino)propyl]-*N*[4]-éthyl-*N*[9]-(éthylcarbamoyl)-7-(prop-2-ényl)-6a,7,8,9,10,10a-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-4,9(6*H*)-dicarboxamide,

D. R = R′ = H : (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[3-(diméthylamino)propyl]-7-(prop-2-ényl)-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide.

04/2008:0267

CAFÉINE

Coffeinum



$C_8H_{10}N_4O_2$ M_r 194,2
[58-08-2]

DÉFINITION

1,3,7-Triméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux soyeux, blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'eau bouillante, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La caféine se dissout dans les solutions concentrées de benzoates ou de salicylates alcalins.

La caféine se sublime facilement.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : A, C, D, E, F.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 234 °C à 239 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *caféine SCR*.

C. A 2 mL d'une solution saturée de caféine, ajoutez 0,05 mL de *solution d'iodure de potassium iodée R*. La solution reste limpide. Ajoutez 0,1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Il se forme un précipité brun qui se dissout après neutralisation par la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

D. Dans un tube à bouchon rodé, dissolvez environ 10 mg de caféine dans 0,25 mL d'un mélange de 0,5 mL d'*acétylacétone R* et de 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Chauffez au bain-marie à 80 °C pendant 7 min. Refroidissez et ajoutez 0,5 mL de *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R2*. Chauffez de nouveau au bain-marie à 80 °C pendant 7 min. Laissez refroidir et ajoutez 10 mL d'*eau R*. Il se développe une coloration bleu intense.

E. Perte à la dessiccation (voir Essai).

F. La caféine donne la réaction des xanthines (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez à chaud 0,5 g de caféine dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R*. Refroidissez et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. La solution est verte ou jaune. Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de caféine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *caféine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, C, D et F) dans la phase mobile et complétez à 5 mL avec la phase mobile. Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 20 volumes de *tétrahydrofurane R*, 25 volumes d'*acétonitrile R* et 955 volumes d'une solution contenant 0,82 g/L d'*acétate de sodium anhydre R* préalablement ajustée à pH 4,5 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 275 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la caféine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *caféine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, C, D et F.

Temps de rétention : caféine = environ 8 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus aux impuretés C et D et au minimum 2,5 entre les pics dus aux impuretés F et A.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm, déterminé avec 15 mL de solution S.

Préparez le témoin avec un mélange de 7,5 mL de *solution à 10 ppm de sulfate (SO_4) R* et 7,5 mL d'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de caféine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 1 h sur 1,000 g de caféine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de caféine.

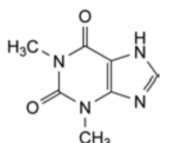
DOSAGE

Dissolvez 0,170 g de caféine dans 5 mL d'*acide acétique anhydre R* en chauffant. Laissez refroidir. Ajoutez 10 mL d'*anhydride acétique R* et 20 mL de *toluène R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

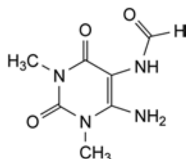
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 19,42 mg de $C_8H_{10}N_4O_2$.

IMPURETÉS

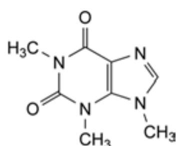
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D, E, F.*



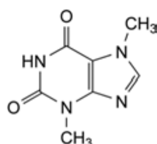
A. 1,3-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (théophylline),



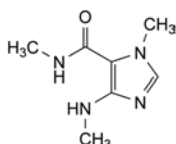
B. *N*-(6-amino-1,3-diméthyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)formamide,



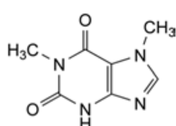
C. 1,3,9-triméthyl-3,9-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (isocaféine),



D. 3,7-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (théobromine),



E. *N*,1-diméthyl-4-(méthylamino)-1*H*-imidazole-5-carboxamide (caféidine),

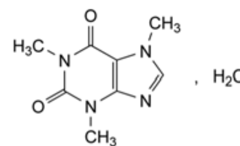


F. 1,7-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione.

07/2009:0268

CAFÉINE MONOHYDRATÉE

Coffeinum monohydricum



$C_8H_{10}N_4O_2,H_2O$ M_r 212,2

[5743-12-4]

DÉFINITION

1,3,7-Triméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione monohydratée.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux soyeux, blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'eau bouillante, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La caféine monohydratée se dissout dans les solutions concentrées de benzoates ou de salicylates alcalins.

La caféine monohydratée se sublime fortement.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : A, C, D, E, F.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 234 °C à 239 °C, déterminé sur la substance préalablement desséchée à 100-105 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : desséchez préalablement la caféine monohydratée à 100-105 °C.

Comparaison : *caféine SCR*.

C. A 2 mL d'une solution saturée de caféine monohydratée, ajoutez 0,05 mL de *solution d'iodure de potassium iodée R*. La solution reste limpide. Ajoutez 0,1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Il se forme un précipité brun qui se dissout après neutralisation par la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

D. Dans un tube à bouchon rodé, dissolvez environ 10 mg de caféine monohydratée dans 0,25 mL d'un mélange de 0,5 mL d'*acétylacétone R* et de 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Chauffez au bain-marie à 80 °C pendant 7 min. Refroidissez et ajoutez 0,5 mL de *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R2*. Chauffez de nouveau au bain-marie à 80 °C pendant 7 min. Laissez refroidir et ajoutez 10 mL d'*eau R*. Il se développe une coloration bleu intense.

E. Perte à la dessiccation (voir Essai).

F. La caféine monohydratée donne la réaction des xanthines (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez à chaud 0,5 g de caféine monohydratée dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R*. Refroidissez et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. La solution se colore en vert ou en jaune. Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,110 g de caféine monohydratée dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *caféine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, C, D et F) dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile. Mélangez 20 volumes de *tétrahydrofurane R*, 25 volumes d'*acétonitrile R*, 955 volumes d'une solution contenant 0,82 g/L d'*acétate de sodium anhydre R* préalablement ajustée à pH 4,5 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 275 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la caféine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *caféine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, C, D et F.

Temps de rétention : caféine = environ 8 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus aux impuretés C et D ; au minimum 2,5 entre les pics dus aux impuretés F et A.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm, déterminé avec 15 mL de solution S.

Préparez le témoin avec un mélange de 7,5 mL de *solution à 10 ppm de sulfate* (SO_4) *R* et 7,5 mL d'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de caféine monohydratée satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 5,0 pour cent à 9,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 1 h sur 1,000 g de caféine monohydratée.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de caféine monohydratée.

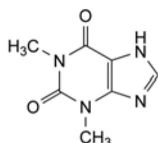
DOSAGE

Dissolvez 0,170 g de caféine monohydratée, préalablement desséchée à 100-105 °C, dans 5 mL d'*acide acétique anhydre R* en chauffant. Laissez refroidir. Ajoutez 10 mL d'*anhydride acétique R* et 20 mL de *toluène R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

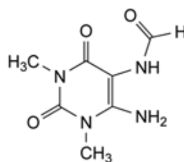
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 19,42 mg de $C_8H_{10}N_4O_2$.

IMPURETÉS

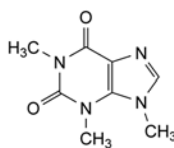
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D, E, F.*



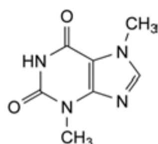
A. 1,3-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (théophylline),



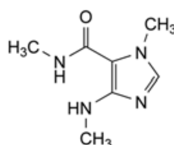
B. *N*-(6-amino-1,3-diméthyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)formamide,



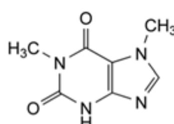
C. 1,3,9-triméthyl-3,9-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (isocaféine),



D. 3,7-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (théobromine),



E. *N*,1-diméthyl-4-(méthylamino)-1*H*-imidazole-5-carboxamide (caféidine),

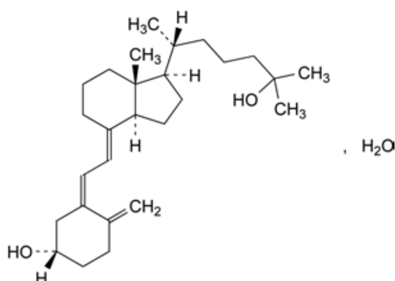


F. 1,7-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione.

01/2008:1295
corrigé 6.0

CALCIFÉDIOL

Calcifediolum



$C_{27}H_{44}O_2,H_2O$ M_r 418,7
[63283-36-3]

DÉFINITION

(5*Z*,7*E*)-9,10-Sécocholesta-5,7,10(19)-triène-3β,25-diol monohydraté.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : cristaux blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans les huiles grasses.

Le calcifédiol est sensible à l'air, à la chaleur et à la lumière.

Une isomérisation réversible en pré-calcifédiol se produit en solution, en fonction de la température et du temps. L'activité est due aux 2 composés.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : mélangez 2 mg de calcifédiol et 225 mg de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *spectre de référence du calcifédiol de la Ph. Eur.*

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation. *Effectuez l'essai aussi rapidement que possible en évitant l'exposition à la lumière actinique et à l'air.*

Solution à examiner. Dissolvez sans chauffer 1,0 mg de calcifédiol dans 10,0 mL de phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez sans chauffer 1,0 mg de *calcifédiol SCR* dans 10,0 mL de phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Chauffez à reflux 2 mL de solution témoin (a) dans un bain-marie à 80 °C pendant 2 h, puis refroidissez.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R1* (5 µm).

Phase mobile : *eau R, méthanol R* (200:800 *V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 265 nm.

Injection : 50 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du calcifédiol.

Rétention relative par rapport au calcifédiol (temps de rétention = environ 11 min) : pré-calcifédiol = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au pré-calcifédiol et au calcifédiol ; si nécessaire, ajustez les proportions des composants de la phase mobile.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 pour cent ;
– *total* : au maximum 1,0 pour cent ;
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû au pré-calcifédiol.

Eau (*2.5.32*) : 3,8 pour cent à 5,0 pour cent, déterminé sur 10,0 mg de calcifédiol.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solutions témoins (a) et (c).

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1 pour cent pour le pic dû au calcifédiol après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en $C_{27}H_{44}O_2$ en tenant compte de la teneur déclarée du *calcifédiol SCR*.

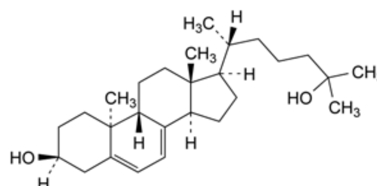
CONSERVATION

Dans un récipient étanche, sous azote, à l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

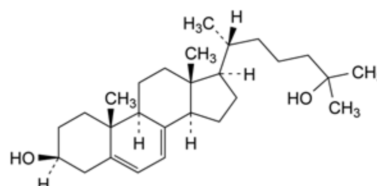
Le contenu de tout récipient entamé doit être utilisé immédiatement.

IMPURETÉS

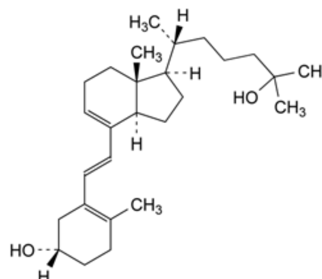
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D.*



A. 9β,10α-cholesta-5,7-diène-3β,25-diol,

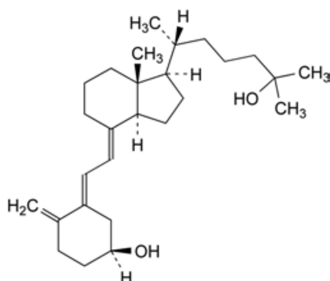


B. cholesta-5,7-diène-3β,25-diol,



C. (6*E*)-9,10-sécocholesta-5(10),6,8-triène-3β,25-diol,

Monographies C

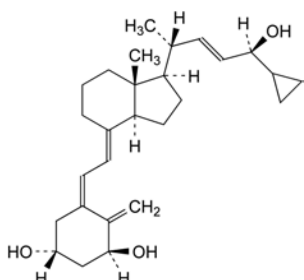


D. (5*E*,7*E*)-9,10-sécocholesta-5,7,10(19)-triène-3β,25-diol.

01/2008:2011
corrigé 7.0

CALCIPOTRIOL ANHYDRE

Calcipotriolum anhydricum



$C_{27}H_{40}O_3$ M_r 412,6
[112965-21-6]

DÉFINITION

(5*Z*,7*E*,22*E*,24*S*)-24-Cyclopropyl-9,10-sécochola-5,7,10(19),22-tétraène-1α,3β,24-triol.

Teneur : 95,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

Le calcipotriol anhydre est sensible à la chaleur et à la lumière.

Une isomérisation réversible en pré-calcipotriol se produit en solution, en fonction de la température et du temps. L'activité est due aux 2 composés.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du calcipotriol anhydre de la Ph. Eur.*

B. Perte à la dessiccation (voir Essai).

Effectuez les essais des substances apparentées et le dosage aussi rapidement que possible et à l'abri de la lumière actinique et de l'air.

ESSAI

Substances apparentées

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution A. Ajoutez 9 mL de *chloroforme R* à 1 mL de *triéthylamine R*.

Solution à examiner. Dissolvez 1 mg de calcipotriol anhydre dans 100 μL de solution A.

Solution témoin (a). Prélevez 10 μL de solution à examiner et ajoutez 990 μL de solution A.

Solution témoin (b). Prélevez 250 μL de solution témoin (a) et ajoutez 750 μL de solution A.

Solution témoin (c). Prélevez 100 μL de solution témoin (a) et ajoutez 900 μL de solution A.

Solution témoin (d). Dans un flacon, introduisez 2 mg de calcipotriol anhydre et dissolvez dans 200 μL de solution A. Fermez le flacon et placez-le dans un bain-marie à 60 °C pendant 2 h.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *2-méthylpropanol R, chlorure de méthylène R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 10 μL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air, puis à 140 °C pendant 10 min.

Détection : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* sur la plaque chaude, puis séchez à 140 °C pendant au maximum 1 min et examinez en lumière ultraviolette à 366 nm.

Rétention relative par rapport au calcipotriol (R_F = environ 0,4) : impureté G = environ 0,4 ; impureté H = environ 0,4 ; pré-calcipotriol = environ 0,9 ; impureté A = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– le chromatogramme présente une tache secondaire due au pré-calcipotriol.

Limites :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *impuretés G, H* : s'il apparaît une tache due aux impuretés G ou H, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent pour la somme des 2),
– *toute autre impureté* : s'il apparaît d'autres taches, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Dissolvez 1,32 g de *phosphate d'ammonium R* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Mélange de solvants : solution A, *eau R, méthanol R* (3:297:700 *V/V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 2,00 mg de calcipotriol anhydre dans le mélange de solvants et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Dissolvez 2,00 mg de calcipotriol anhydre dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 1,0 mg de *calcipotriol monohydraté SCR* (contenant les impuretés B, C et D) dans le mélange de solvants et complétez à 2,5 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 2,00 mg de *calcipotriol monohydraté SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 μm).

Phase mobile : *eau R, méthanol R* (30:70 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 264 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a), (b) et (c).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du calcipotriol.

Rétention relative par rapport au calcipotriol (temps de rétention = environ 13,5 min) : impureté B = environ 0,86 ; impureté C = environ 0,92 ; impureté D = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au calcipotriol,

– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *calcipotriol monohydraté SCR*.

Limites :

– *impureté B* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

– *impuretés C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),

– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),

– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation : au maximum 1,0 pour cent, déterminé par thermogravimétrie (*2.2.34*) sur 5 mg de calcipotriol anhydre. Chauffez jusqu'à 105 °C en élevant la température à raison de 10 °C/min et maintenez à 105 °C pendant 60 min.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (d).

Calculez la teneur pour cent en $C_{27}H_{40}O_3$ à partir de la surface des pics et de la teneur déclarée du *calcipotriol monohydraté SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température inférieure ou égale à – 20 °C.

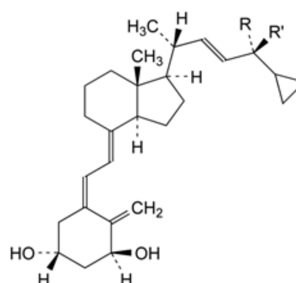
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, G, H.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *E, F, I.*

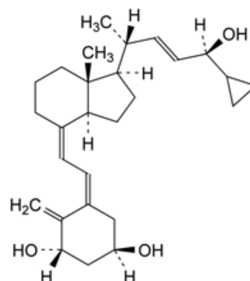
Par chromatographie sur couche mince : A, G, H, I.

Par chromatographie liquide : B, C, D, E, F.

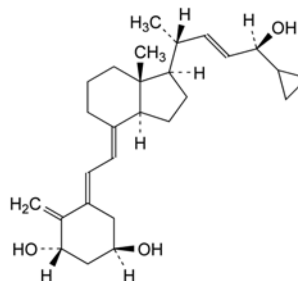


A. R + R′ = O : (5*Z*,7*E*,22*E*)-24-cyclopropyl-1α,3β-dihydroxy-9,10-sécochola-5,7,10(19),22-tétraén-24-one,

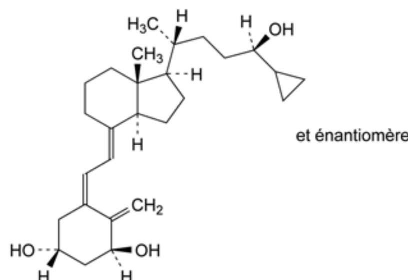
D. R = OH, R′ = H : (5*Z*,7*E*,22*E*,24*R*)-24-cyclopropyl-9,10-sécochola-5,7,10(19),22-tétraène-1α,3β,24-triol (24-*épi*-calcipotriol),



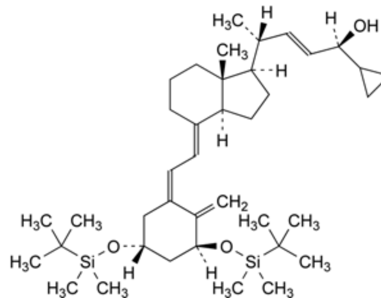
B. (5*Z*,7*Z*,22*E*,24*S*)-24-cyclopropyl-9,10-sécochola-5,7,10(19),22-tétraène-1α,3β,24-triol ((7*Z*)-calcipotriol),



C. (5*E*,7*E*,22*E*,24*S*)-24-cyclopropyl-9,10-sécochola-5,7,10(19),22-tétraène-1α,3β,24-triol ((5*E*)-calcipotriol),

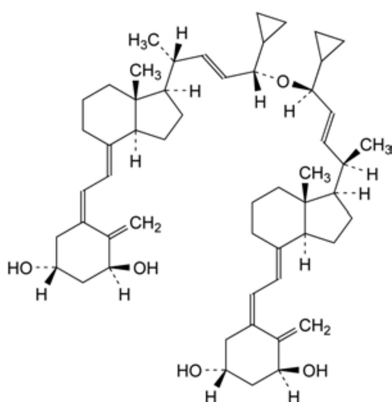


E. *rac*-(5*Z*,7*E*,22*E*,24*S*)-24-cyclopropyl-9,10-sécochola-5,7,10(19)-triène-1α,3β,24-triol,

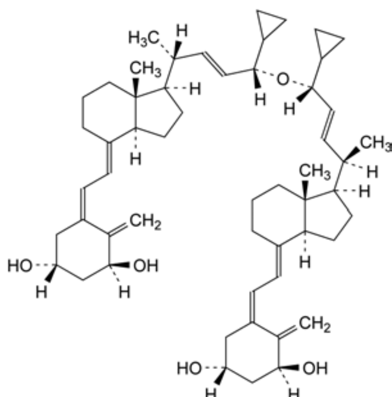


F. (5*Z*,7*E*,22*E*,24*S*)-24-cyclopropyl-1α,3β-bis[[(1,1-diméthyléthyl)diméthylsilyl]oxy]-9,10-sécochola-5,7,10(19),22-tétraén-24-ol,

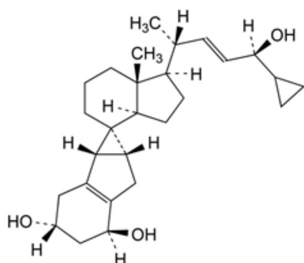
Monographies C



G. 24,24′-oxybis[(5*Z*,7*E*,22*E*,24*S*)-24-cyclopropyl-9,10-sécochola-5,7,10(19),22-tétraène-1α,3β-diol],



H. (5*Z*,7*E*,22*E*,24*R*)-24-cyclopropyl-24-[[(5*Z*,7*E*,22*E*,24*S*)-24-cyclopropyl-1α,3β-dihydroxy-9,10-sécochola-5,7,10(19),22-tétraén-24-yl]oxy]-9,10-sécochola-5,7,10(19),22-tétraène-1α,3β-diol,

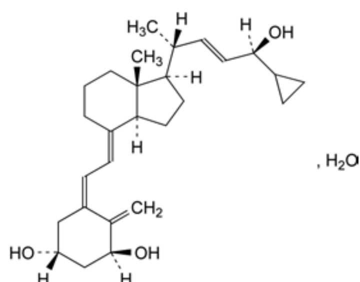


I. (6*S*,7*R*,8*R*,22*E*,24*S*)-24-cyclopropyl-6,8:7,19-dicyclo-9,10-sécochola-5(10),22-diène-1α,3β,24-triol (suprastérol du calcipotriol).

01/2008:2284

CALCIPOTRIOL MONOHYDRATÉ

Calcipotriolum monohydricum



$C_{27}H_{40}O_3,H_2O$ M_r 430,6

[147657-22-5]

DÉFINITION

(5*Z*,7*E*,22*E*,24*S*)-24-Cyclopropyl-9,10-sécochola-5,7,10(19),22-tétraène-1α,3β,24-triol monohydraté.

Teneur : 95,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

Le calcipotriol monohydraté est sensible à la lumière.

Une isomérisation réversible en pré-calcipotriol se produit en solution, en fonction de la température et du temps. L'activité est due aux 2 composés.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du calcipotriol monohydraté de la Ph. Eur.*

B. Eau (voir Essai).

Effectuez les essais des substances apparentées et le dosage aussi rapidement que possible et à l'abri de la lumière actinique et de l'air.

ESSAI

Substances apparentées

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution A. Ajoutez 9 mL de *chloroforme R* à 1 mL de *triéthylamine R*.

Solution à examiner. Dissolvez 1 mg de calcipotriol monohydraté dans 100 μL de solution A.

Solution témoin (a). Prélevez 10 μL de solution à examiner et ajoutez 990 μL de solution A.

Solution témoin (b). Prélevez 250 μL de solution témoin (a) et ajoutez 750 μL de solution A.

Solution témoin (c). Prélevez 100 μL de solution témoin (a) et ajoutez 900 μL de solution A.

Solution témoin (d). Dans un flacon, introduisez 2 mg de calcipotriol monohydraté et dissolvez dans 200 μL de solution A. Fermez le flacon et placez-le dans un bain-marie à 60 °C pendant 2 h.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *2-méthylpropanol R, chlorure de méthylène R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 10 μL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c), et (d).

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air, puis à 140 °C pendant 10 min.

Détection : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* sur la plaque chaude, puis séchez à 140 °C pendant au maximum 1 min et examinez en lumière ultraviolette à 366 nm.

Rétention relative par rapport au calcipotriol (R_F = environ 0,4) : impureté G = environ 0,4 ; impureté H = environ 0,4 ; pré-calcipotriol = environ 0,9 ; impureté A = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– le chromatogramme présente une tache secondaire due au pré-calcipotriol.

Limites :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *impuretés G, H* : s'il apparaît une tache due aux impuretés G ou H, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent pour la somme des 2),
– *toute autre impureté* : s'il apparaît d'autres taches, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Dissolvez 1,32 g de *phosphate d'ammonium R* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Mélange de solvants : solution A, *eau R, méthanol R* (3:297:700 *V/V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 2,00 mg de calcipotriol monohydraté dans le mélange de solvants et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Dissolvez 2,00 mg de calcipotriol monohydraté dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 1,0 mg de *calcipotriol monohydraté SCR* (contenant les impuretés B, C et D) dans le mélange de solvants et complétez à 2,5 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 2,00 mg de *calcipotriol monohydraté SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 μm).

Phase mobile : *eau R, méthanol R* (30:70 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 264 nm.

Injection : 20 μL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a), (b) et (c).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du calcipotriol.

Rétention relative par rapport au calcipotriol (temps de rétention = environ 13,5 min) : impureté B = environ 0,86 ; impureté C = environ 0,92 ; impureté D = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au calcipotriol,
– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *calcipotriol monohydraté SCR*.

Limites :

– *impureté B* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 3,3 pour cent à 5,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de calcipotriol monohydraté.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (d).

Calculez la teneur pour cent en $C_{27}H_{40}O_3$ à partir de la surface des pics et de la teneur déclarée du *calcipotriol monohydraté SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

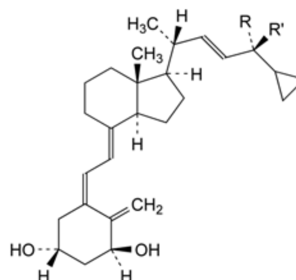
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, G, H.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: E, F, I.*

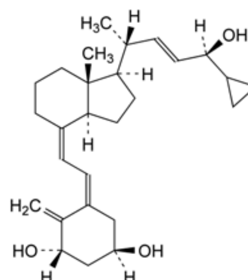
Par chromatographie sur couche mince : A, G, H, I.

Par chromatographie liquide : B, C, D, E, F.



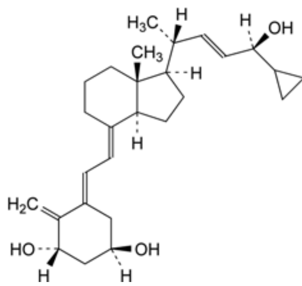
A. R + R′ = O : (5*Z*,7*E*,22*E*)-24-cyclopropyl-1α,3β-dihydroxy-9,10-sécochola-5,7,10(19),22-tétraén-24-one,

D. R = OH, R′ = H : (5*Z*,7*E*,22*E*,24*R*)-24-cyclopropyl-9,10-sécochola-5,7,10(19),22-tétraène-1α,3β,24-triol (24-*épi*-calcipotriol),

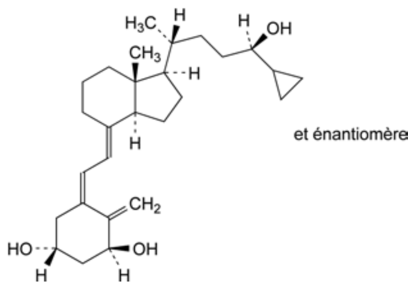


B. (5*Z*,7*Z*,22*E*,24*S*)-24-cyclopropyl-9,10-sécochola-5,7,10(19),22-tétraène-1α,3β,24-triol ((7*Z*)-calcipotriol),

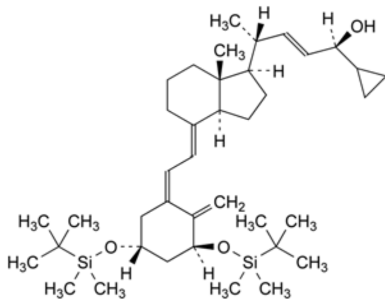
Monographies C



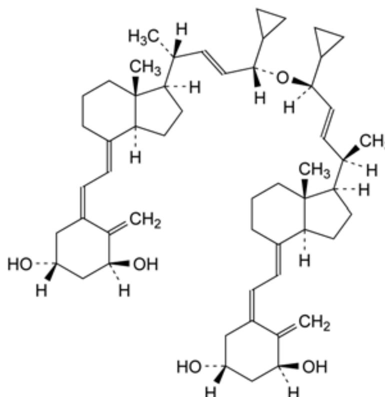
C. (5*E*,7*E*,22*E*,24*S*)-24-cyclopropyl-9,10-sécochola-5,7,10(19),22-tétraène-1α,3β,24-triol ((5*E*)-calcipotriol),



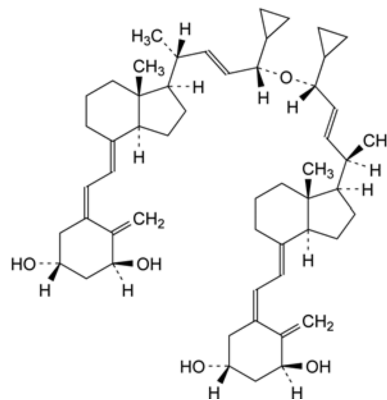
E. *rac*-(5*Z*,7*E*,22*E*,24*S*)-24-cyclopropyl-9,10-sécochola-5,7,10(19)-triène-1α,3β,24-triol,



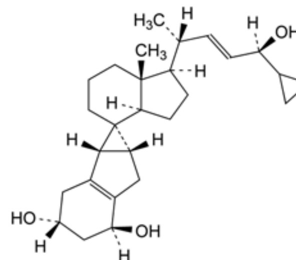
F. (5*Z*,7*E*,22*E*,24*S*)-24-cyclopropyl-1α,3β-bis[[(1,1-diméthyléthyl)diméthylsilyl]oxy]-9,10-sécochola-5,7,10(19),22-tétraén-24-ol,



G. 24,24′-oxybis[(5*Z*,7*E*,22*E*,24*S*)-24-cyclopropyl-9,10-sécochola-5,7,10(19),22-tétraène-1α,3β-diol],



H. (5*Z*,7*E*,22*E*,24*R*)-24-cyclopropyl-24-[[(5*Z*,7*E*,22*E*,24*S*)-24-cyclopropyl-1α,3β-dihydroxy-9,10-sécochola-5,7,10(19),22-tétraén-24-yl]oxy]-9,10-sécochola-5,7,10(19),22-tétraène-1α,3β-diol,

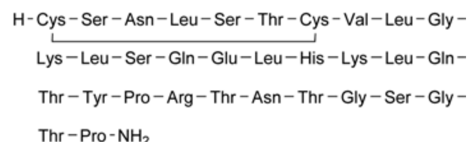


I. (6*S*,7*R*,8*R*,22*E*,24*S*)-24-cyclopropyl-6,8:7,19-dicyclo-9,10-sécochola-5(10),22-diène-1α,3β,24-triol (suprastérol du calcipotriol).

01/2008:0471

CALCITONINE DE SAUMON

Calcitoninum salmonis



$C_{145}H_{240}N_{44}O_{48}S_2$ M_r 3432

DÉFINITION

Polypeptide de même structure que celle déterminée pour la calcitonine de saumon I. La calcitonine de saumon abaisse la concentration en calcium du plasma des mammifères par diminution du taux de résorption osseuse. Elle est obtenue par synthèse chimique ou par la méthode dite de l'ADN recombinant (ADNr). Elle se présente sous forme d'acétate.

Teneur : 90,0 pour cent à 105,0 pour cent de peptide $C_{145}H_{240}N_{44}O_{48}S_2$ (substance anhydre et exempte d'acide acétique).

Par convention, pour l'étiquetage des préparations de calcitonine de saumon, 1 mg de calcitonine de saumon ($C_{145}H_{240}N_{44}O_{48}S_2$) correspond à 6000 UI d'activité biologique.

PRODUCTION

Les exigences suivantes s'appliquent exclusivement à la calcitonine de saumon produite par la méthode dite de l'ADNr.

Les essais suivants sont effectués sur chaque lot du produit vrac final, avant sa libération, sauf dérogation accordée par l'Autorité compétente.

Protéines issues de la cellule hôte. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

ADN issu de la cellule hôte ou du vecteur. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Les exigences suivantes s'appliquent exclusivement à la calcitonine de saumon obtenue par synthèse chimique.

B. Analyse des acides aminés (*2.2.56*).

Exprimez la teneur de chacun des acides aminés en moles. Calculez la proportion relative des différents acides aminés en attribuant la valeur 1 à la somme divisée par 20 du nombre de moles d'acide aspartique, d'acide glutamique, de proline, de glycine, de valine, de leucine, d'histidine, d'arginine et de lysine. Les valeurs obtenues se situent dans les limites suivantes : acide aspartique : 1,8 à 2,2 ; acide glutamique : 2,7 à 3,3 ; proline : 1,7 à 2,3 ; glycine : 2,7 à 3,3 ; valine : 0,9 à 1,1 ; leucine : 4,5 à 5,3 ; histidine : 0,9 à 1,1 ; arginine : 0,9 à 1,1 ; lysine : 1,8 à 2,2 ; sérine : 3,2 à 4,2 ; thréonine : 4,2 à 5,2 ; tyrosine : 0,7 à 1,1 ; demi-cystine : 1,4 à 2,1.

Les exigences suivantes s'appliquent exclusivement à la calcitonine de saumon produite par la méthode dite de l'ADNr.

C. Cartographie peptidique (*2.2.55*).

CLIVAGE SÉLECTIF DES LIAISONS PEPTIDIQUES

Solution à examiner. Préparez une solution de calcitonine de saumon à 1 mg/mL. Transférez 1,0 mL de cette solution dans un tube propre. Ajoutez 100 µL de *solution tampon tris-chlorhydrate pH 8,0 (1 M) R* et 20 µL d'une solution récemment préparée de *trypsine pour cartographie peptidique R* à 1,0 mg/mL. Laissez reposer à 2-8 °C pendant 16-20 h. Stoppez la réaction en ajoutant 10 µL d'une solution d'*acide trifluoracétique R* à 50 pour cent *V/V*. Fermez le tube et mélangez. Centrifugez pour éliminer les bulles d'air.

Solution témoin. Préparez la solution témoin simultanément et de la même manière que la solution à examiner, mais en utilisant de la *calcitonine de saumon SCR* au lieu de la calcitonine de saumon.

SÉPARATION CHROMATOGRAPHIQUE. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 30 nm.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : mélangez 1 mL d'*acide trifluoracétique R* et 1000 mL d'*eau R* ; filtrez et dégazez ;
- *phase mobile B* : mélangez 0,850 mL d'*acide trifluoracétique R,* 200 mL d'*eau R* et 800 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* ; filtrez et dégazez ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 50	100 → 65	0 → 35
50 - 60	65 → 40	35 → 60
60 - 60,1	40 → 0	60 → 100
60,1 - 65,1	0	100
65,1 - 65,2	0 → 100	100 → 0
65,2 - 80,2	100	0

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Equilibrage : aux conditions initiales pendant au moins 15 min. Effectuez un passage à blanc avec le gradient décrit.

Injection : 20 µL.

Conformité du système : les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin sont qualitativement semblables au chromatogramme de l'hydrolysat de calcitonine de saumon fourni avec la *calcitonine de saumon SCR*.

Résultats : le profil du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui du chromatogramme obtenu avec la solution témoin : dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, le temps de rétention des pics des différents fragments est identique à 5 pour cent près à celui des mêmes pics dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, la surface réduite des pics des différents fragments, rapportée à la surface de pic T_2, est identique à 5 pour cent près à celle des mêmes pics dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Acide acétique (*2.5.34*) : 4,0 pour cent à 15,0 pour cent.

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de calcitonine de saumon dans un mélange de 5 volumes de phase mobile B et de 95 volumes de phase mobile A, puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de phases mobiles.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Les exigences suivantes s'appliquent à la calcitonine de saumon, qu'elle soit produite par synthèse chimique ou par la méthode dite de l'ADNr.

A. *Solution à examiner*. Préparez une solution de calcitonine de saumon à 1,0 mg/mL dans la phase mobile A.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'une ampoule de *calcitonine de saumon SCR* dans la phase mobile A de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL.

Solution pour essai de résolution. Dissolvez le contenu d'une ampoule de *N-acétyl-Cys*^{1}*calcitonine SCR* dans 400 µL de phase mobile A et ajoutez 100 µL de solution à examiner.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 65 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : dissolvez 3,26 g d'*hydroxyde de tétraméthylammonium R* dans 900 mL d'*eau R,* ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R* et mélangez avec 100 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* ; filtrez et dégazez ;
- *phase mobile B* : dissolvez 1,45 g d'*hydroxyde de tétraméthylammonium R* dans 400 mL d'*eau R,* ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R* et mélangez avec 600 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* ; filtrez et dégazez ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	72 → 48	28 → 52
30 - 32	48 → 72	52 → 28
32 - 55	72	28

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport à la calcitonine de saumon (temps de rétention = environ 20 min) : impureté B = environ 0,8 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté D = environ 1,05 ; impureté A = environ 1,15.

Monographies C

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

- *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la calcitonine de saumon et à l'impureté A,
- *facteur de symétrie* : au maximum 2,5 pour le pic dû à l'impureté A.

Limites :

- *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum 3,0 pour cent ; d'autres impuretés spécifiées, non identifiées peuvent être présentes, qui co-éluent avec les impuretés A, B, C et D ; le critère d'acceptation s'applique, que ces impuretés co-éluent ou non ;
- *total* : au maximum 5,0 pour cent ;
- *limite d'exclusion* : 0,1 pour cent.

Les exigences suivantes s'appliquent exclusivement à la calcitonine de saumon produite par la méthode dite de l'ADNr.

B. *Solution à examiner*. Préparez une solution de calcitonine de saumon à 0,5 mg/mL. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 100 µL de *solution tampon citrate pH 3,0 (0,25 M) R*.

Solution pour essai de résolution. Préparez une solution de calcitonine de saumon à 1 mg/mL. Mélangez 1 volume de cette solution et 1 volume de *calcitonine-Gly SCR*. A 1,0 mL du mélange, ajoutez 100 µL de *solution tampon citrate pH 3,0 (0,25 M) R*.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,20 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : une résine échangeuse d'ions au polysulfoéthylaspartamide appropriée (5 µm).

Phase mobile :

- *phase mobile A* : mélangez 15 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 85 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 2,72 g/L ajustée à pH 5,0 avec une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 600 g/L ;
- *phase mobile B* : mélangez 15 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 85 volumes d'une solution contenant 2,72 g/L de *phosphate monopotassique R* et 29,22 g/L de *chlorure de sodium R*, ajustée à pH 4,6 avec une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 600 g/L ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	100 → 0	0 → 100
10 - 15	0	100
15 - 15,1	0 → 100	100 → 0
15,1 - 22,1	100	0

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 50 µL ; rincez l'injecteur avec une solution d'*acétonitrile pour chromatographie R* à 40 pour cent *V/V*.

Rétention relative par rapport à la calcitonine de saumon (temps de rétention = environ 9 min) : impureté G = environ 0,4 ; impureté F = environ 0,6 ; impureté E = environ 0,9.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

- *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté E et à la calcitonine de saumon.

Limites :

- *impureté E* : au maximum 0,6 pour cent,
- *impuretés F, G* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 pour cent.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 10,0 pour cent.

Acide acétique et eau : au maximum 20 pour cent, calculé en additionnant les teneurs en acide acétique et en eau déterminées par les méthodes décrites plus haut.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 25 UI/mg, si la calcitonine de saumon est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées. Utilisez la méthode A pour la calcitonine de saumon produite par synthèse chimique et la méthode B pour la calcitonine de saumon produite par la méthode dite de l'ADNr.

Calculez la teneur en calcitonine de saumon ($C_{145}H_{240}N_{44}O_{48}S_2$) à partir de la surface du pic principal de chacun des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin, et de la teneur déclarée en $C_{145}H_{240}N_{44}O_{48}S_2$ de la *calcitonine de saumon SCR*. Procédez par intégration tangentielle des pics.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- la teneur en peptide calcitonine ($C_{145}H_{240}N_{44}O_{48}S_2$),
- l'origine : synthétique ou méthode dite de l'ADNr.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.



A. R1 = CO-CH_3, R2 = NH_2, X = L-Leu : acétylcalcitonine de saumon,

B. R1 = H, R2 = NH_2, X = D-Leu : [9-D-leucine]calcitonine de saumon,

E. R1 = H, R2 = NH-CH_2-CO_2H, X = L-Leu : calcitoninylglycine (de saumon),



C. dès-22-tyrosine-calcitonine de saumon,

D. calcitonine de saumon *O*-acétylée,



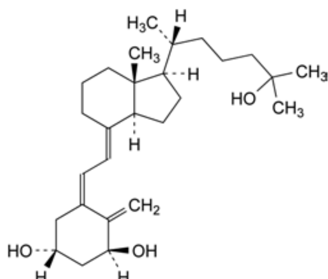
F. R = NH_2 : [1,7-bis(3-sulfo-L-alanine)]calcitonine de saumon,

G. R = NH-CH_2-CO_2H : [1,7-bis(3-sulfo-L-alanine)]calcitoninylglycine (de saumon).

01/2008:0883
corrigé 6.0

CALCITRIOL

Calcitriolum



$C_{27}H_{44}O_3$ *M*r 416,6
[32222-06-3]

DÉFINITION

(5*Z*,7*E*)-9,10-Sécocholesta-5,7,10(19)-triène-1α,3β,25-triol.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : cristaux blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans les huiles grasses.

Le calcitriol est sensible à l'air, à la chaleur et à la lumière.

Une isomérisation réversible en pré-calcitriol se produit en solution en fonction de la température et du temps. L'activité est due aux 2 composés.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Comparaison : *spectre de référence du calcitriol de la Ph. Eur.*

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

   Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation. *Effectuez l'essai aussi rapidement que possible, en évitant l'exposition à la lumière actinique et à l'air.*

Solution à examiner. Dissolvez sans chauffer 1,000 mg de calcitriol dans 10,0 mL de phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez sans chauffer 1,000 mg de *calcitriol SCR* dans 10,0 mL de phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 2 mL de solution témoin (a) et chauffez à 80 °C pendant 30 min.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R1* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 450 volumes d'une solution de *tris(hydroxyméthyl)aminométhane R* à 1,0 g/L ajustée à pH 7,0-7,5 avec de l'*acide phosphorique R* et 550 volumes d'*acétonitrile R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 50 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du calcitriol.

Rétention relative par rapport au calcitriol (temps de rétention = environ 14 min) : pré-calcitriol = environ 0,9.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus au calcitriol et au pré-calcitriol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
– *nombre de plateaux théoriques* : au minimum 10 000, calculé pour le pic dû au calcitriol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 pour cent ;
– *total* : au maximum 1,0 pour cent ;
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû au pré-calcitriol.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1 pour cent pour le pic dû au calcitriol après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en $C_{27}H_{44}O_3$ en tenant compte de la teneur déclarée du *calcitriol SCR*.

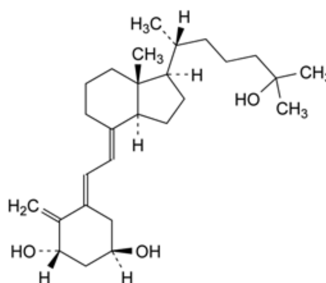
CONSERVATION

En récipient étanche, sous azote, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

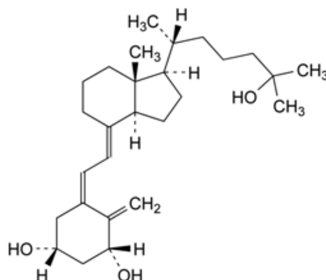
Le contenu de tout récipient entamé doit être utilisé immédiatement.

IMPURETÉS

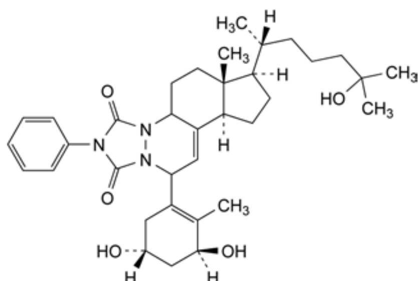
Impuretés spécifiées : *A, B, C.*



A. (5*E*,7*E*)-9,10-sécocholesta-5,7,10(19)-triène-1α,3β,25-triol (*trans*-calcitriol),



B. (5*Z*,7*E*)-9,10-sécocholesta-5,7,10(19)-triène-1β,3β,25-triol (1β-calcitriol),

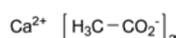


C. (6a*R*,7*R*,9a*R*)-11-[(3*S*,5*R*)-3,5-dihydroxy-2-méthylcyclohex-1-ényl]-7-[(1*R*)-5-hydroxy-1,5-diméthylhexyl]-6a-méthyl-2-phényl-5,6,6a,7,8,9,9a,11-octahydro-1*H*,4a*H*-cyclopenta[*f*][1,2,4]triazolo[1,2-*a*]cinnoline-1,3(2*H*)-dione (produit d'addition de la triazoline et du précalcitriol).

01/2011:2128

CALCIUM (ACÉTATE DE) ANHYDRE

Calcii acetas anhydricus



$C_4H_6CaO_4$ M_r 158,2

[62-54-4]

DÉFINITION

Diacétate de calcium.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. L'acétate de calcium anhydre donne la réaction (b) du calcium (*2.3.1*).

B. L'acétate de calcium anhydre donne la réaction (b) des acétates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'acétate de calcium anhydre dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 7,2 à 8,2.

Prélevez 5,0 mL de solution S et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances facilement oxydables. Dissolvez 2,0 g d'acétate de calcium anhydre dans de l'*eau R* bouillante et complétez à 100 mL avec de l'*eau R* bouillante. Ajoutez quelques billes en verre, 6 mL d'*acide sulfurique 5 M* et 0,3 mL de *permanganate de potassium 0,02 M*. Mélangez et faites bouillir doucement pendant 5 min, puis laissez le précipité se déposer. La coloration rose du surnageant ne disparaît pas complètement.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 330 ppm.

Dissolvez 0,15 g d'acétate de calcium anhydre dans de l'*eau R* et complétez à 15 mL avec le même solvant.

Fluorures : au maximum 50 ppm.

Potentiométrie (*2.2.36, Procédé I*).

Solution à examiner. Dans une fiole jaugée de 50 mL, dissolvez 0,200 g d'acétate de calcium anhydre dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L, ajoutez 5,0 mL de *solution à 1 ppm de fluorure (F) R* et complétez à 50,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L. A 20,0 mL de solution, ajoutez 20,0 mL de *solution tampon pour ajustement de la force ionique totale R* et 3 mL de solution d'*acétate de sodium anhydre R* à 82 g/L. Ajustez à pH 5,2 avec de l'*ammoniaque R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Solutions de référence. A 0,25 mL, 0,5 mL, 0,75 mL et 1,0 mL de *solution à 10 ppm de fluorure (F) R*, ajoutez 20,0 mL de *solution tampon pour ajustement de la force ionique totale R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Electrode indicatrice : sélective de l'ion fluorure.

Electrode de référence : argent-chlorure d'argent.

Tenez compte de l'ajout de fluorure à la solution à examiner dans le calcul.

Nitrates. A 10,0 mL de solution S, ajoutez 5 mg de *chlorure de sodium R*, 0,05 mL de *solution de carmin d'indigo R*, puis, en agitant, 10 mL d'*acide sulfurique exempt d'azote R*. La coloration bleue persiste pendant au moins 10 min.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 600 ppm.

Dissolvez 0,25 g d'acétate de calcium anhydre dans de l'*eau distillée R* et complétez à 15 mL avec le même solvant.

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 1 ppm, si l'acétate de calcium anhydre est destiné à la préparation de solutions pour dialyse péritonéale, hémodialyse ou hémofiltration.

Solution à examiner. Dissolvez 4,0 g d'acétate de calcium anhydre dans 100 mL d'*eau R* et ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R*.

Solution témoin. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau R*.

Arsenic (*2.4.2*) : au maximum 3 ppm.

3,3 mL de solution S satisfont à l'essai A.

Baryum : au maximum 50 ppm.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,00 g d'acétate de calcium anhydre dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 0,1 pour cent de baryum (Ba) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Longueur d'onde : 455,4 nm.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm, si l'acétate de calcium anhydre est destiné à la fabrication de préparations parentérales ou à la préparation de solutions pour hémodialyse.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Magnésium : au maximum 500 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg d'acétate de calcium anhydre dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 0,1 pour cent de magnésium (Mg) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au magnésium.

Longueur d'onde : 285,2 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Potassium : au maximum 500 ppm, si l'acétate de calcium anhydre est destiné à la fabrication de préparations parentérales ou à la préparation de solutions pour hémodialyse.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g d'acétate de calcium anhydre dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 0,2 pour cent de potassium (K) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Longueur d'onde : 766,5 nm.

Sodium : au maximum 500 ppm, si l'acétate de calcium anhydre est destiné à la fabrication de préparations parentérales ou à la préparation de solutions pour hémodialyse.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g d'acétate de calcium anhydre dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Longueur d'onde : 589 nm.

Strontium : au maximum 500 ppm, si l'acétate de calcium anhydre est destiné à la fabrication de préparations parentérales ou à la préparation de solutions pour hémodialyse.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,00 g d'acétate de calcium anhydre dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 1,0 pour cent de strontium (Sr) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Longueur d'onde : 460,7 nm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 4,0 g d'acétate de calcium anhydre dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 7,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g d'acétate de calcium anhydre. En plus du méthanol, ajoutez 2 mL d'*acide acétique anhydre R* dans la fiole de titrage. Nettoyez la fiole de titrage après chaque détermination.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g d'acétate de calcium anhydre dans 100 mL d'*eau R*. Effectuez le dosage du calcium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 15,82 mg de $C_4H_6CaO_4$.

CONSERVATION

Dans un récipient étanche.

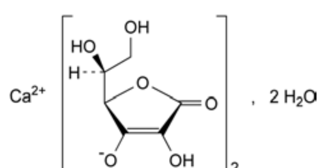
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales ou à la préparation de solutions pour dialyse péritonéale, hémodialyse ou hémofiltration.

01/2008:1182
corrigé 7.0

CALCIUM (ASCORBATE DE)

Calcii ascorbas



$C_{12}H_{14}CaO_{12},2H_2O$ M_r 426,3
[5743-28-2]

DÉFINITION

Di[(*R*)-2-[(*S*)-1,2-dihydroxyéthyl]-4-hydroxy-5-oxo-2*H*-furan-3-olate] de calcium dihydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent de $C_{12}H_{14}CaO_{12},2H_2O$.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou faiblement jaunâtre.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence de l'ascorbate de calcium de la Ph. Eur.*

C. Prélevez 1 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. A 2 mL de solution, ajoutez 0,2 mL d'une solution de *sulfate ferreux R* à 100 g/L. Il se développe une coloration violet intense.

D. A 1 mL de solution S, ajoutez 0,2 mL d'*acide nitrique dilué R* et 0,2 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. Il se forme un précipité gris.

E. L'ascorbate de calcium donne la réaction (b) du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,00 g d'ascorbate de calcium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*). Observez la couleur de la solution immédiatement après préparation de la solution.

pH (*2.2.3*) : 6,8 à 7,4 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 95 à + 97 (substance desséchée), déterminé avec la solution S récemment préparée.

Substances apparentées. Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

Fluorures : au maximum 10 ppm.

Potentiométrie (*2.2.36, Procédé I*).

Solution à examiner. Dans une fiole jaugée de 50 mL, dissolvez 1,000 g d'ascorbate de calcium dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L, ajoutez 5,0 mL de *solution à 1 ppm de fluorure (F) R* et complétez à 50,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L. A 20,0 mL de solution, ajoutez 20,0 mL de *solution tampon pour ajustement de la force ionique totale R* et 3 mL de solution d'*acétate de sodium anhydre R* à 82 g/L. Ajustez à pH 5,2 avec de l'*ammoniaque R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Solutions de référence. A respectivement 0,25 mL, 0,5 mL, 1,0 mL, 2,0 mL et 5,0 mL de *solution à 10 ppm de fluorure (F) R*, ajoutez 20,0 mL de *solution tampon pour ajustement de la force ionique totale R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Electrode indicatrice : sélective de l'ion fluorure.

Electrode de référence : argent-chlorure d'argent.

Tenez compte de l'ajout de fluorure à la solution à examiner dans le calcul.

Cuivre : au maximum 5 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,0 g d'ascorbate de calcium dans une solution d'*acide nitrique R* à 9,7 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution acide.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de cuivre (Cu) R*, diluée avec une solution d'*acide nitrique R* à 9,7 g/L.

Source : lampe à cathode creuse au cuivre.

Longueur d'onde : 324,8 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Fer : au maximum 2 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 g d'ascorbate de calcium dans une solution d'*acide nitrique R* à 9,7 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution acide.

Solution de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de fer (Fe) R*, diluée avec une solution d'*acide nitrique R* à 9,7 g/L.

Source : lampe à cathode creuse au fer.

Longueur d'onde : 248,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'ascorbate de calcium satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g d'ascorbate de calcium.

DOSAGE

Dissolvez 80,0 mg d'ascorbate de calcium dans un mélange de 10 mL d'*acide sulfurique dilué R* et de 80 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Ajoutez 1 mL de *solution d'amidon R*. Titrez par l'*iode 0,05 M* jusqu'à coloration bleu-violet persistante.

1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 10,66 mg de $C_{12}H_{14}CaO_{12},2H_2O$.

CONSERVATION

En récipient non métallique, à l'abri de la lumière.

07/2008:0014

CALCIUM (CARBONATE DE)

Calcii carbonas

$CaCO_3$ — M_r 100,1

[471-34-1]

DÉFINITION

Teneur : 98,5 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Le carbonate de calcium donne la réaction des carbonates (*2.3.1*).

B. 0,2 mL de solution S (voir Essai) donne les réactions du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de carbonate de calcium dans 80 mL d'*acide acétique dilué R*. Dès la fin de l'effervescence, chauffez à ébullition pendant 2 min. Laissez refroidir et complétez à 100 mL avec de l'*acide acétique dilué R*. Filtrez, si nécessaire, sur un filtre de verre fritté (*2.1.2*).

Substances insolubles dans l'acide acétique : au maximum 0,2 pour cent.

Reprenez le précipité recueilli éventuellement au cours de la préparation de la solution S, lavez-le avec 4 fois 5 mL d'*eau R* chaude, puis desséchez à 100-105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 10 mg.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 330 ppm.

Prélevez 3 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,25 pour cent.

Prélevez 1,2 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 4 ppm, déterminé sur 5 mL de solution S.

Baryum. A 10 mL de solution S, ajoutez 10 mL de *solution de sulfate de calcium R*. Après au moins 15 min, si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 10 mL de solution S et de 10 mL d'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 200 ppm.

Dissolvez 50 mg de carbonate de calcium dans 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Magnésium et métaux alcalins : au maximum 1,5 pour cent.

Dissolvez 1,0 g de carbonate de calcium dans 12 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Chauffez à ébullition pendant environ 2 min. Ajoutez 20 mL d'*eau R*, 1 g de *chlorure d'ammonium R* et 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Ajoutez de l'*ammoniaque diluée R1* jusqu'à virage de l'indicateur, puis 2 mL en excès. Chauffez à ébullition et ajoutez 50 mL de *solution d'oxalate d'ammonium R* chaude. Laissez reposer pendant 4 h et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Filtrez sur un filtre approprié. A 50 mL du filtrat, ajoutez 0,25 mL d'*acide sulfurique R*. Evaporez à siccité au bain-marie, puis calcinez à 600 ± 50 °C jusqu'à masse constante. La masse du résidu est au maximum de 7,5 mg.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 200 ± 10 °C sur 1,000 g de carbonate de calcium.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de carbonate de calcium dans un mélange de 3 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 20 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition pendant 2 min, laissez refroidir et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Effectuez le dosage du calcium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 10,01 mg de $CaCO_3$.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le carbonate de calcium utilisé comme diluant dans les comprimés et les capsules.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Aptitude à l'écoulement des poudres (*2.9.36*).

01/2008:0015
corrigé 6.0

CALCIUM (CHLORURE DE) DIHYDRATÉ

Calcii chloridum dihydricum

$CaCl_2,2H_2O$ M_r 147,0
[10035-04-8]

DÉFINITION

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent de $CaCl_2,2H_2O$.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

B. Le chlorure de calcium dihydraté donne les réactions du calcium (*2.3.1*).

C. Le chlorure de calcium dihydraté satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de chlorure de calcium dihydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S récemment préparée, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* si la solution est rouge, ou pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* si la solution est incolore.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 300 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aluminium. A 10 mL de solution S, ajoutez 2 mL de *solution de chlorure d'ammonium R* et 1 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Chauffez à ébullition. Il ne se produit ni trouble ni précipité.

Si le chlorure de calcium dihydraté est destiné à la préparation de solutions pour dialyse, l'essai prescrit ci-dessus est remplacé par l'essai suivant de l'aluminium (*2.4.17*) : au maximum 1 ppm.

Solution prescrite. Dissolvez 4 g de chlorure de calcium dihydraté dans 100 mL d'*eau R* et ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R*.

Solution témoin. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau R*.

Baryum. A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL de *solution de sulfate de calcium R*. Après au moins 15 min, si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 1 mL d'*eau distillée R* et de 10 mL de la solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm, déterminé avec la solution S.

Magnésium et métaux alcalins : au maximum 0,5 pour cent.

Dissolvez 2 g de *chlorure d'ammonium R* dans un mélange de 20 mL de solution S et de 80 mL d'*eau R*, puis ajoutez 2 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Chauffez à ébullition. Versez dans la solution bouillante une solution chaude de 5 g d'*oxalate d'ammonium R* dans 75 mL d'*eau R* et laissez reposer pendant 4 h, puis complétez à 200 mL avec de l'*eau R*. Filtrez sur un filtre approprié et prélevez 100 mL du filtrat. Ajoutez 0,5 mL d'*acide sulfurique R*, évaporez au bain-marie à siccité et calcinez à 600 ± 50 °C jusqu'à masse constante. La masse du résidu est au maximum de 5 mg.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez 0,280 g de chlorure de calcium dihydraté dans 100 mL d'*eau R*. Effectuez le dosage du calcium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 14,70 mg de $CaCl_2,2H_2O$.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour dialyse.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0707
corrigé 6.0

CALCIUM (CHLORURE DE) HEXAHYDRATÉ

Calcii chloridum hexahydricum

$CaCl_2,6H_2O$ M_r 219,1
[7774-34-7]

DÉFINITION

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent de $CaCl_2,6H_2O$.

CARACTÈRES

Aspect : masse cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le chlorure de calcium hexahydraté se solidifie à environ 29 °C.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

B. Le chlorure de calcium hexahydraté donne les réactions du calcium (*2.3.1*).

C. Le chlorure de calcium hexahydraté satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 15,0 g de chlorure de calcium hexahydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S récemment préparée, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* si la solution est rouge, ou pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* si la solution est incolore.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Monographies C

Aluminium. A 10 mL de solution S, ajoutez 2 mL de *solution de chlorure d'ammonium R* et 1 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Chauffez à ébullition. Il ne se produit ni trouble ni précipité.

Si le chlorure de calcium hexahydraté est destiné à la préparation de solutions pour dialyse, l'essai prescrit ci-dessus est remplacé par l'essai suivant de l'aluminium (*2.4.17*) : au maximum 1 ppm.

Solution prescrite. Dissolvez 6 g de chlorure de calcium hexahydraté dans 100 mL d'*eau R* et ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R*.

Solution témoin. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau R*.

Baryum. A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL de *solution de sulfate de calcium R*. Après au moins 15 min, si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 1 mL d'*eau distillée R* et de 10 mL de solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 7 ppm, déterminé avec la solution S.

Magnésium et métaux alcalins : au maximum 0,3 pour cent.

Dissolvez 2 g de *chlorure d'ammonium R* dans un mélange de 20 mL de solution S et de 80 mL d'*eau R*, puis ajoutez 2 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Chauffez à ébullition. Versez dans la solution bouillante une solution chaude de 5 g d'*oxalate d'ammonium R* dans 75 mL d'*eau R* et laissez reposer pendant 4 h, puis complétez à 200 mL avec de l'*eau R*. Filtrez sur un filtre approprié et prélevez 100 mL du filtrat. Ajoutez 0,5 mL d'*acide sulfurique R*, évaporez au bain-marie à siccité et calcinez à 600 ± 50 °C jusqu'à masse constante. La masse du résidu est au maximum de 5 mg.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 15 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorure de calcium hexahydraté dans 100 mL d'*eau R*. Effectuez le dosage du calcium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 21,91 mg de $CaCl_2,6H_2O$.

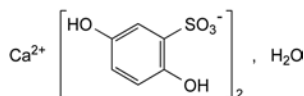
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour dialyse.

07/2008:1183
corrigé 7.0

CALCIUM (DOBÉSILATE DE) MONOHYDRATÉ

Calcii dobesilas monohydricus



$C_{12}H_{10}CaO_{10}S_2,H_2O$ M_r 436,4

[20123-80-2]

DÉFINITION

Di(2,5-dihydroxybenzènesulfonate) de calcium monohydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre, très peu soluble dans le 2-propanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 200,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Région spectrale : 210-350 nm.

Maximums d'absorption : à 221 nm et 301 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption à 301 nm : 174 à 181.

B. Mélangez 1 mL de *solution de chlorure ferrique R2*, 1 mL d'une solution de *ferricyanure de potassium R* à 10 g/L récemment préparée et 0,1 mL d'*acide nitrique R*. A ce mélange, ajoutez 5 mL de solution S récemment préparée (voir Essai) ; une coloration bleue et un précipité se forment immédiatement.

C. 2 mL de solution S récemment préparée donnent la réaction (b) du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S récemment préparée est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,0 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Conservez les solutions à 2-8 °C.*

Solution tampon. Dissolvez 1,2 g de *phosphate monosodique anhydre R* dans 900 mL d'*eau pour chromatographie R*. Ajustez à pH 6,5 avec la *solution de phosphate disodique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de substance à examiner et 10 mg d'*hydroquinone R* (impureté A) dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile : *acétonitrile R1*, solution tampon (10:90 *V/V*).

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du dobésilate.

Rétention relative par rapport au dobésilate (temps de rétention = environ 6 min) : impureté A = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 8,0 entre les pics dus au dobésilate et à l'impureté A.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,6 ;
– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 15 ppm.

1,0 g de substance à examiner satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 1,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm, déterminé sur 10 mL de solution S.

Eau (*2.5.12*) : 4,0 pour cent à 6,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans un mélange de 10 mL d'*eau R* et de 40 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Titrez par le *sulfate de cérium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

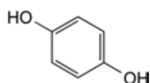
1 mL de *sulfate de cérium 0,1 M* correspond à 10,45 mg de $C_{12}H_{10}CaO_{10}S_2$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

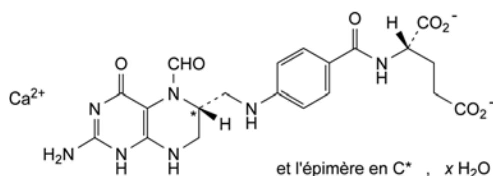


A. benzène-1,4-diol (hydroquinone).

01/2009:0978
corrigé 7.0

CALCIUM (FOLINATE DE)

Calcii folinas



$C_{20}H_{21}CaN_7O_7,xH_2O$ M_r 511,5 (substance anhydre)

DÉFINITION

(2*S*)-2-[[4-[[[(6*RS*)-2-Amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroptéridin-6-yl]méthyl]amino]benzoyl]amino]pentanedioate de calcium.

Teneur :

– *folinate de calcium* ($C_{20}H_{21}CaN_7O_7$) : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre),
– *calcium* (Ca ; A_r 40,08) : 7,54 pour cent à 8,14 pour cent (substance anhydre).

Le folinate de calcium contient une quantité variable d'eau.

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe ou cristalline, blanche ou jaune pâle, hygroscopique.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

A l'état amorphe, le folinate de calcium peut donner des solutions sursaturées dans l'eau.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *folinate de calcium SCR.*

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*eau R*, ajoutez goutte à goutte une quantité d'*acétone R* suffisante pour produire une précipitation. Laissez reposer pendant 15 min et recueillez le précipité par centrifugation. Lavez-le avec 2 petits volumes d'*acétone R* et desséchez. Enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 15 mg de folinate de calcium dans une solution d'*ammoniaque R* à 3 pour cent *V/V* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 15 mg de *folinate de calcium SCR* dans une solution d'*ammoniaque R* à 3 pour cent *V/V* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : plaque recouverte de *cellulose pour chromatographie F_{254} R.*

Phase mobile : la couche inférieure d'un mélange de 1 volume d'*alcool isoamylique R* et de 10 volumes d'une solution d'*acide citrique R* à 50 g/L, préalablement ajustée à pH 8 avec de l'*ammoniaque R.*

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Le folinate de calcium donne la réaction (b) du calcium (*2.3.1*).

Effectuez les essais et le dosage aussi rapidement que possible, à l'abri de la lumière actinique.

ESSAI

Solution S. Dissolvez, en chauffant à 40 °C si nécessaire, 1,25 g de folinate de calcium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 420 nm est au maximum de 0,60. Utilisez de l'*eau R* comme liquide de compensation.

pH (*2.2.3*) : 6,8 à 8,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 14,4 à + 18,0 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Acétone, éthanol et méthanol. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*) : utilisez la méthode des ajouts dosés.

Solution à examiner. Dissolvez 0,25 g de folinate de calcium dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,125 g d'*acétone R,* 0,750 g d'*éthanol anhydre R* et 0,125 g de *méthanol R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R.*

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 10 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R.*

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R.*

Débit : 4 mL/min.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

– *température d'équilibrage* : 80 °C,
– *temps d'équilibrage* : 20 min,
– *durée de pressurisation* : 30 s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 6	125 → 185
	6 - 15	185
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : au moins 3 fois.

Limites :

– *acétone* : au maximum 0,5 pour cent,
– *éthanol* : au maximum 3,0 pour cent,
– *méthanol* : au maximum 0,5 pour cent.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de folinate de calcium dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *folinate de calcium SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10,0 mg d'*acide formylfolique SCR* (impureté D) dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (e). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 10,0 mL avec la solution témoin (b).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 220 mL de *méthanol R* et 780 mL d'une solution contenant 2,0 mL de solution d'*hydroxyde de tétrabutylammonium (400 g/L) R* et 2,2 g de *phosphate disodique R*, préalablement ajustée à pH 7,8 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 10 μL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c), (d) et (e).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du folinate.

Conformité du système : solution témoin (e) :

– *résolution* : au minimum 2,2 entre les pics dus au folinate et à l'impureté D.

Limites :

– *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1 pour cent),
– *impuretés A, B, C, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *somme des impuretés autres que D* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatograme obtenu avec la solution témoin (b) (2,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatograme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent).

Chlorures : au maximum 0,5 pour cent.

Dissolvez 0,300 g de folinate de calcium dans 50 mL d'*eau R* en chauffant à 40 °C si nécessaire. Ajoutez 10 mL d'*acide nitrique 2M* et titrez par le *nitrate d'argent 0,005 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *nitrate d'argent 0,005 M* correspond à 0,177 mg de Cl.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

1,0 g de folinate de calcium satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Platine : au maximum 20 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Diluez 1,00 g de folinate de calcium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 30 ppm de platine (Pt) R*, diluée si nécessaire avec un mélange de 1 volume d'*acide nitrique R* et 99 volumes d'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au platine.

Longueur d'onde : 265,9 nm.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 17,0 pour cent.

Dissolvez 0,100 g de folinate de calcium dans un mélange de 50 mL de solvant de titrage et de 15 mL de *formamide R*. Avant de titrer, agitez pendant environ 6 min. Utilisez un réactif de titrage approprié, dépourvu de pyridine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,5 UI/mg, si le folinate de calcium est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Calcium. Dissolvez 0,400 g de folinate de calcium dans 150 mL d'*eau R* et complétez à 300 mL avec le même solvant. Effectuez le dosage du calcium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 4,008 mg de Ca.

Folinate de calcium. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Conformité du système :

– *répétabilité* : écart-type relatif au maximum de 2,0 pour cent après injection de la solution témoin (a) 6 fois.

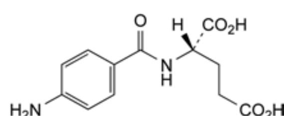
Calculez la teneur pour cent en $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$ à partir de la teneur déclarée du *folinate de calcium SCR*.

CONSERVATION

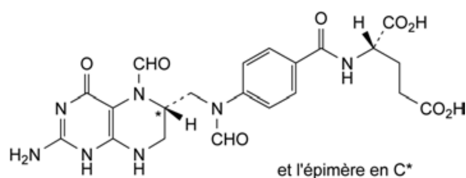
En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

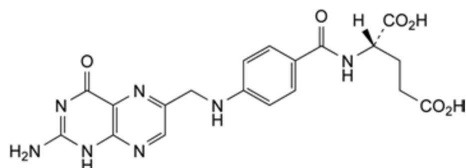
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G.*



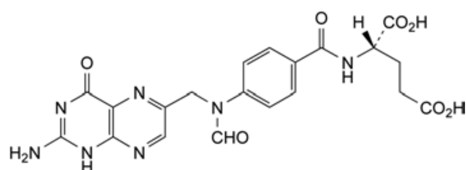
A. acide (2*S*)-2[(4-aminobenzoyl)amino]pentanedioïque,



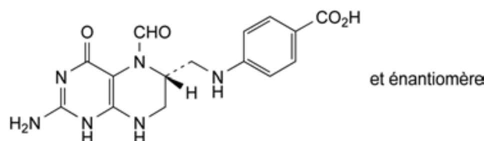
B. acide (2*S*)-2-[[4-[[[(6*RS*)-2-amino-5-formyl4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroptéridin-6-yl]méthyl]-formylamino]benzoyl]amino]pentanedioïque (acide 5,10-diformyltétrahydrofolique),



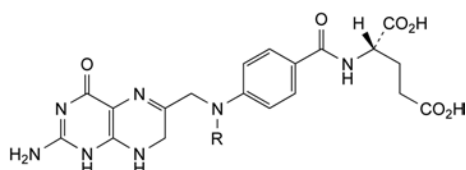
C. acide (2*S*)-2-[[4-[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydroptéridin-6-yl)méthyl]amino]benzoyl]amino]pentanedioïque (acide folique),



D. acide (2*S*)-2-[[4-[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydroptéridin-6-yl)méthyl]formylamino]benzoyl]amino]pentanedioïque (acide 10-formylfolique),



E. acide 4-[[[(6*RS*)-2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroptéridin-6-yl]méthyl]amino]benzoïque (acide 5-formyltétrahydroptéroïque),



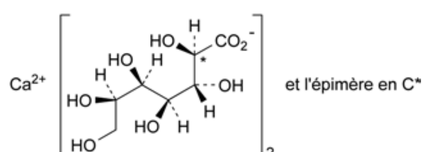
F. R = CHO : acide (2*S*)-2-[[4-[[(2-amino-4-oxo-1,4,7,8-tétrahydroptéridin-6-yl)méthyl]formylamino]benzoyl]-amino]pentanedioïque (acide 10-formyldihydrofolique),

G. R = H : acide (2*S*)-2-[[4-[[(2-amino-4-oxo-1,4,7,8-tétrahydroptéridin-6-yl)méthyl]amino]benzoyl]amino]pentanedioïque (acide dihydrofolique).

01/2008:1399
corrigé 6.8

CALCIUM (GLUCOHEPTONATE DE)

Calcii glucoheptonas



$C_{14}H_{26}CaO_{16}$ M_r 490,4

DÉFINITION

Mélange en proportions variables de di(D-*glycéro*-D-*gulo*-heptonate) de calcium et de di(D-*glycéro*-D-*ido*-heptonate) de calcium.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent de 2,3,4,5,6,7-hexahydroxyheptanoate de calcium (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, blanche ou très légèrement jaune, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de glucoheptonate de calcium dans 1 mL d'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *glucoheptonate de calcium SCR* dans 1 mL d'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *gluconate de calcium SCR* dans 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 1 mL avec de l'*eau R*.

Plaque : plaque recouverte de *cellulose pour chromatographie R1*.

Phase mobile : *acide formique anhydre R, eau R, acétone R, butanol R* (20:20:30:30 *V/V/V/V*) ; utilisez un mélange récemment préparé.

Dépôt : 10 µL en bandes de 20 mm sur 2 mm.

Développement : dans une cuve laissée à saturer pendant 10 min, sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez du *permanganate de potassium 0,02 M*.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. 0,2 mL de solution S (voir Essai) donne la réaction (b) du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de glucoheptonate de calcium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 8,0 pour la solution S.

Sucres réducteurs : au maximum 1 pour cent, exprimé en glucose.

Dissolvez 1,0 g de glucoheptonate de calcium dans 5 mL d'*eau R* en chauffant modérément. Refroidissez, puis ajoutez 20 mL de *solution cupri-citrique R* et quelques billes de verre. Chauffez de façon à assurer l'ébullition en 4 min. Maintenez l'ébullition pendant 3 min. Refroidissez rapidement et ajoutez 100 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 2,4 pour cent *V/V* et 20,0 mL d'*iode 0,025 M*. Ajoutez, sans cesser d'agiter, 25 mL d'un mélange de 6 volumes d'*acide chlorhydrique R* et de 94 volumes d'*eau R*. Lorsque le précipité est dissous, titrez l'excès d'iode par le *thiosulfate de sodium 0,05 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R*, ajouté vers la fin du titrage. La quantité de *thiosulfate de sodium 0,05 M* utilisée n'est pas inférieure à 12,6 mL.

Cyanure. Dissolvez 5,0 g de glucoheptonate de calcium dans 50 mL d'*eau R* et ajoutez 2,0 g d'*acide tartrique R*. Placez cette solution dans un appareil à distiller (*2.2.11*). L'allonge coudée fixée à l'extrémité du tube réfrigérant comporte une partie verticale de longueur suffisante pour être située à 1 cm du fond d'une éprouvette de 50 mL, utilisée comme récepteur. Placez dans le récepteur 10 mL d'*eau R* et 2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Distillez et recueillez 25 mL de distillat, complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 25 mL de cette solution, ajoutez 25 mg de *sulfate ferreux R* et portez un court instant à ébullition. Après refroidissement à environ 70 °C, ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique R1*. Après 30 min, filtrez la solution et lavez le filtre. Une tache jaune apparaît sur le filtre ; il n'apparaît pas de tache bleue ou verte.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

A 5 mL de solution S, ajoutez 10 mL d'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm, déterminé avec la solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 40 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de glucoheptonate de calcium dans 10 mL de *solution tampon pH 3,5 R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de glucoheptonate de calcium.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 167 UI/g, si le glucoheptonate de calcium est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Dissolvez 0,800 g de glucoheptonate de calcium dans un mélange de 2 mL d'*acide chlorhydrique 3 M* et de 150 mL d'*eau R*. Tout en agitant, ajoutez 12,5 mL d'*édétate de sodium 0,1 M*, 15 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et 0,3 g de *sel sodique de bleu d'hydroxynaphtol R*. Titrez par l'*édétate de sodium 0,1 M* jusqu'à virage du violet au bleu franc.

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 49,04 mg de $C_{14}H_{26}CaO_{16}$.

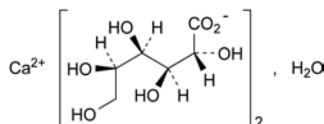
CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

01/2009:0172

CALCIUM (GLUCONATE DE)

Calcii gluconas



$C_{12}H_{22}CaO_{14},H_2O$ M_r 448,4

DÉFINITION

D-Gluconate de calcium monohydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 102,0 pour cent de $C_{12}H_{22}CaO_{14},H_2O$.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou granuleuse, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'eau bouillante.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de gluconate de calcium dans 1 mL d'*eau R* en chauffant dans un bain-marie à 60 °C si nécessaire.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *gluconate de calcium SCR* dans 1 mL d'*eau R* en chauffant dans un bain-marie à 60 °C si nécessaire.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, acétate d'éthyle R, eau R, éthanol à 96 pour cent R* (10:10:30:50 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à 100 °C pendant 20 min et laissez refroidir.

Détection : pulvérisez une solution de *dichromate de potassium R* à 50 g/L dans une solution d'*acide sulfurique R* à 40 pour cent *m/m*.

Résultats : après 5 min, la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. La solution S (voir Essai) donne les réactions du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de gluconate de calcium dans de l'*eau R* chauffée à 60 °C et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. A 60 °C, la solution S n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*). Après refroidissement, elle n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*).

Impuretés organiques et acide borique. Dans une capsule de porcelaine préalablement lavée à l'*acide sulfurique R* et placée dans un bain d'eau glacée, introduisez 0,5 g de gluconate de calcium. Ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique R* refroidi et mélangez. Il ne se développe aucune coloration jaune ou brune. Ajoutez 1 mL de *solution de chromotrope II B R*. Il se développe une coloration violette qui ne vire pas au bleu foncé. Cette solution n'est pas plus fortement colorée qu'un mélange de 1 mL de *solution de chromotrope II B R* et de 2 mL d'*acide sulfurique R* refroidi.

Saccharose et sucres réducteurs. Dissolvez 0,5 g de gluconate de calcium dans un mélange de 2 mL d'*acide chlorhydrique R1* et de 10 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition pendant 5 min et laissez refroidir. Ajoutez 10 mL de *solution de carbonate de sodium R*. Laissez reposer, complétez à 25 mL avec de l'*eau R* et filtrez. A 5 mL du filtrat, ajoutez 2 mL de *solution cupri-tartrique R* et chauffez à ébullition pendant 1 min. Laissez reposer pendant 2 min. Il ne se forme pas de précipité rouge.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 12,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm.

Dissolvez en chauffant 10,0 g de gluconate de calcium dans un mélange de 10 mL d'*acide acétique R* et de 90 mL d'*eau distillée R*.

Magnésium et métaux alcalins : au maximum 0,4 pour cent.

Dissolvez 1,00 g de gluconate de calcium dans 100 mL d'*eau R* bouillante. Ajoutez 10 mL de *solution de chlorure d'ammonium R*, 1 mL d'*ammoniaque R* et, goutte à goutte, 50 mL de *solution d'oxalate d'ammonium R* chaude. Laissez reposer pendant 4 h, complétez à 200 mL avec de l'*eau R* et

filtrez. Evaporez 100 mL du filtrat à siccité, puis calcinez. La masse du résidu est au maximum de 2 mg.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de gluconate de calcium satisfont à l'essai D. Chauffez progressivement la substance avec précaution jusqu'à transformation quasi totale en masse blanche, puis procédez à la calcination. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

DOSAGE

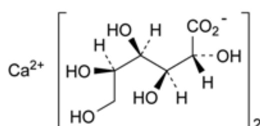
Dissolvez 0,8000 g de gluconate de calcium dans 20 mL d'*eau R* chaude. Laissez refroidir et complétez à 300 mL avec de l'*eau R*. Effectuez le titrage du calcium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 44,84 mg de $C_{12}H_{22}CaO_{14},H_2O$.

01/2009:2364

CALCIUM (GLUCONATE DE) ANHYDRE

Calcii gluconas anhydricus



$C_{12}H_{22}CaO_{14}$ M_r 430,4

DÉFINITION

D-Gluconate de calcium anhydre.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou granuleuse, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'eau bouillante.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de substance à examiner dans 1 mL d'*eau R* en chauffant dans un bain-marie à 60 °C si nécessaire.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *gluconate de calcium SCR* dans 1 mL d'*eau R* en chauffant dans un bain-marie à 60 °C si nécessaire.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R* (5-40 µm) [ou *plaque au gel de silice pour CCM R* (2-10 µm)].

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, acétate d'éthyle R, eau R, éthanol à 96 pour cent R* (10:10:30:50 *V/V/V/V*).

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à 100 °C pendant 20 min puis laissez refroidir.

Détection : pulvérisez une solution contenant 25 g/L de *molybdate d'ammonium R* et 10 g/L de *sulfate de cérium R* dans de l'*acide sulfurique dilué R*. Chauffez à 100-105 °C pendant environ 10 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. La solution S (voir Essai) donne les réactions du calcium (*2.3.1*).

C. Perte à la dessiccation (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans de l'*eau R* chauffée à 60 °C et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. A 60 °C, la solution S n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*). Après refroidissement, elle n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*).

Impuretés organiques et acide borique. Dans une capsule de porcelaine, préalablement lavée à l'*acide sulfurique R* et placée dans un bain d'eau glacée, introduisez 0,5 g de substance à examiner. Ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique R* refroidi et mélangez. Il ne se développe aucune coloration jaune ou brune. Ajoutez 1 mL de *solution de chromotrope II B R*. Il se développe une coloration violette qui ne vire pas au bleu foncé. Comparez la coloration obtenue à celle d'un mélange de 1 mL de *solution de chromotrope II B R* et de 2 mL d'*acide sulfurique R* refroidi.

Saccharose et sucres réducteurs. Dissolvez 0,5 g de substance à examiner dans un mélange de 2 mL d'*acide chlorhydrique R1* et de 10 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition pendant 5 min et laissez refroidir. Ajoutez 10 mL de *solution de carbonate de sodium R* et laissez reposer pendant 10 min, puis complétez à 25 mL avec de l'*eau R* et filtrez. A 5 mL du filtrat, ajoutez 2 mL de *solution cupri-tartrique R* et chauffez à ébullition pendant 1 min. Laissez reposer pendant 2 min. Il ne se forme pas de précipité rouge.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 12,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm.

Dissolvez, en chauffant, 10,0 g de substance à examiner dans un mélange de 10 mL d'*acide acétique R* et de 90 mL d'*eau distillée R*.

Magnésium et métaux alcalins : au maximum 0,4 pour cent (exprimé en MgO).

Dissolvez 1,00 g de substance à examiner dans 100 mL d'*eau R* bouillante. Ajoutez 10 mL de *solution de chlorure d'ammonium R*, 1 mL d'*ammoniaque R* et, goutte à goutte, 50 mL de *solution d'oxalate d'ammonium R* chaude. Laissez reposer pendant 4 h, complétez à 200 mL avec de l'*eau R* et filtrez. Evaporez 100 mL du filtrat à siccité, puis calcinez. La masse du résidu est au maximum de 2 mg.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de substance à examiner satisfont à l'essai D. Chauffez progressivement la substance à examiner avec précaution jusqu'à transformation quasi totale en masse blanche, puis procédez à la calcination. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 16 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de substance à examiner dans 20 mL d'*eau R* chaude. Laissez refroidir et complétez à 300 mL avec de l'*eau R*. Effectuez le titrage du calcium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 43,04 mg de $C_{12}H_{22}CaO_{14}$.

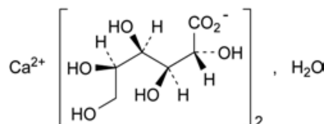
Monographies C

Monographies C

01/2009:0979
corrigé 7.0

CALCIUM (GLUCONATE DE) POUR SOLUTION INJECTABLE

Calcii gluconas ad iniectabile



$C_{12}H_{22}CaO_{14},H_2O$ M_r 448,4

DÉFINITION

D-gluconate de calcium monohydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent de $C_{12}H_{22}CaO_{14},H_2O$.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou granuleuse, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'eau bouillante.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de substance à examiner dans 1 mL d'*eau R*, en chauffant dans un bain-marie à 60 °C si nécessaire.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *gluconate de calcium SCR* dans 1 mL d'*eau R*, en chauffant dans un bain-marie à 60 °C si nécessaire.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, acétate d'éthyle R, eau R, éthanol à 96 pour cent R* (10:10:30:50 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à 100 °C pendant 20 min et laissez refroidir.

Détection : pulvérisez une solution de *dichromate de potassium R* à 50 g/L dans une solution d'*acide sulfurique R* à 40 pour cent *m/m*.

Résultats : après 5 min, la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Environ 20 mg de substance à examiner donnent la réaction (b) du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Sur 10,0 g de substance à examiner, versez 90 mL d'*eau distillée R* bouillante et, en agitant, chauffez à ébullition jusqu'à dissolution complète, pendant au maximum 10 s, puis complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. A 60 °C, la solution S n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_7 (*2.2.2, Procédé II*). Après refroidissement à 20 °C, elle n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*).

pH (*2.2.3*) : 6,4 à 8,3.

Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* en chauffant au bain-marie.

Impuretés organiques et acide borique. Dans une capsule de porcelaine préalablement lavée à l'*acide sulfurique R* et placée dans un bain d'eau glacée, introduisez 0,5 g de substance à examiner. Ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique R* refroidi et mélangez. Il ne se développe aucune coloration jaune ou brune. Ajoutez 1 mL de *solution de chromotrope II B R*. Il se développe une coloration violette qui ne vire pas au bleu foncé. Cette solution n'est pas plus fortement colorée qu'un mélange de 1 mL de *solution de chromotrope II B R* et de 2 mL d'*acide sulfurique R* refroidi.

Oxalates. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de substance à examiner dans de l'*eau pour chromatographie R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 1,00 g de substance à examiner dans de l'*eau pour chromatographie R*, ajoutez 0,5 mL d'une solution d'*oxalate de sodium R* à 0,152 g/L dans de l'*eau pour chromatographie R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Précolonne :

– *dimensions* : *l* = 30 mm, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : résine échangeuse d'anions forte appropriée (30-50 µm).

Colonnes 1 et 2 :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : résine échangeuse d'anions forte appropriée (30-50 µm).

Colonne de suppression d'anions : raccordée en série à la précolonne et aux colonnes analytiques, et équipée d'une micromembrane qui sépare la phase mobile de la solution de régénération de suppression s'écoulant à contre-courant par rapport à la phase mobile.

Phase mobile : dissolvez 0,212 g de *carbonate de sodium anhydre R* et 63 mg de *bicarbonate de sodium R* dans de l'*eau pour chromatographie R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant.

Débit de la phase mobile : 2 mL/min.

Solution de régénération de suppression : solution d'*acide sulfurique R* à 1,23 g/L dans de l'*eau pour chromatographie R*.

Débit de la solution de régénération de suppression : 4 mL/min.

Détection : conductivité.

Injection : 50 µL.

Conformité du système : solution témoin :

– *répétabilité* : écart type relatif de la surface du pic dû à l'oxalate au maximum de 2,0 pour cent après 5 injections.

Injectez 3 fois 50 µL de solution à examiner et de solution témoin. Calculez la teneur d'oxalates en parties par million à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{S_T \times 50}{S_R - S_T}$$

S_T = surface du pic dû à l'oxalate dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

S_R = surface du pic dû à l'oxalate dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Limite :

– *oxalates* : au maximum 100 ppm.

Saccharose et sucres réducteurs. Dissolvez 0,5 g de substance à examiner dans un mélange de 2 mL d'*acide chlorhydrique R1* et de 10 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition pendant 5 min et laissez refroidir. Ajoutez 10 mL de *solution de carbonate de sodium R*. Laissez reposer pendant 10 min, complétez à 25 mL avec de l'*eau R* et filtrez. A 5 mL du filtrat, ajoutez 2 mL de *solution cupri-tartrique R* et chauffez à ébullition pendant 1 min. Laissez reposer pendant 2 min. Il ne se forme pas de précipité rouge.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 50 ppm.

A 10 mL de solution S préalablement filtrée, ajoutez 5 mL d'*eau R*.

Phosphates (*2.4.11*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 50 ppm, déterminé avec la solution S préalablement filtrée.

Préparez le témoin avec un mélange de 7,5 mL de *solution à 10 ppm de sulfate (SO_4) R* et de 7,5 mL d'*eau distillée R*.

Fer : au maximum 5 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dans un vase à précipiter de 100 mL en polytétrafluoroéthylène, introduisez 2,0 g de substance à examiner. Ajoutez 5 mL d'*acide nitrique R*. Chauffez à ébullition et évaporez presqu'à siccité. Ajoutez 1 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et évaporez à nouveau presque à siccité. Répétez le traitement au peroxyde d'hydrogène jusqu'à obtention d'une solution limpide. A l'aide de 2 mL d'*acide nitrique R*, transvasez la solution dans une fiole jaugée de 25 mL et complétez à 25,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*. Préparez dans les mêmes conditions une solution de compensation en utilisant 0,65 g de *chlorure de calcium R1* à la place du gluconate de calcium pour solution injectable.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 20 ppm de fer (Fe) R*, diluée avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*.

Source : lampe à cathode creuse au fer.

Longueur d'onde : 248,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Effectuez une correction de base à l'aide d'une lampe au deutérium.

Magnésium et métaux alcalins : au maximum 0,4 pour cent.

A 0,50 g de substance à examiner, ajoutez un mélange de 1,0 mL d'*acide acétique dilué R* et de 10,0 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition pendant une courte durée, en agitant, jusqu'à dissolution complète. A la solution bouillante, ajoutez 5,0 mL de *solution d'oxalate d'ammonium R*, puis laissez reposer pendant au moins 6 h. Filtrez sur un filtre de verre fritté (1,6) (*2.1.2*) dans un creuset de porcelaine. Evaporez le filtrat à siccité avec prudence, puis calcinez. La masse du résidu est au maximum de 2 mg.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 167 UI/g.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de substance à examiner dans 20 mL d'*eau R* chaude. Laissez refroidir et complétez à 300 mL avec de l'*eau R*. Effectuez le titrage du calcium par complexométrie (*2.5.11*) en utilisant 50 mg de *mélange composé au calcone-acide carboxylique R*.

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 44,84 mg de $C_{12}H_{22}CaO_{14},H_2O$.

01/2008:0980
corrigé 6.0

CALCIUM (GLYCÉROPHOSPHATE DE)

Calcii glycerophosphas

$C_3H_7CaO_6P$ M_r 210,1

DÉFINITION

Mélange en proportions variables du sel de calcium du phosphate de (*RS*)-2,3-dihydroxypropyle et du phosphate de 2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyle qui peuvent être sous forme hydratée.

Teneur : 18,6 pour cent à 19,4 pour cent de Ca (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Dans un tube à essai muni d'un tube à dégagement, mélangez 1 g de glycérophosphate de calcium et 1 g de *sulfate monopotassique R*. Chauffez fortement. Dirigez les vapeurs blanches sur un morceau de papier-filtre imprégné d'une solution récemment préparée de *nitroprussiate de sodium R* à 10 g/L. Au contact de la *pipéridine R*, le papier-filtre se colore en bleu.

B. Dans un creuset, calcinez 0,1 g de glycérophosphate de calcium. Reprenez le résidu par 5 mL d'*acide nitrique R* et chauffez au bain-marie pendant 1 min. Filtrez. Le filtrat donne la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

C. Le glycérophosphate de calcium donne la réaction (b) du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez à température ambiante 1,5 g de glycérophosphate de calcium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 150 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (*2.2.1*).

Acidité ou alcalinité. A 100 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* ou 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Acide citrique. Agitez 5,0 g de glycérophosphate de calcium avec 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Filtrez. Ajoutez au filtrat 0,15 mL d'*acide sulfurique R* puis filtrez. Ajoutez au filtrat 5 mL de *solution de sulfate mercurique R* puis chauffez à ébullition. Ajoutez 0,5 mL d'une solution de *permanganate de potassium R* à 3,2 g/L et chauffez à ébullition. Il ne se forme pas de précipité.

Glycérol et substances solubles dans l'éthanol à 96 pour cent : au maximum 0,5 pour cent.

Agitez 1,000 g de glycérophosphate de calcium avec 25 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* pendant 1 min. Filtrez. Evaporez le filtrat au bain-marie et desséchez le résidu à 70 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 5 mg.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 500 ppm.

Dissolvez 0,1 g de glycérophosphate de calcium dans un mélange de 2 mL d'*acide acétique R* et de 8 mL d'*eau R* puis complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Phosphates (*2.4.11*) : au maximum 400 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé avec la solution S.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 3 ppm.

Dissolvez 0,33 g de glycérophosphate de calcium dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 50 ppm, déterminé sur 0,20 g de glycérophosphate de calcium.

Monographies C

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g de glycérophosphate de calcium dans 10 mL de *solution tampon pH 3,5 R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 12,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 150 °C pendant 4 h sur 1,000 g de glycérophosphate de calcium.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de glycérophosphate de calcium dans de l'*eau R*. Effectuez le dosage du calcium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 4,008 mg de Ca.

04/2009:0981

CALCIUM (HYDROGÉNOPHOSPHATE DE) ANHYDRE

Calcii hydrogenophosphas anhydricus

$CaHPO_4$ M_r 136,1

[7757-93-9]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 103,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. La substance à examiner se dissout dans l'acide chlorhydrique dilué et dans l'acide nitrique dilué.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez en chauffant 0,1 g de substance à examiner dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Ajoutez 2,5 mL d'*ammoniaque diluée R1*, agitez et ajoutez 5 mL d'une solution d'*oxalate d'ammonium R* à 35 g/L. Il se forme un précipité blanc.

B. Dissolvez 0,1 g de substance à examiner dans 5 mL d'*acide nitrique dilué R*, ajoutez 2 mL de *solution de molybdate d'ammonium R* et chauffez à 70 °C pendant 2 min. Il se forme un précipité jaune.

C. La substance à examiner satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de substance à examiner dans 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Filtrez si nécessaire. Ajoutez de l'*ammoniaque diluée R1* jusqu'à formation d'un précipité. Dissolvez-le en ajoutant la quantité strictement nécessaire d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*.

Substances insolubles dans l'acide : au maximum 0,2 pour cent.

Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans 40 mL d'*eau R*, ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique R* et chauffez à ébullition pendant 5 min. Refroidissez, puis recueillez les substances insolubles sur un papier filtre sans cendres. Lavez à l'*eau R* jusqu'à ce que l'addition de *solution de nitrate d'argent R2* au filtrat ne produise plus de trouble. Calcinez à 600 ± 50 °C. La masse du résidu est au maximum de 10 mg.

Carbonates. Agitez 0,5 g de substance à examiner avec 5 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, puis ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R*. Il ne se produit pas d'effervescence.

Chlorures : au maximum 0,25 pour cent.

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de substance à examiner dans un mélange de 20 mL d'*eau R* et de 13 mL d'*acide nitrique dilué R*, puis complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Filtrez si nécessaire. Utilisez 50 mL de cette solution.

Solution témoin. A 0,70 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*, ajoutez 6 mL d'*acide nitrique dilué R*, puis complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Ajoutez à la solution à examiner et à la solution témoin 1 mL de *solution de nitrate d'argent R2*, mélangez et laissez reposer pendant 5 min à l'abri de la lumière. Si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle de la solution témoin.

Fluorures : au maximum 100 ppm.

Potentiométrie (*2.2.36, Procédé II*).

Solution de chélation. Dissolvez 45 g d'*acide cyclohexylènedinitrilotétraacétique R* dans 75 mL de *solution d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 250 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 1,000 g de substance à examiner dans 4 mL d'*acide chlorhydrique R1*, puis ajoutez 20 mL de solution de chélation, 2,7 mL d'*acide acétique glacial R* et 2,8 g de *chlorure de sodium R*. Ajustez à pH 5-6 avec de la *solution d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution de référence. Dissolvez 4,42 g de *fluorure de sodium R*, préalablement desséché à 300 °C pendant 12 h, dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Prélevez 50,0 mL de cette solution et complétez à 500,0 mL avec de la *solution tampon pour ajustement de la force ionique totale R* (200 ppm F).

Electrode indicatrice : sélective de l'ion fluorure.

Electrode de référence : argent-chlorure d'argent.

Effectuez une mesure sur 20,0 mL de solution à examiner, puis ajoutez au moins 3 fois 0,10 mL de solution de référence, en effectuant une mesure après chaque ajout. Calculez la teneur en fluorures à l'aide de la courbe d'étalonnage.

Sulfates : au maximum 0,5 pour cent.

Solution à examiner. Dissolvez 0,5 g de substance à examiner dans un mélange de 5 mL d'*eau R* et de 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, puis complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Filtrez si nécessaire. A 20 mL de cette solution, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, puis complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. A 1,0 mL d'*acide sulfurique 0,005 M*, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, puis complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Filtrez si nécessaire.

Ajoutez à la solution à examiner et à la solution témoin 2 mL de solution de *chlorure de baryum R* à 120 g/L. Laissez reposer pendant 10 min. Si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle de la solution témoin.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 10 ppm, déterminé sur 2 mL de solution S.

Baryum. A 0,5 g de substance à examiner, ajoutez 10 mL d'*eau R*, puis chauffez à ébullition. Ajoutez goutte à goutte, tout en agitant, 1 mL d'*acide chlorhydrique R*. Laissez refroidir et filtrez si nécessaire. Ajoutez 2 mL d'une solution de *sulfate dipotassique R* à 10 g/L et laissez reposer pendant 10 min. Il ne se produit pas de trouble.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 400 ppm.

Prélevez 0,5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 40 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la calcination : 6,6 pour cent à 8,5 pour cent, déterminé par chauffage à masse constante à 800-825 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,4 g de substance à examiner dans 12 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 200 mL avec de l'*eau R*. A 20,0 mL de cette solution, ajoutez 25,0 mL d'*édétate de sodium 0,02 M,* 50 mL d'*eau R,* 5 mL de *solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,7 R* et environ 25 mg de *mélange composé au mordant noir 11 R*. Titrez l'excès d'édétate de sodium par le *sulfate de zinc 0,02 M*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*édétate de sodium 0,02 M* correspond à 2,72 mg de $CaHPO_4$.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour l'hydrogénophosphate de calcium anhydre utilisé comme diluant dans les comprimés et les capsules.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Masse volumique vrac et masse volumique après tassement (*2.9.34*).

Aptitude à l'écoulement des poudres (*2.9.36*).

04/2009:0116

CALCIUM (HYDROGÉNOPHOSPHATE DE) DIHYDRATÉ

Calcii hydrogenophosphas dihydricus

$CaHPO_4,2H_2O$ M_r 172,1
[7789-77-7]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 105,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. La substance à examiner se dissout dans l'acide chlorhydrique dilué et dans l'acide nitrique dilué.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez en chauffant 0,1 g de substance à examiner dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Ajoutez 2,5 mL d'*ammoniaque diluée R1,* agitez et ajoutez 5 mL d'une solution d'*oxalate d'ammonium R* à 35 g/L. Il se forme un précipité blanc.

B. Dissolvez 0,1 g de substance à examiner dans 5 mL d'*acide nitrique dilué R,* ajoutez 2 mL de *solution de molybdate d'ammonium R* et chauffez à 70 °C pendant 2 min. Il se forme un précipité jaune.

C. La substance à examiner satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de substance à examiner dans 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Filtrez si nécessaire. Ajoutez de l'*ammoniaque diluée R1* jusqu'à formation d'un précipité. Dissolvez-le en ajoutant la quantité strictement nécessaire d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*.

Substances insolubles dans l'acide : au maximum 0,2 pour cent. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans 40 mL d'*eau R,* ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique R* et chauffez à ébullition pendant 5 min. Refroidissez, puis recueillez les substances insolubles sur un papier filtre sans cendres. Lavez à l'*eau R* jusqu'à ce que l'addition de *solution de nitrate d'argent R2* au filtrat ne produise plus de trouble. Calcinez à 600 ± 50 °C. La masse du résidu est au maximum de 10 mg.

Carbonates. Agitez 0,5 g de substance à examiner avec 5 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R,* puis ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R*. Il ne se produit pas d'effervescence.

Chlorures : au maximum 0,25 pour cent.

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de substance à examiner dans un mélange de 20 mL d'*eau R* et de 13 mL d'*acide nitrique dilué R,* puis complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Filtrez si nécessaire. Utilisez 50 mL de cette solution.

Solution témoin. A 0,70 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M,* ajoutez 6 mL d'*acide nitrique dilué R,* puis complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Ajoutez à la solution à examiner et à la solution témoin 1 mL de *solution de nitrate d'argent R2,* mélangez et laissez reposer pendant 5 min à l'abri de la lumière. Si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle de la solution témoin.

Fluorures : au maximum 100 ppm.

Potentiométrie (*2.2.36, Procédé II*).

Solution de chélation. Dissolvez 45 g d'*acide cyclohexylènedinitrilotétraacétique R* dans 75 mL de *solution d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 250 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 1,000 g de substance à examiner dans 4 mL d'*acide chlorhydrique R1,* puis ajoutez 20 mL de solution de chélation, 2,7 mL d'*acide acétique glacial R* et 2,8 g de *chlorure de sodium R*. Ajustez à pH 5-6 avec de la *solution d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution de référence. Dissolvez 4,42 g de *fluorure de sodium R,* préalablement desséché à 300 °C pendant 12 h, dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Prélevez 50,0 mL de cette solution et complétez à 500,0 mL avec de la *solution tampon pour ajustement de la force ionique totale R* (200 ppm F).

Electrode indicatrice : sélective de l'ion fluorure.

Electrode de référence : argent-chlorure d'argent.

Effectuez une mesure sur 20,0 mL de solution à examiner, puis ajoutez au moins 3 fois 0,10 mL de solution de référence, en effectuant une mesure après chaque ajout. Calculez la teneur en fluorures à l'aide de la courbe d'étalonnage.

Sulfates : au maximum 0,5 pour cent.

Solution à examiner. Dissolvez 0,5 g de substance à examiner dans un mélange de 5 mL d'*eau R* et de 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R,* puis complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Filtrez si nécessaire. A 20 mL de cette solution, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R,* puis complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. A 1,0 mL d'*acide sulfurique 0,005 M,* ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R,* puis complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Filtrez si nécessaire.

Ajoutez à la solution à examiner et à la solution témoin 2 mL de solution de *chlorure de baryum R* à 120 g/L. Laissez reposer pendant 10 min. Si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle de la solution témoin.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 10 ppm, déterminé sur 2 mL de solution S.

Baryum. A 0,5 g de substance à examiner, ajoutez 10 mL d'*eau R*, puis chauffez à ébullition. Ajoutez goutte à goutte, tout en agitant, 1 mL d'*acide chlorhydrique R*. Laissez refroidir et filtrez si nécessaire. Ajoutez 2 mL d'une solution de *sulfate dipotassique R* à 10 g/L et laissez reposer pendant 10 min. Il ne se produit pas de trouble.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 400 ppm.

Prélevez 0,5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 40 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la calcination : 24,5 pour cent à 26,5 pour cent, déterminé par chauffage à masse constante à 800-825 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,4 g de substance à examiner dans 12 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 200 mL avec de l'*eau R*. A 20,0 mL de cette solution, ajoutez 25,0 mL d'*édétate de sodium 0,02 M,* 50 mL d'*eau R*, 5 mL de *solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,7 R* et environ 25 mg de *mélange composé au mordant noir 11 R*. Titrez l'excès d'édétate de sodium par le *sulfate de zinc 0,02 M*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*édétate de sodium 0,02 M* correspond à 3,44 mg de $CaHPO_4,2H_2O$.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour l'hydrogénophosphate de calcium dihydraté utilisé comme diluant dans les comprimés et les capsules.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Masse volumique vrac et masse volumique après tassement (*2.9.34*).

Aptitude à l'écoulement des poudres (*2.9.36*).

01/2008:1078

CALCIUM (HYDROXYDE DE)

Calcii hydroxidum

$Ca(OH)_2$ M_r 74,1
[1305-62-0]

DÉFINITION

Teneur : 95,0 pour cent à 100,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Dans un mortier, ajoutez à 0,80 g d'hydroxyde de calcium, 10 mL d'*eau R* et 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Mélangez. La suspension se colore en rouge. Ajoutez 17,5 mL d'*acide chlorhydrique 1 M,* la suspension devient incolore sans effervescence. La couleur rouge réapparaît lorsque le mélange est trituré pendant 1 min. Ajoutez 6 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* supplémentaires et triturez. La solution devient incolore.

B. Dissolvez environ 0,1 g d'hydroxyde de calcium dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. 5 mL de solution donnent la réaction (b) du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Substances insolubles dans l'acide chlorhydrique : au maximum 0,5 pour cent.

Dissolvez 2,0 g d'hydroxyde de calcium dans 30 mL d'*acide chlorhydrique R*. Portez la solution à ébullition. Filtrez, lavez le résidu à l'*eau R* chaude. La masse du résidu est au maximum de 10 mg.

Carbonates : au maximum 5,0 pour cent de $CaCO_3$.

A la solution finale obtenue lors du dosage, ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* en présence de 0,5 mL de *solution de méthylorange R*.

1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* correspond à 50,05 mg de $CaCO_3$.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 330 ppm.

Dissolvez 0,30 g d'hydroxyde de calcium dans un mélange de 2 mL d'*acide nitrique R* et de 10 mL d'*eau R*, puis complétez à 30 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,4 pour cent.

Dissolvez 0,15 g d'hydroxyde de calcium dans un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 10 mL d'*eau distillée R*, puis complétez à 60 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 4 ppm.

Dissolvez 0,50 g d'hydroxyde de calcium dans 5 mL d'*acide chlorhydrique bromé R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Utilisez 25 mL de cette solution.

Magnésium et métaux alcalins : au maximum 4,0 pour cent calculé en sulfates.

Dissolvez 1,0 g d'hydroxyde de calcium dans un mélange de 10 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 40 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition et ajoutez 50 mL d'une solution *d'acide oxalique R* à 63 g/L. Neutralisez avec de l'*ammoniaque R* et complétez à 200 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer pendant 1 h et filtrez sur un filtre approprié. A 100 mL du filtrat, ajoutez 0,5 mL d'*acide sulfurique R*. Evaporez à siccité avec précaution, puis calcinez. La masse du résidu est au maximum de 20 mg.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g d'hydroxyde de calcium dans 10 mL d'*acide chlorhydrique R1* et évaporez à siccité au bain-marie. Dissolvez le résidu dans 20 mL d'*eau R* et filtrez. 12 mL du filtrat satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

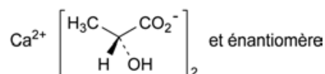
Dans un mortier, ajoutez à 1,500 g d'hydroxyde de calcium, 20-30 mL d'*eau R* et 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 1 M* en triturant la substance jusqu'à disparition de la coloration rouge. La solution finale obtenue sert à l'essai des carbonates.

1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* correspond à 37,05 mg de $Ca(OH)_2$.

01/2008:2118
corrigé 6.0

CALCIUM (LACTATE DE) ANHYDRE

Calcii lactas anhydricus



$C_6H_{10}CaO_6$ M_r 218,2

DÉFINITION

Bis(2-hydroxypropanoate) de calcium ou mélange de (2*R*)-, (2*S*)- et (2*RS*)-2-hydroxypropanoates de calcium.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, cristalline ou granulée.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'eau bouillante, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Perte à la dessiccation (voir Essai).

B. La substance à examiner donne la réaction des lactates (*2.3.1*).

C. La substance à examiner donne la réaction (b) du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez en chauffant 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R*, laissez refroidir et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* et 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 2,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 400 ppm.

Prélevez 7,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Baryum. A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL de *solution de sulfate de calcium R*. Laissez reposer pendant 15 min. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus fortement prononcée que celle d'un mélange de 1 mL d'*eau distillée R* et de 10 mL de solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Magnésium et sels alcalins : au maximum 1 pour cent.

A 20 mL de solution S, ajoutez 20 mL d'*eau R*, 2 g de *chlorure d'ammonium R* et 2 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Chauffez à ébullition et ajoutez rapidement 40 mL de *solution d'oxalate d'ammonium R* chaude. Laissez reposer pendant 4 h, complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R* et filtrez. A 50,0 mL du filtrat, ajoutez 0,5 mL d'*acide sulfurique R*. Evaporez à siccité, puis calcinez à 600 ± 50 °C à masse constante. La masse du résidu est au maximum de 5 mg.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 125 °C sur 0,500 g de substance à examiner.

DOSAGE

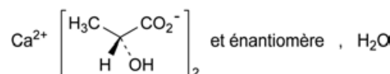
Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 300 mL avec le même solvant. Effectuez le dosage du calcium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 21,82 mg de $C_6H_{10}CaO_6$.

01/2008:2117
corrigé 6.0

CALCIUM (LACTATE DE) MONOHYDRATÉ

Calcii lactas monohydricus



$C_6H_{10}CaO_6,H_2O$ M_r 236,0

DÉFINITION

Bis(2-hydroxypropanoate) de calcium ou mélange de (2*R*)-, (2*S*)- et (2*RS*)-2-hydroxypropanoates de calcium monohydratés.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, cristalline ou granulée.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'eau bouillante, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Perte à la dessiccation (voir Essai).

B. La substance à examiner donne la réaction des lactates (*2.3.1*).

C. La substance à examiner donne la réaction (b) du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez, en chauffant, 5,4 g de substance à examiner (équivalant à 5,0 g de substance desséchée) dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R*, laissez refroidir et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* et 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 2,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 400 ppm.

Prélevez 7,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Baryum. A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL de *solution de sulfate de calcium R*. Laissez reposer pendant 15 min. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus fortement prononcée que celle d'un mélange de 1 mL d'*eau distillée R* et de 10 mL de solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Magnésium et sels alcalins : au maximum 1 pour cent.

A 20 mL de solution S, ajoutez 20 mL d'*eau R*, 2 g de *chlorure d'ammonium R* et 2 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Chauffez à ébullition et ajoutez rapidement 40 mL de *solution d'oxalate d'ammonium R* chaude. Laissez reposer pendant 4 h, complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R* et filtrez. A 50,0 mL du filtrat, ajoutez 0,5 mL d'*acide sulfurique R*. Evaporez à siccité, puis calcinez à 600 ± 50 °C à masse constante. La masse du résidu est au maximum de 5 mg.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez une quantité de substance à examiner équivalant à 2,0 g de substance desséchée dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 5,0 pour cent à 8,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 125 °C sur 0,500 g de substance à examiner.

DOSAGE

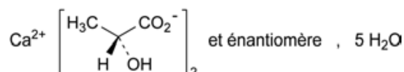
Dissolvez une quantité de substance à examiner équivalant à 0,200 g substance desséchée dans de l'*eau R* et complétez à 300 mL avec le même solvant. Effectuez le dosage du calcium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 21,82 mg de $C_6H_{10}CaO_6$.

01/2008:0468
corrigé 6.0

CALCIUM (LACTATE DE) PENTAHYDRATÉ

Calcii lactas pentahydricus



$C_6H_{10}CaO_6,5H_2O$ M_r 308,3

DÉFINITION

Bis(2-hydroxypropanoate) de calcium ou mélange de (2*R*)-, (2*S*)- et (2*RS*)-2-hydroxypropanoates de calcium pentahydratés.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, cristalline ou granulée, légèrement efflorescente.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'eau bouillante, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Perte à la dessiccation (voir Essai).

B. La substance à examiner donne la réaction des lactates (*2.3.1*).

C. La substance à examiner donne la réaction (b) du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 7,1 g de substance à examiner, en chauffant, (équivalant à 5,0 g de substance desséchée) dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R*, laissez refroidir et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* et 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 2,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 400 ppm.

Prélevez 7,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Baryum. A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL de *solution de sulfate de calcium R*. Laissez reposer pendant 15 min. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus fortement prononcée que celle d'un mélange de 1 mL d'*eau distillée R* et de 10 mL de solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Magnésium et sels alcalins : au maximum 1 pour cent.

A 20 mL de solution S, ajoutez 20 mL d'*eau R*, 2 g de *chlorure d'ammonium R* et 2 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Chauffez à ébullition et ajoutez rapidement 40 mL de *solution d'oxalate d'ammonium R* chaude. Laissez reposer pendant 4 h, complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R* et filtrez. A 50,0 mL du filtrat, ajoutez 0,5 mL d'*acide sulfurique R*. Evaporez à siccité, puis calcinez à 600 ± 50 °C à masse constante. La masse du résidu est au maxium de 5 mg.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez une quantité de substance à examiner équivalant à 2,0 g de substance desséchée dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 22,0 pour cent à 27,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 125 °C sur 0,500 g de substance à examiner.

DOSAGE

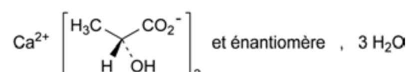
Dissolvez une quantité de substance à examiner équivalant à 0,200 g substance desséchée dans de l'*eau R* et complétez à 300 mL avec le même solvant. Effectuez le dosage du calcium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 21,82 mg de $C_6H_{10}CaO_6$.

01/2008:0469
corrigé 6.0

CALCIUM (LACTATE DE) TRIHYDRATÉ

Calcii lactas trihydricus



$C_6H_{10}CaO_6,3H_2O$ M_r 272,3

DÉFINITION

Bis(2-hydroxypropanoate) de calcium ou mélange de (2*R*)-, (2*S*)- et (2*RS*)-2-hydroxypropanoates de calcium trihydratés.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, cristalline ou granulée.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'eau bouillante, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Perte à la dessiccation (voir Essai).

B. La substance à examiner donne la réaction des lactates (*2.3.1*).

C. La substance à examiner donne la réaction (b) du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez, en chauffant, 6,2 g de substance à examiner (équivalant à 5,0 g de substance desséchée) dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R*, laissez refroidir et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* et 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 2,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 400 ppm.

Prélevez 7,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Baryum. A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL de *solution de sulfate de calcium R*. Laissez reposer pendant 15 min. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus fortement prononcée que celle d'un mélange de 1 mL d'*eau distillée R* et de 10 mL de solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Magnésium et sels alcalins : au maximum 1 pour cent.

A 20 mL de solution S, ajoutez 20 mL d'*eau R*, 2 g de *chlorure d'ammonium R* et 2 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Chauffez à ébullition et ajoutez rapidement 40 mL de *solution d'oxalate d'ammonium R* chaude. Laissez reposer pendant 4 h, complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R* et filtrez. A 50,0 mL du filtrat, ajoutez 0,5 mL d'*acide sulfurique R*. Evaporez à siccité, puis calcinez à 600 ± 50 °C à masse constante. La masse du résidu est au maximum de 5 mg.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez une quantité de substance à examiner équivalant à 2,0 g de substance desséchée dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 15,0 pour cent à 20,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 125 °C sur 0,500 g de substance à examiner.

DOSAGE

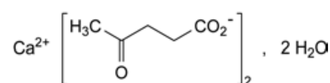
Dissolvez une quantité de substance à examiner équivalant à 0,200 g substance desséchée dans de l'*eau R* et complétez à 300 mL avec le même solvant. Effectuez le dosage du calcium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 21,82 mg de $C_6H_{10}CaO_6$.

01/2008:1296
corrigé 6.0

CALCIUM (LÉVULINATE DE) DIHYDRATÉ

Calcii laevulinas dihydricus



$C_{10}H_{14}CaO_6,2H_2O$ M_r 306,3
[5743-49-7]

DÉFINITION

Di(4-oxopentanoate) de calcium dihydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D, E.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *lévulinate de calcium dihydraté SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 60 mg de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 1 mL avec le même solvant.
Solution témoin. Dissolvez 60 mg de *lévulinate de calcium dihydraté SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 1 mL avec le même solvant.
Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.
Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, acétate d'éthyle R, eau R, éthanol à 96 pour cent R* (10:10:30:50 *V/V/V/V*).
Dépôt : 10 µL.
Développement : sur un parcours de 10 cm.
Séchage : à 100-105 °C pendant 20 min puis laissez refroidir.
Détection : pulvérisez une solution de *permanganate de potassium R* à 30 g/L. Laissez sécher dans un courant d'air chaud pendant environ 5 min ou jusqu'à coloration jaune des taches. Examinez à la lumière du jour.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 20 mL d'une solution de *dinitrophénylhydrazine R* à 2,5 g/L dans l'*acide chlorhydrique dilué R*. Laissez reposer pendant 15 min. Filtrez, lavez le précipité à l'*eau R*. Desséchez le précipité à l'étuve à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 203 °C à 210 °C.

D. La substance à examiner donne la réaction (b) du calcium (*2.3.1*).

E. Perte à la dessiccation (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 6,8 à 7,8 pour la solution S.

Substances oxydables. A 1 mL de solution S, ajoutez 10 mL d'*eau R*, 1 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 0,25 mL d'une solution de *permanganate de potassium R* à 3,0 g/L. Mélangez. Après 5 min, la coloration violette du mélange est encore perceptible.

Saccharose et sucres réducteurs. A 5 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Chauffez à ébullition pendant 5 min et laissez refroidir. Ajoutez 10 mL de *solution de carbonate de sodium R*. Laissez reposer pendant 5 min, complétez à 25 mL avec de l'*eau R* et filtrez. A 5 mL du filtrat, ajoutez 2 mL de *solution cupri-tartrique R* et chauffez à ébullition pendant 1 min. Il ne se forme pas de précipité rouge.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 7,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Magnésium et métaux alcalins : au maximum 1,0 pour cent.

A 10 mL de solution S, ajoutez 80 mL d'*eau R*, 10 mL de *solution de chlorure d'ammonium R* et 1 mL d'*ammoniaque R*. Chauffez à ébullition. A la solution bouillante ajoutez, goutte à goutte, 50 mL de *solution d'oxalate d'ammonium R* chaude. Laissez reposer pendant 4 h, puis complétez à 200 mL avec de l'*eau R* et filtrez. A 100 mL du filtrat, ajoutez 0,5 mL d'*acide sulfurique R*. Evaporez au bain-marie à siccité, puis calcinez à 600 ± 50 °C jusqu'à masse constante. La masse du résidu est au maximum de 5,0 mg.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 11,0 pour cent à 12,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,200 g de substance à examiner.

Pyrogènes (*2.6.8*). Le lévulinate de calcium dihydraté destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes satisfait à l'essai des pyrogènes. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 4 mL d'une solution contenant 50 mg de substance à examiner par millilitre.

DOSAGE

Dissolvez 0,240 g de substance à examiner dans 50 mL d'*eau R*. Effectuez le dosage du calcium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 27,03 mg de $C_{10}H_{14}CaO_6$.

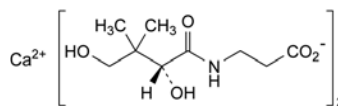
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0470
corrigé 6.0

CALCIUM (PANTOTHÉNATE DE)

Calcii pantothenas



$C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$ M_r 476,5
[137-08-6]

DÉFINITION

Le pantothénate de calcium contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de bis[3-[[(2*R*)-2,4-dihydroxy-3,3-diméthylbutanoyl]amino]propanoate] de calcium, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre blanche ou sensiblement blanche, faiblement hygroscopique, facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'acide 3-aminopropionique. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 0,1 mL de *solution de sulfate de cuivre R*. Il se développe une coloration bleue.

D. Le pantothénate de calcium donne la réaction (a) du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de pantothénate de calcium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 6,8 à 8,0.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Déterminé avec la solution S et calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 25,5 à + 27,5.

Acide 3-aminopropionique. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,2 g de pantothénate de calcium dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *pantothénate de calcium SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acide 3-aminopropionique R* dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 12 cm avec un mélange de 35 volumes d'*eau R* et de 65 volumes d'*éthanol R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R1*. Chauffez la plaque à 110 °C pendant 10 min. S'il apparaît une tache correspondant à l'acide

3-aminopropionique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*). Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (200 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de pantothénate de calcium, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 3,0 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,180 g de pantothénate de calcium dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 23,83 mg de $C_{18}H_{32}CaN_2O_{10}$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

07/2010:0882
corrigé 7.0

CALCIUM (STÉARATE DE)

Calcii stearas

[1592-23-0]

DÉFINITION

Mélange de sels de calcium de différents acides gras, principalement d'acide stéarique (octadécanoïque) [$(C_{17}H_{35}COO)_2Ca$; M_r 607] et d'acide palmitique (hexadécanoïque) [$(C_{15}H_{31}COO)_2Ca$; M_r 550,9] et en moindre proportions d'autres acides gras.

Teneur :

– *calcium* : 6,4 pour cent à 7,4 pour cent (A_r 40,08) (substance desséchée),
– *acide stéarique dans la fraction des acides gras* : au minimum 40,0 pour cent,
– *somme des acides stéarique et palmitique dans la fraction des acides gras* : au minimum 90,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, fine, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : C, D.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de solidification (*2.2.18*) : au minimum 53 °C, pour le résidu obtenu dans la préparation de la solution S (voir Essai).

B. Indice d'acide (*2.5.1*) : 195 à 210.

   Dissolvez 0,200 g du résidu obtenu dans la préparation de la solution S dans 25 mL du mélange de solvants prescrit.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de composition en acides gras.

   Résultats : les pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention aux pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Neutralisez 5 mL de solution S au *papier tournesol rouge R* avec de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. La solution donne la réaction (b) du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. A 5,0 g de stéarate de calcium, ajoutez 50 mL d'*éther exempt de peroxydes R*, 20 mL d'*acide nitrique dilué R* et 20 mL d'*eau distillée R*. Chauffez à reflux jusqu'à dissolution. Laissez refroidir. Dans une ampoule à décantation, séparez la phase aqueuse et agitez la phase éthérée avec 2 fois 5 mL d'*eau distillée R*. Réunissez les phases aqueuses, lavez avec 15 mL d'*éther exempt de peroxydes R* et complétez la phase aqueuse à 50 mL avec de l'*eau distillée R* (solution S). Evaporez la phase éthérée à siccité et desséchez le résidu à 100-105 °C. Le résidu sert aux identifications A et B.

Acidité ou alcalinité. Chauffez à ébullition pendant 1 min, en agitant continuellement, 1,0 g de stéarate de calcium avec 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Refroidissez et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,05 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,1 pour cent.

Prélevez 0,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,3 pour cent.

Prélevez 0,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Cadmium : au maximum 3 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dans une bombe à digestion en polytétrafluoroéthylène, introduisez 50,0 mg de stéarate de calcium et ajoutez 0,5 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique R* et de 5 volumes d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R*. Laissez digérer à 170 °C pendant 5 h. Laissez refroidir. Dissolvez le résidu dans de l'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de cadmium (Cd) R*, diluée si nécessaire avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse au cadmium.

Longueur d'onde : 228,8 nm.

Dispositif d'atomisation : four de graphite.

Plomb : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Utilisez la solution décrite dans l'essai du cadmium.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*, diluée si nécessaire avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 283,3 nm ; 217,0 nm peut être utilisée selon l'appareil.

Dispositif d'atomisation : four de graphite.

Nickel : au maximum 5 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Utilisez la solution à examiner décrite dans l'essai du cadmium.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de nickel (Ni) R*, diluée si nécessaire avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au nickel.

Longueur d'onde : 232,0 nm.

Dispositif d'atomisation : four de graphite.

Monographies C

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 6,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de stéarate de calcium.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

DOSAGE

Calcium. Dans une fiole conique de 250 mL, introduisez 0,500 g de stéarate de calcium. Ajoutez 50 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éthanol anhydre R* et de *butanol R*, 5 mL d'*ammoniaque concentrée R*, 3 mL de *solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,0 R*, 30,0 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* et 15 mg de *mélange composé au mordant noir 11 R*. Chauffez à 45-50 °C jusqu'à dissolution complète. Refroidissez et titrez par le *sulfate de zinc 0,1 M* jusqu'à virage du bleu au violet. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 4,008 mg de Ca.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dans une fiole conique munie d'un réfrigérant à reflux, dissolvez 0,10 g de stéarate de calcium dans 5 mL de *solution méthanolique de trifluorure de bore R*. Chauffez à reflux pendant 10 min. Ajoutez 4 mL d'*heptane R* à travers le réfrigérant. Chauffez à reflux pendant 10 min. Laissez refroidir. Ajoutez 20 mL de *solution saturée de chlorure de sodium R*. Agitez et laissez les phases se séparer. Prélevez environ 2 mL de la phase organique et desséchez-la sur 0,2 g de *sulfate de sodium anhydre R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*heptane R*.

Solution témoin. Préparez la solution témoin selon les indications données pour la solution à examiner, en utilisant 50,0 mg d'*acide palmitique SCR* et 50,0 mg d'*acide stéarique SCR* au lieu du stéarate de calcium.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : l = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 2,4 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 2	70
	2 - 36	70 → 240
	36 - 41	240
Chambre à injection		220
Détecteur		260

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Rétention relative par rapport au stéarate de méthyle : palmitate de méthyle = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au palmitate de méthyle et au stéarate de méthyle.

Calculez la teneur en acide palmitique et en acide stéarique. Ne tenez pas compte du pic dû au solvant.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le stéarate de calcium utilisé comme lubrifiant dans les comprimés et les capsules.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31*).

Surface spécifique (*2.9.26, Procédé I*). Déterminez la surface spécifique dans l'intervalle P/P_0 allant de 0,05 à 0,15.

Dégazage de l'échantillon : 2 h à 40 °C.

04/2009:0982

CALCIUM (SULFATE DE) DIHYDRATÉ

Calcii sulfas dihydricus

$CaSO_4,2H_2O$ M_r 172,2

[10101-41-4]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent de $CaSO_4,2H_2O$.

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Perte à la calcination (voir Essai).
B. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).
C. La solution S donne la réaction (a) du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez, en chauffant à 50 °C pendant 5 min, 1,0 g de substance à examiner dans 50 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 pour cent *V/V*. Laissez refroidir.

Acidité ou alcalinité. Agitez 1,5 g de substance à examiner avec 15 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 5 min. Laissez reposer pendant 5 min et filtrez. A 10 mL de filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* et 0,25 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ; la solution est rouge. Ajoutez 0,30 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ; la solution est incolore. Ajoutez 0,2 mL de *solution de rouge de méthyle R* ; la solution est orange-rouge.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 300 ppm.

Agitez 0,5 g de substance à examiner avec 15 mL d'*eau R* pendant 5 min. Laissez reposer pendant 15 min et filtrez. Prélevez 5 mL de filtrat et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 10 ppm, déterminé sur 5 mL de solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 100 ppm.

A 0,25 g de substance à examiner, ajoutez un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 20 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition, refroidissez et filtrez.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

A 2,5 g de substance à examiner, ajoutez un mélange de 2 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 15 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition, puis refroidissez. Ajoutez 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R*, puis avec précaution, de l'*ammoniaque*

concentrée R jusqu'à coloration rose. Ajoutez 0,5 mL d'*acide acétique glacial R* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Filtrez. 12 mL du filtrat satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la calcination : 18,0 pour cent à 22,0 pour cent, déterminé par chauffage à masse constante à 800 ± 50 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de substance à examiner dans 120 mL d'*eau R*. Effectuez le dosage du calcium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 17,22 mg de $CaSO_4,2H_2O$.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le sulfate de calcium dihydraté utilisé comme diluant dans les comprimés et les capsules.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

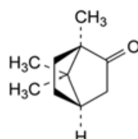
Masse volumique vrac et masse volumique après tassement (*2.9.34*).

Aptitude à l'écoulement des poudres (*2.9.36*).

01/2008:1400
corrigé 6.0

D-CAMPHRE

D-Camphora



$C_{10}H_{16}O$ M_r 152,2
[464-49-3]

DÉFINITION

(1*R*,4*R*)-1,7,7-Triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou masses cristallines friables.

Très volatile même à température ambiante.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool et dans l'éther de pétrole, facilement soluble dans les huiles grasses, très peu soluble dans le glycérol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Point de fusion (*2.2.14*) : 175 °C à 179 °C.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *camphre racémique SCR*.

D. Dissolvez 1,0 g de D-camphre dans 30 mL de *méthanol R*. Ajoutez 1,0 g de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* et 1,0 g d'*acétate de sodium anhydre R*. Faites bouillir à reflux pendant 2 h. Laissez refroidir et ajoutez 100 mL d'*eau R*. Filtrez, lavez le précipité obtenu avec 10 mL d'*eau R*, faites cristalliser dans 10 mL d'un mélange de 4 volumes d'*alcool R* et de 6 volumes d'*eau R*, puis desséchez sous vide. Le point de fusion des cristaux (*2.2.14*) est de 118 °C à 121 °C.

ESSAI

Effectuez les pesées et dissolutions rapidement.

Solution S. Dissolvez 2,50 g de D-camphre dans 10 mL d'*alcool R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 40,0 à + 43,0, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,50 g de D-camphre dans de l'*heptane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*heptane R*.

Solution témoin (b). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec de l'*heptane R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 0,50 g de *bornéol R* dans de l'*heptane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*heptane R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 50 mg de *linalol R* et 50 mg d'*acétate de bornyle R* dans de l'*heptane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (0.25 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Rapport de division : 1:70.

Débit : 45 cm/s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 10	50
	10 - 35	50 → 100
	35 - 45	100 → 200
	45 - 55	200
Chambre à injection		220
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Conformité du système : solution témoin (d) :
– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'acétate de bornyle et au linalol.

Limites :
– *bornéol* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (2,0 pour cent),

– *toute autre impureté* : au maximum la moitié de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *total des autres impuretés* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (4,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Halogènes : au maximum 100 ppm.

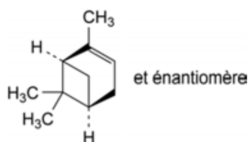
Dans un ballon à distiller, dissolvez 1,0 g de D-camphre dans 10 mL de *2-propanol R*. Ajoutez 1,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 50 mg d'*alliage nickel-aluminium R*. Chauffez au bain-marie jusqu'à élimination du *2-propanol R*. Laissez refroidir et ajoutez 5 mL d'*eau R*. Mélangez et filtrez sur un filtre mouillé préalablement lavé avec de l'*eau R* jusqu'à élimination des chlorures, puis complétez le filtrat à 10,0 mL avec de l'*eau R*. A 5,0 mL de la solution, ajoutez goutte à goutte de l'*acide nitrique R* jusqu'à ce que le précipité qui s'était reformé soit de nouveau dissous, puis complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (*2.4.4*).

Résidu à l'évaporation (*2.8.9*) : au maximum 0,05 pour cent.

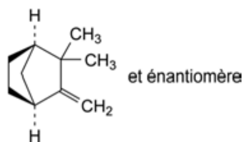
Evaporez au bain-marie 2,0 g de D-camphre, puis chauffez à l'étuve à 100-105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 1 mg.

Eau. Dissolvez 1 g de D-camphre dans 10 mL d'*éther de pétrole R*. La solution est limpide (*2.2.1*).

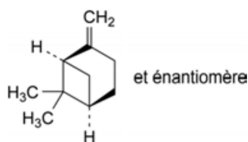
IMPURETÉS



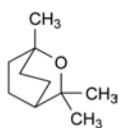
A. 2,6,6-triméthylbicyclo[3.1.1]hept-2-ène (α-pinène),



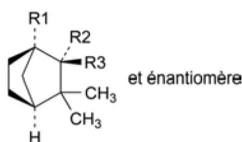
B. 2,2-diméthyl-3-méthylènebicyclo[2.2.1]heptane (camphène),



C. 6,6-diméthyl-2-méthylènebicyclo[3.1.1]heptane (β-pinène),



D. 1,3,3-triméthyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octane (cinéole),

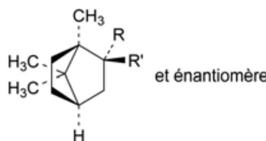


E. R1 = CH_3, R2 + R3 = O : 1,3,3-triméthylbicyclo[2.2.1]-heptan-2-one (fenchone),

F. R1 = CH_3, R2 = OH, R3 = H : *exo*-1,3,3-triméthyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (fenchol),

G. R1 = H, R2 = OH, R3 = CH_3 : *exo*-2,3,3-triméthyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (hydrate de camphène),

H. R1 = H, R2 = CH_3, R3 = OH : *endo*-2,3,3-triméthyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (méthylcamphénilol),



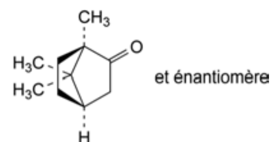
I. R = OH, R′ = H : *exo*-1,7,7-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (*exo*-bornéol),

J. R = H, R′ = OH : *endo*-1,7,7-triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (*endo*-bornéol).

01/2008:0655
corrigé 6.0

CAMPHRE RACÉMIQUE

Camphora racemica



$C_{10}H_{16}O$ M_r 152,2
[76-22-2]

DÉFINITION

(1*RS*,4*RS*)-1,7,7-Triméthylbicyclo[2.2.1]heptan-2-one.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou masses cristallines, friables, très volatiles même à température ambiante.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans l'éther de pétrole, facilement soluble dans les huiles grasses, très peu soluble dans le glycérol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Angle de rotation optique (voir Essai).
B. Point de fusion (*2.2.14*) : 172 °C à 180 °C.
C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pâtes de *paraffine liquide R*.
Comparaison : *camphre racémique SCR*.
D. Dissolvez 1,0 g de camphre racémique dans 30 mL de *méthanol R*. Ajoutez 1,0 g de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* et 1,0 g d'*acétate de sodium anhydre R*. Faites bouillir à reflux pendant 2 h. Laissez refroidir et ajoutez 100 mL d'*eau R*. Filtrez, lavez le précipité avec 10 mL d'*eau R*, faites cristalliser dans 10 mL d'un mélange de 4 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 6 volumes d'*eau R*, puis desséchez sous vide. Le point de fusion des cristaux (*2.2.14*) est de 118 °C à 121 °C.

ESSAI

Effectuez les pesées rapidement.

Solution S. Dissolvez 2,50 g de camphre racémique dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 1,0 g de camphre racémique dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,15° à + 0,15°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de camphre racémique dans de l'*hexane R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg de camphre racémique et 50 mg d'*acétate de bornyle R* dans de l'*hexane R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec de l'*hexane R*.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 2 m, Ø = 2 mm,
- *phase stationnaire* : *terre d'infusoires pour chromatographie en phase gazeuse R*, imprégnée de 10 pour cent *m/m* de *macrogol 20 000 R*.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Température :
- *colonne* : 130 °C,
- *chambre à injection et détecteur* : 200 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du camphre.

Conformité du système :
- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus au camphre et à l'acétate de bornyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
- *rapport signal/bruit* : au minimum 5 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :
- *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 2 pour cent de la surface du pic principal,
- *total* : au maximum 4 pour cent de la surface du pic principal,
- *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Halogènes : au maximum 100 ppm.

Dans un ballon à distiller, dissolvez 1,0 g de camphre racémique dans 10 mL de *2-propanol R*. Ajoutez 1,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 50 mg d'*alliage nickel-aluminium R*. Chauffez au bain-marie jusqu'à élimination du *2-propanol R*. Laissez refroidir et ajoutez 5 mL d'*eau R*. Mélangez et filtrez sur un filtre mouillé préalablement lavé avec de l'*eau R* jusqu'à élimination des chlorures, puis complétez le filtrat à 10,0 mL avec de l'*eau R*. A 5,0 mL de cette solution, ajoutez goutte à goutte de l'*acide nitrique R* jusqu'à ce que le précipité qui s'était reformé soit de nouveau dissous, puis complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (*2.4.4*).

Eau. Dissolvez 1 g de camphre racémique dans 10 mL d'*éther de pétrole R*. La solution est limpide (*2.2.1*).

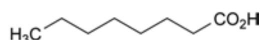
Résidu à l'évaporation : au maximum 0,05 pour cent.

Evaporez au bain-marie 2,0 g de camphre racémique, puis chauffez à 100-105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 1 mg.

01/2008:1401

CAPRYLIQUE (ACIDE)

Acidum caprylicum



$C_8H_{16}O_2$ M_r 144,2

[124-07-2]

DÉFINITION

Acide octanoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, limpide, incolore ou faiblement jaunâtre.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent. L'acide caprylique se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Densité (voir Essai).

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect. L'acide caprylique est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Densité (*2.2.5*) : 0,909 à 0,912.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g d'acide caprylique dans de l'*acétate d'éthyle R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,10 g d'*acide caprylique SCR* dans de l'*acétate d'éthyle R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétate d'éthyle R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétate d'éthyle R*.

Colonne :
- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
- *phase stationnaire* : *2-nitrotéréphtalate de macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 1	100
	1 - 25	100 → 220
	25 - 35	220
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *rapport signal/bruit* : au minimum 5 pour le pic principal.

Limites :
- *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 pour cent,
- *total* : au maximum 0,5 pour cent,
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Monographies C

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'acide caprylique dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R* et 9 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,7 pour cent, déterminé sur 1,000 g d'acide caprylique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide caprylique.

DOSAGE

Dissolvez 0,125 g d'acide caprylique dans 25 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 14,42 mg de $C_8H_{16}O_2$.

IMPURETÉS

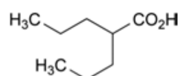


A. *n* = 4 : acide hexanoïque,

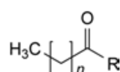
B. *n* = 5 : acide heptanoïque,

C. *n* = 7 : acide nonanoïque,

D. *n* = 8 : acide décanoïque,



E. acide 2-propylpentanoïque (acide valproïque),

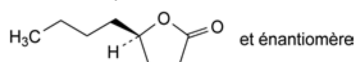


F. R = OCH_3, *n* = 6 : octanoate de méthyle,

G. R = OC_2H_5, *n* = 6 : octanoate d'éthyle,

H. R = OCH_3, *n* = 8 : décanoate de méthyle,

I. R = CH_3, *n* = 8 : undécan-2-one,

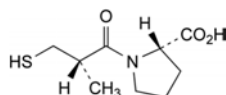


J. 5-butyltétrahydrofuran-2-one (lactone de l'acide γ-hydroxyoctanoïque).

01/2011:1079

CAPTOPRIL

Captoprilum



$C_9H_{15}NO_3S$ M_r 217,3

[62571-86-2]

DÉFINITION

Acide (2*S*)-1-[(2*S*)-2-méthyl-3-sulfanylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène. Le captopril se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *captopril SCR*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g de captopril dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 2,0 à 2,6 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 127 à – 132 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de captopril dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Impureté F. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution de réactif. Ajoutez, goutte à goutte, 2,8 mL de *chlorure d'acétyle R* à 17,2 mL de *méthanol anhydre R* à 0 °C et mélangez. Avant l'emploi, laissez reposer pendant 20 min à température ambiante.

Solution à examiner. Introduisez 20,0 mg de captopril dans un flacon et ajoutez 1,0 mL de solution de réactif. Mélangez et chauffez à 60 °C pendant 30 min. Evaporez à siccité sous un courant d'*azote R*. Dissolvez le résidu dans 0,5 mL d'*acétate d'éthyle R*, ajoutez 0,5 mL d'*anhydride pentafluoropropionique R*, mélangez et chauffez à 60 °C pendant 30 min. Evaporez à siccité sous un courant d'*azote R*. Dissolvez le résidu dans 1,0 mL d'*acétate de butyle R*.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *captopril pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté F) dans 1,0 mL de solution de réactif. Procédez comme pour la solution à examiner.

Solution témoin (b). Mélangez 0,25 mL de solution témoin (a) avec 0,75 mL d'*acétate de butyle R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 1 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,2 mL/min.

Rapport de division : 1:20.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 10	200
	10 - 14	200 → 240
	14 - 34	240
Chambre à injection		270
Détecteur		300

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Rétention relative par rapport au captopril (temps de rétention = environ 6 min) : impureté F = environ 0,96.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté F et au captopril dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic dû à l'impureté F dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Calculez la teneur pour cent en impureté F à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A}{A+B} \times 100$$

A = surface du pic dû à l'impureté F dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

B = surface du pic dû au captopril dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Limite :

– *impureté F* : au maximum 0,2 pour cent.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acide phosphorique R, acétonitrile R1, eau R* (0,8:100:900 *V/V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,125 g de captopril dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté B de captopril SCR*, 5,0 mg d'*impureté C de captopril SCR* et 5,0 mg d'*impureté D de captopril SCR* dans le mélange de solvants. Ajoutez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants. Préparez extemporanément.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de captopril et 5 mg d'*impureté E de captopril SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Prélevez 4 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Pour la préparation *in situ* de l'impureté A, introduisez 1,0 mL de solution à examiner dans une fiole jaugée et ajoutez 230 µL d'*iode 0,05 M*. Si la solution n'est pas incolore, ajoutez goutte à goutte du *thiosulfate de sodium 0,1 M* jusqu'à ce qu'elle le soit. Complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (10 µm),
– *température* : 50 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acide phosphorique R, eau R* (0,8:1000 *V/V*),
– *phase mobile B* : *acide phosphorique R, acétonitrile R1, eau R* (0,8:500:500 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	90	10
5 - 20	90 → 50	10 → 50
20 - 45	50	50

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 25 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C et D ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté E ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport au captopril (temps de rétention = environ 15 min) : impureté C = environ 0,6 ; impureté D = environ 0,8 ; impureté E = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,3 ; impureté A = environ 1,7.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté E et au captopril dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (1,0 pour cent),
– *impuretés B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
– *impureté E* : au maximum 1,5 fois la surface du pic dû au captopril dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû au captopril dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 1,2 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (1,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû au captopril dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Solvant : *eau R.*

0,50 g de captopril satisfait à l'essai H. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sous vide poussé à 60 °C pendant 3 h sur 1,000 g de captopril.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de captopril.

DOSAGE

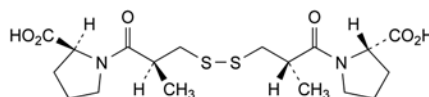
Dissolvez 0,150 g de captopril dans 30 mL d'*eau R*. Titrez par l'*iode 0,05 M* en déterminant le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Utilisez une électrode combinée de platine.

1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 21,73 mg de $C_9H_{15}NO_3S$.

IMPURETÉS

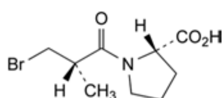
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *G, H, I, J, L, M, N, O.*

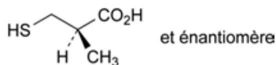


A. acide 1,1′-[disulfanediylbis[(2*S*)-2-méthyl-1-oxopropane-3,1-diyl]]bis[(2*S*)-pyrrolidine-2-carboxylique] (disulfure de captopril),

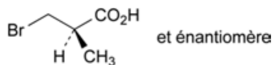
Monographies C



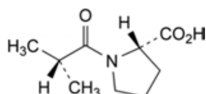
B. acide (2*S*)-1-[(2*S*)-3-bromo-2-méthylpropanoyl]-pyrrolidine-2-carboxylique,



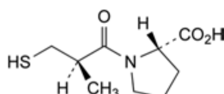
C. acide (2*RS*)-2-méthyl-3-sulfanylpropanoïque,



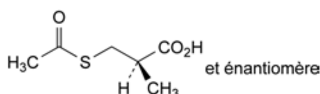
D. acide (2*RS*)-3-bromo-2-méthylpropanoïque,



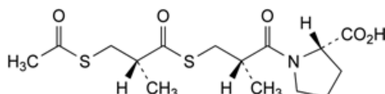
E. acide (2*S*)-1-(2-méthylpropanoyl)pyrrolidine-2-carboxylique,



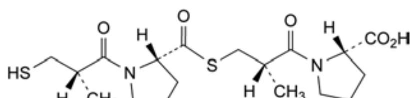
F. acide (2*S*)-1-[(2*R*)-2-méthyl-3-sulfanylpropanoyl]-pyrrolidine-2-carboxylique (*épi*-captopril),



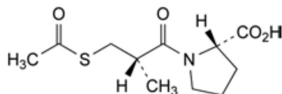
G. acide (2*RS*)-3-(acétylsulfanyl)-2-méthylpropanoïque,



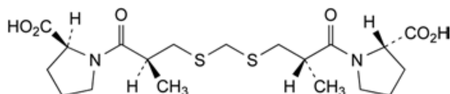
H. acide (2*S*)-1-[(2*S*)-3-[[(2*R*)-3-(acétylsulfanyl)-2-méthylpropanoyl]sulfanyl]-2-méthylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique,



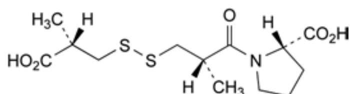
I. acide (2*S*)-1-[(2*S*)-3-[[[(2*S*)-1-[(2*S*)-2-méthyl-3-sulfanylpropanoyl]pyrrolidin-2-yl]carbonyl]sulfanyl]-2-méthylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique,



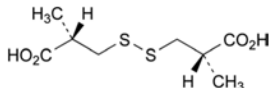
J. acide (2*S*)-1-[(2*S*)-3-(acétylsulfanyl)-2-méthylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique (acétylcaptopril),



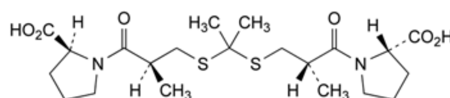
L. acide 1,1′-[méthylènebis[sulfanediyl[(2*S*)-2-méthyl-1-oxopropane-3,1-diyl]]]bis[(2*S*)-pyrrolidine-2-carboxylique],



M. acide (2*S*)-1-[(2*S*)-3-[[(2*S*)-2-carboxypropyl]disulfanyl]-2-méthylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique,



N. acide 3,3′-disulfanediylbis[(2*S*)-2-méthylpropanoïque].

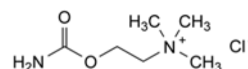


O. acide 1,1′-[propane-2,2-diylbis[sulfanediyl[(2*S*)-2-méthyl-1-oxopropane-3,1-diyl]]]bis[(2*S*)-pyrrolidine-2-carboxylique],

01/2008:1971
corrigé 6.0

CARBACHOL

Carbacholum



$C_6H_{15}ClN_2O_2$ M_r 182,7
[51-83-2]

DÉFINITION

Chlorure de 2-(carbamoyloxy)-*N,N,N*-triméthyléthanaminium.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *carbachol SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.
Résultat : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. 0,5 mL de solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de carbachol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 2,0 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL d'*indicateur mixte au rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g de carbachol dans du *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *carbachol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 8 mg de *chlorure de choline R* et 8 mg de *chlorure d'acétylcholine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : plaque recouverte de *cellulose pour chromatographie R*.

Phase mobile : *eau R, méthanol R* (10:90 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Détection : pulvérisez de la *solution d'iodobismuthate de potassium R3*.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

Limites : dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que l'une ou l'autre des 2 taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent). Comparez les taches avec la tache de la couleur la plus appropriée dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de carbachol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g du résidu obtenu dans l'essai de perte à la dessiccation.

DOSAGE

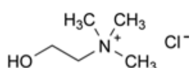
Dissolvez 0,150 g de carbachol dans un mélange de 10 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 40 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 18,27 mg de $C_6H_{15}ClN_2O_2$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

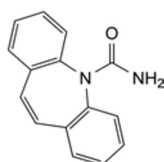


A. chlorure de 2-hydroxy-*N,N,N*-triméthyléthanaminium (chlorure de choline).

04/2010:0543

CARBAMAZÉPINE

Carbamazepinum



$C_{15}H_{12}N_2O$ M_r 236,3

[298-46-4]

DÉFINITION

5*H*-Dibenzo[*b,f*]azépine-5-carboxamide.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

La carbamazépine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*). La forme cristalline acceptable correspond à la *carbamazépine SCR*.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 189 °C à 193 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *carbamazépine SCR*.

Préparation : examinez les substances sous forme de pastilles sans traitement préalable.

ESSAI

Acidité ou alcalinité. A 1,0 g de carbamazépine, ajoutez 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, agitez pendant 15 min et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ; la solution est rouge. Ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ; la solution est incolore. Ajoutez 0,15 mL de *solution de rouge de méthyle R* ; la solution est rouge.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 60,0 mg de carbamazépine dans du *méthanol R2* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. Traitez aux ultrasons. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R2* et d'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 7,5 mg de *carbamazépine SCR*, 7,5 mg d'*impureté A de carbamazépine SCR* et 7,5 mg d'*iminodibenzyle R* (impureté E) dans du *méthanol R2* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R2* et d'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 60,0 mg de *carbamazépine SCR* dans le *méthanol R2* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. Traitez aux ultrasons. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R2* et d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé pour chromatographie R1* (10 µm).

Phase mobile : *tétrahydrofurane R, méthanol R2, eau R* (3:12:85 *V/V/V*). A 1000 mL de cette solution, ajoutez 0,2 mL d'*acide formique anhydre R* et 0,5 mL de *triéthylamine R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et de solution témoin (a).

Enregistrement : 8 fois le temps de rétention de la carbamazépine.

Rétention relative par rapport à la carbamazépine (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,9 ; impureté E = environ 3,5.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,7 entre les pics dus à l'impureté A et à la carbamazépine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limites :

– *impuretés A, E* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : au maximum la surface du pic dû à la carbamazépine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic dû à la carbamazépine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à la carbamazépine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 140 ppm.

Mettez en suspension 0,715 g de carbamazépine dans 20 mL d'*eau R* et faites bouillir pendant 10 min. Laissez refroidir et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. Filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,8 µm). Prélevez 10 mL du filtrat et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. Cette solution satisfait à l'essai limite des chlorures.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de carbamazépine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé par séchage à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de carbamazépine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de carbamazépine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (b).

Conformité du système :

– *répétabilité* : solution témoin (b).

Calculez la teneur pour cent en $C_{15}H_{12}N_2O$ en tenant compte de la teneur déclarée de la *carbamazépine SCR*.

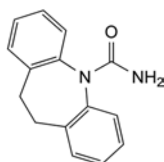
CONSERVATION

En récipient étanche.

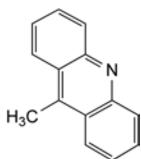
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, E.*

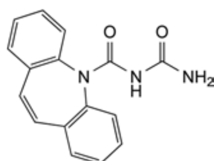
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, D, F, G.*



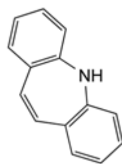
A. 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépine-5-carboxamide (10,11-dihydrocarbamazépine),



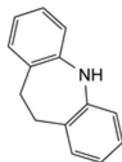
B. 9-méthylacridine,



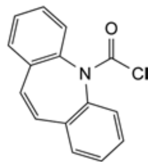
C. (5*H*-dibenzo[*b,f*]azépin-5-ylcarbonyl)urée (*N*-carbamoylcarbamazépine),



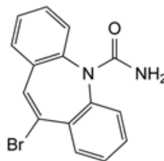
D. 5H-dibenzo[*b,f*]azépine (iminostilbène),



E. 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépine (iminodibenzyle),



F. chlorure de 5*H*-dibenzo[*b,f*]azépine-5-carbonyle (5-chlorocarbonyliminostilbène),

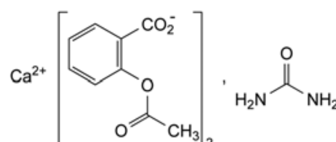


G. 10-bromo-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépine-5-carboxamide (10-bromocarbamazépine).

04/2010:1185
corrigé 7.0

CARBASALATE CALCIQUE

Carbasalatum calcicum



$C_{19}H_{18}CaN_2O_9$ M_r 458,4

[5749-67-7]

DÉFINITION

Composé équimoléculaire de di[2-(acétyloxy)benzoate] de calcium et d'urée.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le diméthylformamide, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le méthanol anhydre.

Il convient de veiller, autant que possible, à ce que la substance soit manipulée à l'abri de l'humidité. L'examen de la substance en solution aqueuse doit se faire immédiatement après préparation.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g de carbasalate calcique dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. A 1,0 mL de solution, ajoutez 75 mL d'*eau R* et 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, mélangez et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Examinez immédiatement.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximums d'absorption : à 228 nm et 276 nm.

Absorbance spécifique aux maximums d'absorption :
- à 228 nm : 363 à 379,
- à 276 nm : 49 à 53.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du carbasalate calcique de la Ph. Eur.*

C. Dissolvez 0,1 g de carbasalate calcique dans 10 mL d'*eau R*, portez à ébullition pendant 2 min, puis refroidissez. La solution donne la réaction (a) des salicylates (*2.3.1*).

D. Chauffez 0,2 g de carbasalate calcique avec 0,2 g d'*hydroxyde de sodium R* ; il se développe une coloration jaune ou brun-jaune et les vapeurs font virer le *papier tournesol rouge R* au bleu.

E. Le carbasalate calcique donne la réaction (a) du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et elle est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,5 g de carbasalate calcique dans 50 mL d'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Mélange de solvants : *acide phosphorique R, méthanol R, acétonitrile pour chromatographie R* (0,5:8:92 *V/V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de carbasalate calcique dans 5 mL du mélange de solvants, traitez aux ultrasons pendant 15 min, puis complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm).

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg d'*acide salicylique SCR* (impureté C) dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 2 mg d'*impureté B de carbasalate SCR* dans 20,0 mL du mélange de solvants.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Mélangez 1,0 mL de cette solution avec 5,0 mL de solution témoin (a), ajoutez 1,0 mL de solution témoin (c), puis complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :
- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* à particules sphériques (5 µm),
- *température* : 40 °C.

Phase mobile : *acide phosphorique R, acétonitrile pour chromatographie R, eau R* (0,5:40:60 *V/V/V*).

Débit : 1,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (d).

Enregistrement : 8 fois le temps de rétention de l'acide acétylsalicylique.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés B et C.

Rétention relative par rapport à l'acide acétylsalicylique (temps de rétention = environ 2 min) : impureté C = environ 1,3 ; impureté B = environ 2,5.

Conformité du système : solution témoin (d) :
- *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'acide acétylsalicylique et à l'impureté C.

Limites :
- *impureté C* : au maximum 5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- *impureté B* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent),
- *total* : au maximum 7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,7 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,03 pour cent).

Sodium : au maximum 0,1 pour cent.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de carbasalate calcique dans 500,0 mL d'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez, tout en chauffant, 2,0 g de carbasalate calcique dans 8 mL d'*eau R*, refroidissez et ajoutez 12 mL d'*acétone R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,000 g de carbasalate calcique. Utilisez comme solvant un mélange de 15 mL de *méthanol anhydre R* et de 15 mL de *diméthylformamide R*.

DOSAGE

Dans une fiole munie d'un bouchon de verre rodé, dissolvez 0,400 g de carbasalate calcique dans 25 mL d'*eau R*. Ajoutez 25,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Obturez la fiole et laissez reposer pendant 2 h. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 22,92 mg de $C_{19}H_{18}CaN_2O_9$.

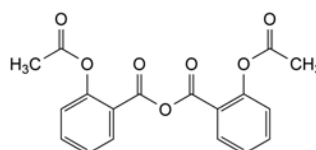
CONSERVATION

En récipient étanche.

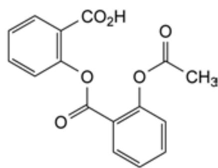
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *B, C.*

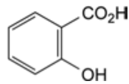
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, D.*



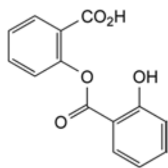
A. anhydride 2-(acétyloxy)benzoïque,



B. acide 2-[[2-(acétyloxy)benzoyl]oxy]benzoïque (acide acétylsalicylsalicylique),



C. acide 2-hydroxybenzènecarboxylique (acide salicylique),



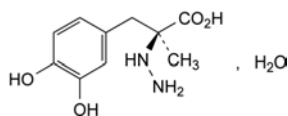
D. acide 2-[(2-hydroxybenzoyl)oxy]benzoïque (acide salicylsalicylique).

Monographies C

01/2008:0755
corrigé 6.0

CARBIDOPA

Carbidopum



$C_{10}H_{14}N_2O_4,H_2O$ M_r 244,2
[38821-49-7]

DÉFINITION

Acide (2*S*)-3-(3,4-dihydroxyphényl)-2-hydrazino-2-méthylpropanoïque monohydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. La carbidopa se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de carbidopa dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 8,5 g/L dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 8,5 g/L dans du *méthanol R*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 283 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 135 à 150 (substance desséchée).

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *carbidopa SCR*.

D. Agitez vigoureusement environ 5 mg de carbidopa dans 10 mL d'*eau R* pendant 1 min et ajoutez 0,3 mL de *solution de chlorure ferrique R2*. Il apparaît une coloration vert intense qui vire rapidement au brun-rouge.

E. Mettez en suspension environ 20 mg de carbidopa dans 5 mL d'*eau R* et ajoutez 5 mL de *solution cupri-tartrique R*. En chauffant, la coloration de la solution vire au brun foncé et un précipité rouge se forme.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 ou B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,25 g de carbidopa dans 25 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 22,5 à – 26,5 (substance desséchée).

Traitez dans un bain à ultrasons, jusqu'à dissolution complète, 0,250 g de carbidopa dans de la *solution de chlorure d'aluminium R* et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

Hydrazine. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,50 g de carbidopa dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 2,0 mL avec le même acide.

Solution à examiner (b). Dans 2 fioles coniques à bouchon rodé, introduisez séparément 25 g de *résine échangeuse d'anions fortement basique R*. Ajoutez dans chaque fiole 150 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et agitez de temps en temps pendant 30 min. Décantez le liquide des 2 fioles et répétez l'opération avec 150 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Dans 2 éprouvettes graduées de 100 mL, d'un diamètre intérieur de 3,5-4,5 cm, transvasez séparément, aussi complètement que possible, la résine de la 1ère fiole conique à l'aide de 60 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* (éprouvette A) et celle de la 2nde fiole conique à l'aide de 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* (éprouvette B).

Dans chacune des 2 éprouvettes, insérez un tube d'arrivée de gaz, dont le diamètre intérieur à l'extrémité est de 2-3 mm et qui atteint presque le fond des éprouvettes. Faites passer un courant rapide d'*azote pour chromatographie R* dans le mélange de chaque récipient jusqu'à obtenir des suspensions homogènes. Après 30 min, sans interrompre l'arrivée du gaz, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner (a) dans l'éprouvette A. Après 1 min, interrompez l'arrivée du gaz dans l'éprouvette A et transvasez son contenu à travers un papier filtre humidifié dans l'éprouvette B. Après 1 min, interrompez l'arrivée de gaz dans l'éprouvette B et versez immédiatement son contenu à travers un papier filtre humidifié dans une fiole conique contenant un mélange récemment préparé de 1 mL d'une solution de *salicylaldéhyde R* à 200 g/L dans le *méthanol R* et de 20 mL de *solution tampon phosphate pH 5,5 R*. Agitez vigoureusement pendant 1 min et chauffez au bain-marie à 60 °C pendant 15 min. Le liquide devient limpide. Laissez refroidir, ajoutez 2,0 mL de *toluène R* et agitez vigoureusement pendant 2 min. Transvasez dans un tube à centrifugation et centrifugez. Recueillez la phase supérieure dans une ampoule à décantation de 100 mL et agitez vigoureusement avec 2 fois 20 mL d'une solution de *métabisulfite de sodium R* à 200 g/L, puis avec 2 fois 50 mL d'*eau R*. Laissez reposer et utilisez la phase supérieure.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *sulfate d'hydrazine R* dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 50 mL avec le même acide. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*.

Solution témoin (b). Préparez la solution simultanément et de la même manière que la solution à examiner (b) en remplaçant 1,0 mL de solution à examiner (a) par 1,0 mL de solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, méthanol R* (10:20 *V/V*).

Dépôt : 10 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (b).

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Limite :

– *hydrazine* : s'il apparaît une tache présentant une fluorescence jaune, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (20 ppm).

Méthyldopa et méthylcarbidopa. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de carbidopa dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 10,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *méthylcarbidopa SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M,* ajoutez 1 mg de *méthyldopa SCR* et complétez à 20,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *carbidopa SCR* et 5 mg de *méthyldopa SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 10,0 mL avec le même acide.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *méthanol R,* solution de *phosphate monopotassique R* à 14 g/L (2:98 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 282 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à la méthyldopa et à la carbidopa.

Limites :

– *méthyldopa et méthylcarbidopa* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de carbidopa satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 6,9 pour cent à 7,9 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de carbidopa.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de carbidopa.

DOSAGE

Dissolvez en chauffant légèrement 0,150 g de carbidopa dans 75 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en déterminant le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 22,62 mg de $C_{10}H_{14}N_2O_4$.

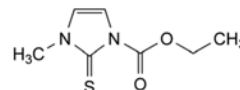
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0884

CARBIMAZOL

Carbimazolum



$C_7H_{10}N_2O_2S$ M_r 186,2
[22232-54-8]

DÉFINITION

3-Méthyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazole-1-carboxylate d'éthyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 122 °C à 125 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *carbimazol SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de carbimazol dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *carbimazol SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice* GF_{254} *pour CCM R.*

Phase mobile : *acétone R, chlorure de méthylène R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air pendant 30 min.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez 10 mg environ de carbimazol dans un mélange de 50 mL d'*eau R* et de 0,05 mL d'*acide chlorhydrique dilué R.* Ajoutez 1 mL de *solution d'iodobismuthate de potassium R.* Il se forme un précipité rouge.

ESSAI

Impureté A et autres substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 mg de carbimazol dans 10,0 mL d'un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R.* Utilisez cette solution dans les 5 min qui suivent sa préparation.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *thiamazol R* et 0,10 g de *carbimazol SCR* dans un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R,* et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R.*

Monographies C

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *thiamazol R* dans un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R,* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* (10:90 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du carbimazol.

Temps de rétention : carbimazol = environ 6 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté A et au carbimazol.

Limites :

- *impureté A* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- *toute autre impureté* : au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé dans un dessiccateur sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 24 h sur 1,000 g de carbimazol.

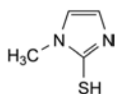
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de carbimazol.

DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg de carbimazol dans de l'*eau R* et complétez à 500,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution, ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum à 291 nm.

Calculez la teneur en $C_7H_{10}N_2O_2S$ en prenant 557 comme valeur de l'absorbance spécifique.

IMPURETÉS

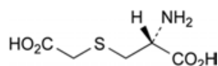


A. 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-thiol (thiamazol).

01/2008:0885
corrigé 6.0

CARBOCISTÉINE

Carbocisteinum



$C_5H_9NO_4S$ M_r 179,2
[638-23-3]

DÉFINITION

La carbocistéine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide (2*R*)-2-amino-3-[(carboxyméthyl)sulfanyl]propanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'alcool. La carbocistéine se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez la carbocistéine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *carbocistéine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez 0,1 g de carbocistéine dans 4,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Chauffez au bain-marie pendant 10 min. Refroidissez et ajoutez 1 mL d'une solution de *nitroprussiate de sodium R* à 25 g/L. Il se développe une coloration rouge foncé qui, en quelques minutes, vire au jaune en passant par le brun.

ESSAI

Solution S. Dispersez 5,00 g de carbocistéine dans 20 mL d'*eau R* et ajoutez goutte à goutte en agitant 2,5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. Ajustez à pH 6,3 avec l'*hydroxyde de sodium 1 M,* puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Agitez 0,2 g de carbocistéine avec 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Le pH de la suspension est de 2,8 à 3,0.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Déterminé avec la solution S et calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de – 32,5 à – 35,5.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de carbocistéine dans de l'*ammoniaque diluée R2* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *carbocistéine SCR* dans de l'*ammoniaque diluée R2* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *carbocistéine SCR* et 10 mg de *chlorhydrate d'arginine SCR* dans 5 mL d'*ammoniaque diluée R2* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Laissez sécher la plaque à l'air. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide acétique glacial R,* de 20 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b)

(0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches principales nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Dissolvez 33 mg de carbocistéine dans 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution, sans addition ultérieure d'acide nitrique, satisfait à l'essai limite des chlorures (0,15 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*). Dissolvez 0,5 g de carbocistéine dans 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 2,0 g de carbocistéine satisfont à l'essai limite D des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de carbocistéine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de carbocistéine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,3 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de carbocistéine dans 10 mL d'*acide formique anhydre R* en chauffant légèrement et en agitant jusqu'à dissolution complète. Ajoutez 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 17,92 mg de $C_5H_9NO_4S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

04/2009:1299

CARBOMÈRES

Carbomera

DÉFINITION

Polymères d'acide acrylique de masse moléculaire élevée, réticulés avec les éthers alcényliques de sucres ou de polyalcools.

Teneur : 56,0 pour cent à 68,0 pour cent de groupes carboxyle (-CO_2H) (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre hygroscopique, blanche ou sensiblement blanche et aérée.

Solubilité : gonfle au contact de l'eau et d'autres solvants polaires après dispersion et neutralisation avec une solution d'hydroxyde de sodium.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Bandes principales d'absorption : à 1710 ± 5 cm^{-1}, 1454 ± 5 cm^{-1}, 1414 ± 5 cm^{-1}, 1245 ± 5 cm^{-1}, 1172 ± 5 cm^{-1}, 1115 ± 5 cm^{-1} et 801 ± 5 cm^{-1}, la plus intense étant celle située à 1710 ± 5 cm^{-1}.

B. Ajustez une dispersion de carbomère à 10 g/L à environ pH 7,5 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M*. Il se forme un gel très visqueux.

C. Ajoutez, en maintenant sous agitation constante, 2 mL d'une solution de *chlorure de calcium R* à 100 g/L à 10 mL du gel obtenu dans l'identification B. Un précipité blanc se forme immédiatement.

D. Ajoutez 0,5 mL de *solution de bleu de thymol R* à 10 mL d'une dispersion de carbomère à 10 g/L. Il se développe une coloration orange. Ajoutez 0,5 mL de *solution de rouge de crésol R* à 10 mL d'une dispersion de carbomère à 10 g/L. Il se développe une coloration jaune.

ESSAI

Acide acrylique libre. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dispersez 0,125 g de carbomère dans une solution de *sulfate d'aluminium et de potassium R* à 25 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution. Chauffez la suspension à 50 °C pendant 20 min en agitant. Maintenez ensuite la suspension sous agitation, à température ambiante pendant 60 min. Centrifugez et utilisez la couche surnageante limpide comme solution à examiner.

Solution témoin. Dissolvez 62,5 mg d'*acide acrylique R* dans une solution de *sulfate d'aluminium et de potassium R* à 25 g/L et complétez à 100,0 mL avec la même solution. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec une solution de *sulfate d'aluminium et de potassium R* à 25 g/L.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,12 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 1,361 g/L, ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique dilué R*,
– *phase mobile B* : un mélange à volumes égaux d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 1,361 g/L et d'*acétonitrile pour chromatographie R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 8	100	0
8 - 9	100 → 0	0 → 100
9 - 20	0	100

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 20 μL.

Temps de rétention : acide acrylique = environ 6,0 min.

Limite :

– *acide acrylique* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,25 pour cent).

Benzène. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.24, Système A*).

Solution A. Dissolvez 0,100 g de *benzène R* dans du *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Pesez 50,0 mg de carbomère dans un flacon, puis ajoutez 5,0 mL d'*eau R* et 1,0 mL de *diméthylsulfoxyde R*.

Solution témoin. Pesez 50,0 mg de carbomère dans un flacon, puis ajoutez 4,0 mL d'*eau R*, 1,0 mL de *diméthylsulfoxyde R* et 1,0 mL de solution A.

Fermez les flacons à l'aide d'un bouchon étanche muni d'une membrane de caoutchouc revêtue de polytétrafluoroéthylène et fixée par une capsule d'aluminium sertie. Agitez de façon à obtenir une dispersion homogène.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

– *température d'équilibrage* : 80 °C,
– *temps d'équilibrage* : 60 min,
– *température de la ligne de transfert* : 90 °C.

Injection : 1 mL de la phase gazeuse de la solution à examiner et 1 mL de la phase gazeuse de la solution témoin. Répétez ces 2 injections à 2 reprises.

Conformité du système :

– *répétabilité* : écart-type relatif de la différence entre les surfaces de pics respectivement obtenues avec la solution à examiner et la solution témoin au maximum de 15 pour cent après 3 injections successives des 2 solutions.

Limite :

– *benzène* : la surface moyenne du pic dû au benzène dans les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner n'est pas supérieure à 0,5 fois la surface moyenne du pic dû au benzène dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin (2 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de carbomère satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin en utilisant 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sous vide à 80 °C pendant 60 min sur 1,000 g de carbomère.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de carbomère.

DOSAGE

Ajoutez lentement 50 mL d'*eau R* à 0,120 g de carbomère en agitant et en chauffant à 60 °C pendant 15 min. Arrêtez le chauffage, ajoutez 150 mL d'*eau R* en agitant pendant 30 min. Ajoutez 2 g de *chlorure de potassium R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,2 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,2 M* correspond à 9,0 mg de groupes carboxyle (-CO_2H).

CONSERVATION

En récipient étanche.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour les carbomères utilisés comme viscosifiants et gélifiants.

Viscosité apparente (*2.2.10*) : la viscosité apparente nominale est généralement de 300 mPa·s à 115 000 mPa·s. Pour les carbomères dont la viscosité apparente nominale est de 20 000 mPa·s ou plus, la viscosité apparente est généralement de 70,0 pour cent à 130,0 pour cent de la valeur nominale ; pour les carbomères dont la viscosité apparente nominale est inférieure à 20 000 mPa·s, la viscosité apparente est généralement de 50,0 pour cent à 150,0 pour cent de la valeur nominale.

Séchez le carbomère sous vide à 80 °C pendant 1 h. Dans un vase à précipiter de 1000 mL, versez 500 mL d'*eau R*, puis ajoutez avec précaution, sur une durée de 45-90 s et à vitesse constante, 2,50 g de carbomère préalablement séché tout en maintenant sous agitation constante à 1000 ± 50 tr/min. Positionnez l'axe de l'agitateur dans un angle de 60° par rapport à l'une des parois du vase. Veillez à obtenir une solution uniforme en évitant la formation d'agglomérats de poudre. Maintenez la même agitation pendant 15 min. Retirez l'agitateur et placez le vase à précipiter contenant la dispersion dans un bain-marie à 25 ± 1 °C pendant 30 min. Insérez l'agitateur à une profondeur suffisante pour éviter une entrée d'air dans la dispersion puis, tout en maintenant l'agitation à 300 ± 25 tr/min, titrez par une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 180 g/L, ajoutée sous la surface du mélange, jusqu'à pH 7,3-7,8. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*), en utilisant un système d'électrodes de verre-calomel. Le volume total de solution d'*hydroxyde de sodium R* à 180 g/L utilisé est d'environ 6,2 mL. Attendez 2-3 min avant de déterminer le pH final. Si le pH final dépasse 7,8, éliminez la préparation et préparez-en une autre en utilisant une plus faible quantité d'hydroxyde de sodium pour le titrage. Déposez à nouveau la préparation neutralisée dans le bain-marie à 25 °C pendant 1 h, puis déterminez immédiatement la viscosité afin d'éviter de légères modifications qui se produisent 75 min après la neutralisation. Déterminez la viscosité à l'aide d'un viscosimètre rotatif équipé d'une broche dont la vitesse de rotation est de 20 tr/min. Veillez à ce que la broche soit appropriée à l'intervalle de viscosité apparente attendue.

Groupes carboxyle : voir Dosage.

01/2008:0375

CARBONE (DIOXYDE DE)

Carbonei dioxidum

CO_2 M_r 44,01

[124-38-9]

DÉFINITION

Teneur : au minimum 99,5 pour cent *V/V* de CO_2 en phase gazeuse.

Cette monographie s'applique au dioxyde de carbone pour usage médicinal.

CARACTÈRES

Aspect : gaz incolore.

Solubilité : à la température de 20 °C et sous une pression de 101 kPa, 1 volume de dioxyde de carbone se dissout dans environ 1 volume d'eau.

PRODUCTION

Examinez la phase gazeuse.

Si l'essai est effectué sur une bouteille, maintenez la bouteille contenant le gaz à examiner à température ambiante pendant au moins 6 h. Dans tous les essais, maintenez-la en position verticale, le pointeau dirigé vers le haut.

Monoxyde de carbone. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Gaz à examiner. La substance à examiner.

Gaz témoin. Un mélange contenant 5 ppm *V/V* de *monoxyde de carbone R* dans de l'*azote R1*.

Colonne :

– *matériau* : acier inoxydable,
– *dimensions* : l = 2 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : un tamis moléculaire pour chromatographie approprié (0,5 nm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 60 mL/min.

Température :

– *colonne* : 50 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 130 °C.

Détection : ionisation de flamme avec méthaniseur.

Injection : injecteur à boucle.

Ajustez les volumes à injecter et les conditions opératoires de façon que la hauteur du pic dû au monoxyde de carbone dans le chromatogramme obtenu avec le gaz témoin représente au moins 35 pour cent de l'échelle totale de l'enregistreur.

Limite :

– *monoxyde de carbone* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec le gaz témoin (5 ppm *V/V*).

Monoxyde d'azote et dioxyde d'azote : au maximum 2 ppm *V/V* au total, déterminé à l'aide d'un analyseur à chimiluminescence (*2.5.26*).

Gaz à examiner. La substance à examiner.

Gaz témoin (a). Dioxyde de carbone R1.

Gaz témoin (b). Un mélange contenant 2 ppm *V/V* de *monoxyde d'azote R* dans du *dioxyde de carbone R1* ou de l'*azote R1*.

Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en monoxyde d'azote et dioxyde d'azote dans le gaz à examiner.

Si le dioxyde de carbone est remplacé par de l'azote dans le gaz témoin (b), multipliez le résultat obtenu par le facteur correcteur d'atténuation afin de corriger le phénomène d'atténuation de la réponse de l'analyseur dû à l'effet de matrice du dioxyde de carbone.

Le facteur correcteur d'atténuation est déterminé en faisant passer dans l'analyseur un mélange de référence connu constitué de monoxyde d'azote dans du dioxyde de carbone et en comparant la teneur effective (connue) avec la teneur indiquée par l'analyseur étalonné avec le mélange NO/N_2.

$$\text{Facteur correcteur d'atténuation} = \frac{\text{teneur effective en monoxyde d'azote}}{\text{teneur indiquée en monoxyde d'azote}}$$

Soufre total : au maximum 1 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un analyseur à fluorescence ultraviolette après oxydation des produits soufrés par chauffage à 1000 °C (figure 0375.-1).

L'appareil comporte :

– un système de génération du rayonnement ultraviolet d'une longueur d'onde de 210 nm, comprenant une lampe ultraviolette, un collimateur et un filtre sélectif ; le faisceau lumineux est interrompu périodiquement par un obturateur tournant à grande vitesse,
– une chambre de réaction dans laquelle circule le gaz à examiner préalablement filtré,
– un système de détection du rayonnement émis à la longueur d'onde de 350 nm, constitué par un filtre sélectif, un tube photomultiplicateur et un amplificateur.

Gaz à examiner. La substance à examiner.

Gaz témoin (a). Dioxyde de carbone R1.

Gaz témoin (b). Un mélange contenant 0,5 ppm *V/V* à 2 ppm *V/V* de *sulfure d'hydrogène R1* dans du *dioxyde de carbone R1*.

Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Faites passer le gaz à examiner dans un four de quartz chauffé à 1000 °C. Faites circuler dans le four de l'*oxygène R* à un débit égal au 1/10 du débit du gaz à examiner. Mesurez la teneur en dioxyde de soufre dans le mélange gazeux sortant du four.

Eau : au maximum 67 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un hygromètre électrolytique (*2.5.28*).

Dosage. Analyseur infrarouge (*2.5.24*).

Gaz à examiner. Filtrez le dioxyde de carbone pour éviter les phénomènes optiques parasites.

Gaz témoin (a). Dioxyde de carbone R1.

Gaz témoin (b). Un mélange contenant 95,0 pour cent *V/V* de *dioxyde de carbone R1* et 5,0 pour cent *V/V* d'*azote R1*.

Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en dioxyde de carbone dans le gaz à examiner.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence du dioxyde de carbone de la Ph. Eur.*

B. Placez un copeau de bois incandescent dans une atmosphère de dioxyde de carbone. Il s'éteint.

C. Faites passer un courant de dioxyde de carbone dans de la *solution d'hydroxyde de baryum R*. Il se forme un précipité blanc, soluble avec effervescence dans l'*acide acétique dilué R*.

ESSAI

Examinez la phase gazeuse.

Si l'essai est effectué sur une bouteille, maintenez la bouteille contenant le gaz à examiner à température ambiante pendant au moins 6 h. Dans tous les essais, maintenez-la en position verticale, le pointeau dirigé vers le haut.

Monoxyde de carbone : au maximum 5 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de monoxyde de carbone (*2.1.6*).

Sulfure d'hydrogène : au maximum 1 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de sulfure d'hydrogène (*2.1.6*).

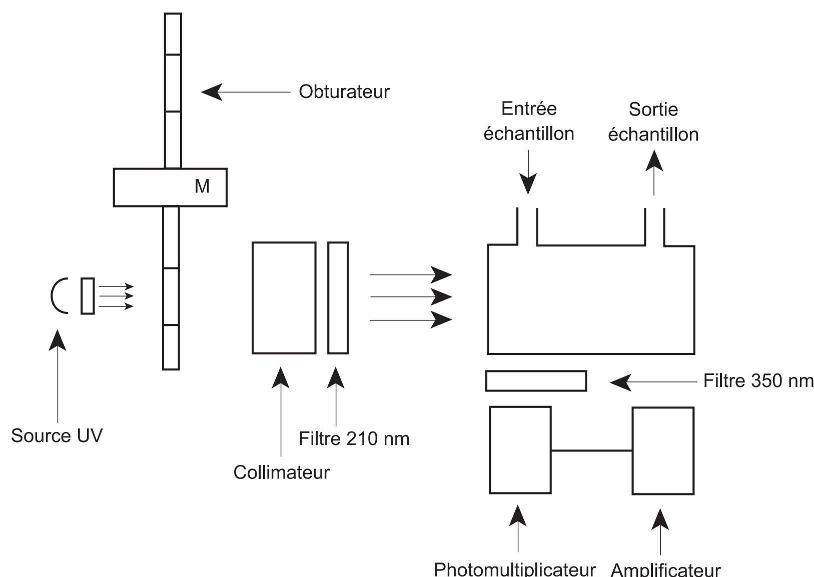


Figure 0375.-1.– *Analyseur à fluorescence UV*

Monographies C

Monoxyde d'azote et dioxyde d'azote : au maximum 2 ppm *V/V* au total, déterminé à l'aide du tube détecteur de monoxyde d'azote et de dioxyde d'azote (*2.1.6*).

Dioxyde de soufre : au maximum 2 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de dioxyde de soufre (*2.1.6*).

Vapeur d'eau : au maximum 67 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de vapeur d'eau (*2.1.6*).

CONSERVATION

Liquéfié sous pression, en récipients appropriés conformes aux prescriptions légales.

IMPURETÉS

A. NO : monoxyde d'azote,

B. NO_2 : dioxyde d'azote,

C. CO : monoxyde de carbone,

D. soufre total,

E. H_2O : eau.

01/2011:2408

CARBONE (MONOXYDE DE)

Carbonei monoxidum

CO M_r 28,00
[630-08-0]

DÉFINITION

Gaz obtenu par oxydation catalytique d'hydrocarbures.

Teneur : au minimum 99,5 pour cent *V/V* de CO.

Cette monographie s'applique au monoxyde de carbone pour usage médicinal.

CARACTÈRES

Aspect : gaz incolore, inflammable.

Solubilité : à 20 °C et sous une pression de 101 kPa, 2,266 volumes de monoxyde de carbone se dissolvent dans 100 volumes d'eau.

IDENTIFICATION

Effectuez, au choix, les identifications A ou B.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence du monoxyde de carbone de la Ph. Eur.*

B. Le monoxyde de carbone satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Dioxyde de carbone. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Gaz à examiner. La substance à examiner.

Gaz témoin. Un mélange contenant 300 ppm *V/V* de *dioxyde de carbone R1* dans du *monoxyde de carbone R*.

Colonne :
- *matériau* : acier inoxydable,
- *dimensions* : *l* = 2 m, Ø = 2 mm,
- *phase stationnaire* : un polymère poreux à base de divinylbenzène approprié (149-177 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Température :
- *colonne* : 50 °C,
- *détecteur* : 220 °C.

Détection : conductivité thermique.

Injection : 1 mL.

Enregistrement : 3 min.

Rétention relative par rapport au monoxyde de carbone (temps de rétention = environ 0,4 min) : dioxyde de carbone = environ 3,5.

Limite :
- *dioxyde de carbone* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec le gaz témoin (300 ppm *V/V*).

Méthane. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Gaz à examiner. La substance à examiner.

Gaz témoin. Un mélange contenant 100 ppm *V/V* de *méthane R* dans du *monoxyde de carbone R*.

Colonne :
- *matériau* : acier inoxydable,
- *dimensions* : *l* = 2 m, Ø = 4 mm,
- *phase stationnaire* : *éthylvinylbenzène-divinylbenzène (copolymère) R* (177-250 µm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 10 mL/min.

Température :
- *colonne* : 95 °C,
- *détecteur* : 240 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 mL.

Enregistrement : 3 min.

Temps de rétention : méthane = environ 1,8 min.

Limite :
- *méthane* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec le gaz témoin (100 ppm *V/V*).

Hydrogène. Chromatographie en phase gazeuse.

Gaz à examiner. La substance à examiner.

Gaz témoin. Un mélange contenant 300 ppm *V/V* d'*hydrogène pour chromatographie R* dans du *monoxyde de carbone R*.

Colonne :
- *matériau* : acier inoxydable,
- *dimensions* : *l* = 2 m, Ø = 2 mm,
- *phase stationnaire* : tamis moléculaire pour chromatographie (149-177 µm) de diamètre nominal des pores de 0,5 nm.

Gaz vecteur : *argon pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Température :
- *colonne* : 100 °C,
- *détecteur* : 160 °C.

Détection : conductivité thermique.

Injection : 1 mL.

Enregistrement : 4 min.

Rétention relative par rapport au monoxyde de carbone (temps de rétention = environ 2,3 min) : hydrogène = environ 0,4.

Limite :
- *hydrogène* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec le gaz témoin (300 ppm *V/V*).

Tétracarbonyle de nickel et pentacarbonyle de fer : non décelables, avec un tube détecteur possédant une limite de détection de 0,1 ppm *V/V* (*2.1.6*).

Eau : au maximum 10 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un hygromètre électrolytique (*2.5.28*).

DOSAGE

Analyseur infrarouge (*2.5.25*).

Gaz à examiner. La substance à examiner, préalablement filtrée afin d'éviter des phénomènes optiques parasites.

Gaz témoin (a). *Monoxyde de carbone R*.

Gaz témoin (b). Un mélange contenant 95,0 pour cent *V/V* de *monoxyde de carbone R* et 5,0 pour cent *V/V* d'*azote R1*.

Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en monoxyde de carbone du gaz à examiner.

CONSERVATION

Sous pression, en récipients appropriés aux prescriptions légales.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F.*

A. CO_2 : dioxyde de carbone,

B. CH_3 : méthane,

C. H_2 : hydrogène,

D. $Ni(CO)_4$: tétracarbonyle de nickel,

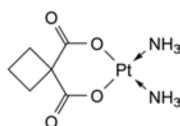
E. $Fe(CO)_5$: pentacarbonyle de fer,

F. H_2O : eau.

07/2009:1081
corrigé 7.0

CARBOPLATINE

Carboplatinum



$C_6H_{12}N_2O_4Pt$ M_r 371,3
[41575-94-4]

DÉFINITION

(*SP*-4-2)-Diammine[cyclobutan-1,1-dicarboxylato(2-)-*O,O′*]-platine.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, incolore.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 200 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du carboplatine de la Ph. Eur.*

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,25 g de carboplatine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Impureté B et acidité : au maximum 0,5 pour cent, calculé en impureté B.

A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,7 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de carboplatine dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*, puis complétez à 20,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice aminopropylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *eau R, acétonitrile R* (13:87 *V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du carboplatine.

Rétention relative par rapport à la carboplatine (temps de rétention = environ 7 min) : impureté A = environ 0,3.

Conformité du système : solution à examiner :

– *nombre de plateau théoriques* : au minimum 5000 ; si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile de la phase mobile ;
– *coefficient de distribution massique* : au minimum 4,0 ; si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile de la phase mobile ;
– *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 ; si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile de la phase mobile.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,25 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Dissolvez, en chauffant légèrement si nécessaire, 0,5 g de carboplatine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Filtrez si nécessaire. Prélevez 10 mL de solution et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. Préparez le témoin avec 5 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R*.

Ammonium (*2.4.1, Procédé B*) : au maximum 100 ppm, déterminé sur 0,20 g de carboplatine.

Préparez le témoin avec 0,2 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Argent : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.57*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g de carboplatine dans une solution d'*acide nitrique R* à 1 pour cent *V/V* et complétez à 50,0 mL avec la même solution.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 5 ppm d'argent (Ag) R*, en la diluant avec une solution d'*acide nitrique R* à 1 pour cent *V/V*.

Longueur d'onde : 328,1 nm.

Baryum soluble : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.57*).

Solution à examiner. Utilisez la solution décrite dans l'essai de l'argent.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 50 ppm de baryum (Ba) R*, en la diluant avec une solution d'*acide nitrique R* à 1 pour cent *V/V*.

Longueur d'onde : 455,4 nm.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de carboplatine.

DOSAGE

Utilisez le résidu obtenu dans l'essai de perte à la dessiccation. Calcinez, à masse constante à 800 ± 50 °C, 0,200 g du résidu.

1 mg de résidu correspond à 1,903 mg de $C_6H_{12}N_2O_4Pt$.

Monographies
C

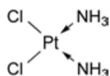
Monographies C

CONSERVATION

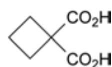
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. *cis*-diamminedichloroplatine(II) (cisplatine),

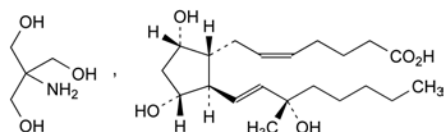


B. acide cyclobutane-1,1-dicarboxylique.

01/2008:1712

CARBOPROST TROMÉTAMOL

Carboprostum trometamolum



$C_{25}H_{47}NO_8$ M_r 489,7
[58551-69-2]

DÉFINITION

(5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-Dihydroxy-2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroxy-3-méthyloct-1-ényl]cyclopentyl]hept-5-énoate ((15*S*)-15-méthyl-PGF$_2$) de 2-amino-2-(hydroxyméthyl)propane-1,3-diol.

Teneur : 94,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence du carboprost trométamol de la Ph. Eur.*

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 18 à + 24 (substance anhydre).

Dissolvez 0,100 g de carboprost trométamol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 15,0 mg de carboprost trométamol dans un mélange de 23 volumes d'*acétonitrile R* et de 77 volumes d'*eau pour chromatographie R* puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 15,0 mg de *carboprost trométamol SCR* (contenant l'impureté A) dans un mélange de 23 volumes d'*acétonitrile R* et de 77 volumes d'*eau pour chromatographie R* puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Mélangez 1,0 mL de solution témoin (a) et 0,15 mL de *(15R)-15-méthylprostaglandine $F_{2\alpha}$ R* (impureté B) puis complétez à 100,0 mL avec un mélange de 23 volumes d'*acétonitrile R* et de 77 volumes d'*eau pour chromatographie R*.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec un mélange de 23 volumes d'*acétonitrile R* et de 77 volumes d'*eau pour chromatographie R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec un mélange de 23 volumes d'*acétonitrile R* et de 77 volumes d'*eau pour chromatographie R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R1* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 8-10 nm et un taux de carbone de 12-19 pour cent.

Phase mobile : mélangez 23 volumes d'*acétonitrile R1* et 77 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 2,44 g/L dans de l'*eau pour chromatographie R* préalablement ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 200 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,3 fois le temps de rétention du carboprost.

Rétention relative par rapport au carboprost (temps de rétention = environ 80 min) : impureté B = environ 0,85 ; impureté A = environ 0,9.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et le chromatogramme fourni avec le *carboprost trométamol SCR* pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,4 entre les pics dus à l'impureté B et au carboprost dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– *rapport pic/vallée* : au minimum 3,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limites :

– *impureté A* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (3,0 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (4,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 50 mg de carboprost trométamol.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : mélangez 27 volumes d'*acétonitrile R1* et 73 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 2,44 g/L dans de l'*eau pour chromatographie R* préalablement ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Enregistrement : 1,2 fois le temps de rétention du carboprost.

Temps de rétention : carboprost = environ 29 min.

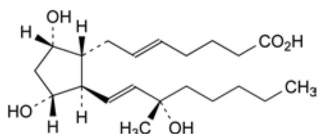
Calculez la teneur pour cent en $C_{25}H_{47}NO_8$ en utilisant la teneur déclarée du *carboprost trométamol SCR*.

CONSERVATION

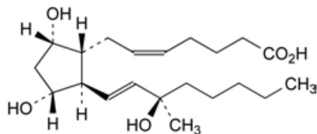
A une température inférieure à – 15 °C.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. acide (5*E*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(1*E*,3*S*)-3-hydroxy-3-méthyloct-1-ényl]cyclopentyl]hept-5-énoïque,



B. acide (5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(1*E*,3*R*)-3-hydroxy-3-méthyloct-1-ényl]cyclopentyl]hept-5-énoïque.

01/2008:0983

CARBOXYMÉTHYLAMIDON SODIQUE (TYPE A)

Carboxymethylamylum natricum A

DÉFINITION

Sel sodique d'un amidon de pomme de terre réticulé partiellement *O*-carboxyméthylé.

Teneur : 2,8 pour cent à 4,2 pour cent de Na (A_r 22,99) (substance lavée avec de l'éthanol à 80 pour cent *V/V* et desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, fluide, blanche ou sensiblement blanche, très hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. La substance à examiner donne avec l'eau une suspension translucide.

Examinée au microscope, la substance à examiner apparaît composée de grains irréguliers, soit ovoïdes ou piriformes (30-100 µm), soit ronds (10-35 µm). On observe occasionnellement des grains composés formés de 2-4 éléments. Les grains comportent un hile excentré et des stries concentriques très apparentes ; entre nicols croisés, les grains présentent distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur le hile. A la surface des grains apparaissent de petits cristaux. Au contact de l'eau, les grains gonflent de façon très notable.

IDENTIFICATION

A. pH (voir Essai).

B. Préparez à froid, en agitant, un mélange de 4,0 g de substance à examiner et de 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Le mélange présente l'aspect d'un gel. Ajoutez 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et agitez. Il se forme une suspension qui sédimente après repos.

C. A une solution acidifiée, ajoutez de la *solution d'iodure de potassium iodée R1*. La solution devient bleue ou violette.

D. La solution S2 (voir Essai) donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S1. Centrifugez la suspension obtenue dans l'identification B à 2500 *g* pendant 10 min. Recueillez avec précaution le surnageant.

Solution S2. Dans un creuset de silice ou de platine, introduisez 2,5 g de substance à examiner et ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 500 g/L. Chauffez au bain-marie, puis prudemment à feu nu, en élevant progressivement la température, puis incinérez dans un four à moufle à 600 ± 25 °C. Continuez l'incinération jusqu'à disparition de toutes les particules noires. Laissez refroidir, ajoutez quelques gouttes d'*acide sulfurique dilué R*, puis chauffez et incinérez comme précédemment. Laissez refroidir, ajoutez quelques gouttes de *solution de carbonate d'ammonium R*, évaporez à siccité et incinérez avec précaution. Laissez refroidir, puis dissolvez le résidu dans 50 mL d'*eau R*.

Aspect de la solution S1. La solution S1 est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 7,5.

Dispersez 1,0 g de substance à examiner dans 30 mL d'*eau R*.

Glycolate de sodium : au maximum 2,0 pour cent. *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière*.

Solution à examiner. Dans un vase à précipiter, introduisez 0,20 g de substance à examiner. Ajoutez 5 mL d'*acide acétique R*, puis 5 mL d'*eau R*. Agitez jusqu'à dissolution complète (environ 10 min). Ajoutez 50 mL d'*acétone R* et 1 g de *chlorure de sodium R*. Filtrez sur un filtre à filtration rapide imprégné d'*acétone R*. Lavez le filtre et le vase à précipiter avec de l'*acétone R*. Réunissez le filtrat et les produits de lavage et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétone R*. Laissez reposer pendant 24 h sans agiter. Utilisez le surnageant limpide.

Solution témoin. Dissolvez dans de l'*eau R*, 0,310 g d'*acide glycolique R*, préalablement desséché sous vide sur du *pentoxyde de diphosphore R* à température ambiante pendant 1 nuit et complétez à 500,0 mL avec de l'*eau R*. A 5,0 mL de cette solution, ajoutez 5 mL d'*acide acétique R*, puis laissez reposer pendant environ 30 min. Ajoutez 50 mL d'*acétone R* et 1 g de *chlorure de sodium R*. Filtrez sur un papier filtre à filtration rapide imprégné d'*acétone R*. Lavez le filtre et le vase à précipiter avec de l'*acétone R*. Réunissez le filtrat et les produits de lavage et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétone R*. Laissez reposer pendant 24 h sans agiter. Utilisez le surnageant limpide.

Chauffez 2,0 mL de solution à examiner au bain-marie pendant 20 min. Refroidissez à température ambiante et ajoutez 20,0 mL de *solution de 2,7-dihydroxynaphtalène R*. Agitez. Chauffez au bain-marie pendant 20 min, puis refroidissez sous l'eau courante et transvasez quantitativement dans une fiole jaugée. Complétez à 25,0 mL avec de l'*acide sulfurique R* en maintenant la fiole sous l'eau courante. Dans les 10 min, mesurez l'absorbance (*2.2.25*) à 540 nm, en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation. L'absorbance de la solution préparée avec la solution à examiner n'est pas supérieure à celle d'une solution préparée simultanément et de la même manière avec 2,0 mL de solution témoin.

Chlorure de sodium : au maximum 7,0 pour cent.

Dans un vase à précipiter, introduisez 0,500 g de substance à examiner et mettez en suspension dans 100 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*acide nitrique R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant une électrode d'argent.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 5,844 mg de NaCl.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm, déterminé sur 10 mL de solution S2.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de substance à examiner satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 130 °C pendant 1,5 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Contamination microbienne. La substance à examiner satisfait à l'essai d'*Escherichia coli* et des salmonelles (*2.6.13*).

DOSAGE

Agitez 1,000 g de substance à examiner avec 20 mL d'*éthanol à 80 pour cent V/V R* pendant 10 min et filtrez. Répétez l'opération jusqu'à extraction complète du chlorure et vérifiez l'absence de chlorure avec la *solution de nitrate d'argent R2*.

Séchez le résidu à 105 °C jusqu'à masse constante. A 0,700 g du résidu séché, ajoutez 80 mL d'*acide acétique glacial R* et chauffez à reflux pendant 2 h. Refroidissez la solution à température ambiante. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 2,299 mg de Na.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:0984

CARBOXYMÉTHYLAMIDON SODIQUE (TYPE B)

Carboxymethylamylum natricum B

DÉFINITION

Sel sodique d'un amidon de pomme de terre réticulé partiellement *O*-carboxyméthylé.

Teneur : 2,0 pour cent à 3,4 pour cent de Na (A_r 22,99) (substance lavée avec de l'éthanol à 80 pour cent *V/V* et desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, fluide, blanche ou sensiblement blanche, très hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. La substance à examiner donne avec l'eau une suspension translucide.

Examinée au microscope, la substance à examiner apparaît composée de grains irréguliers, soit ovoïdes ou piriformes (30-100 µm), soit ronds (10-35 µm). On observe occasionnellement des grains composés formés de 2-4 éléments. Les grains comportent un hile excentré et des stries concentriques très apparentes ; entre nicols croisés, les grains présentent distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur le hile. A la surface des grains apparaissent de petits cristaux. Au contact de l'eau, les grains gonflent de façon très notable.

IDENTIFICATION

A. pH (voir Essai).

B. Préparez à froid, en agitant, un mélange de 4,0 g de substance à examiner et de 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Le mélange présente l'aspect d'un gel. Ajoutez 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et agitez. Il se forme une suspension qui sédimente après repos.

C. A une solution acidifiée, ajoutez de la *solution d'iodure de potassium iodée R1*. La solution devient bleue ou violette.

D. La solution S2 (voir Essai) donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S1. Centrifugez la suspension obtenue dans l'identification B à environ 2500 *g* pendant 10 min. Recueillez avec précaution le surnageant.

Solution S2. Dans un creuset de silice ou de platine, introduisez 2,5 g de substance à examiner et ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 500 g/L. Chauffez au bain-marie, puis prudemment à feu nu, en élevant progressivement la température, puis incinérez dans un four à moufle à 600 ± 25 °C. Continuez l'incinération jusqu'à disparition de toutes les particules noires. Laissez refroidir, ajoutez quelques gouttes d'*acide sulfurique dilué R*, puis chauffez et incinérez comme précédemment. Laissez refroidir, ajoutez quelques gouttes de *solution de carbonate d'ammonium R*, évaporez à siccité et incinérez avec précaution. Laissez refroidir, puis dissolvez le résidu dans 50 mL d'*eau R*.

Aspect de la solution S1. La solution S1 est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 5,0.

Dispersez 1,0 g de substance à examiner dans 30 mL d'*eau R*.

Glycolate de sodium : au maximum 2,0 pour cent. *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière*.

Solution à examiner. Dans un vase à précipiter, introduisez 0,20 g de substance à examiner. Ajoutez 5 mL d'*acide acétique R*, puis 5 mL d'*eau R*. Agitez jusqu'à dissolution complète (environ 10 min). Ajoutez 50 mL d'*acétone R* et 1 g de *chlorure de sodium R*. Filtrez sur un filtre à filtration rapide imprégné d'*acétone R*. Lavez le filtre et le vase à précipiter avec de l'*acétone R*. Réunissez le filtrat et les produits de lavage et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétone R*. Laissez reposer pendant 24 h sans agiter. Utilisez le surnageant limpide.

Solution témoin. Dissolvez dans de l'*eau R*, 0,310 g d'*acide glycolique R*, préalablement desséché sous vide sur du *pentoxyde de diphosphore R* à température ambiante pendant 1 nuit et complétez à 500,0 mL avec de l'*eau R*. A 5,0 mL de cette solution, ajoutez 5 mL d'*acide acétique R*, puis laissez reposer pendant environ 30 min. Ajoutez 50 mL d'*acétone R* et 1 g de *chlorure de sodium R*. Filtrez sur un papier filtre à filtration rapide imprégné d'*acétone R*. Lavez le filtre et le vase à précipiter avec de l'*acétone R*. Réunissez le filtrat et les produits de lavage et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétone R*. Laissez reposer pendant 24 h sans agiter. Utilisez le surnageant limpide.

Chauffez 2,0 mL de solution à examiner au bain-marie pendant 20 min. Refroidissez à température ambiante et ajoutez 20,0 mL de *solution de 2,7-dihydroxynaphtalène R*. Agitez. Chauffez au bain-marie pendant 20 min, puis refroidissez sous l'eau courante et transvasez quantitativement dans une fiole jaugée. Complétez à 25,0 mL avec de l'*acide sulfurique R* en maintenant la fiole sous l'eau courante. Dans les 10 min, mesurez l'absorbance (*2.2.25*) à 540 nm, en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation. L'absorbance de la solution préparée avec la solution à examiner n'est pas supérieure à celle d'une solution préparée simultanément et de la même manière avec 2,0 mL de solution témoin.

Chlorure de sodium : au maximum 7,0 pour cent.

Dans un vase à précipiter, introduisez 0,500 g de substance à examiner et mettez en suspension dans 100 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*acide nitrique R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant une électrode d'argent.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 5,844 mg de NaCl.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm, determiné sur 10 mL de solution S2.

Métaux lourds (*2.4.8*). : au maximum 20 ppm.

1,0 g de substance à examiner satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 10,0 pour cent déterminé à l'étuve à 130 °C pendant 1,5 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Contamination microbienne. La substance à examiner satisfait à l'essai d'*Escherichia coli* et des salmonelles (*2.6.13*).

DOSAGE

Agitez 1,000 g de substance à examiner avec 20 mL d'*éthanol à 80 pour cent V/V R* pendant 10 min et filtrez. Répétez l'extraction jusqu'à extraction complète du chlorure et vérifiez l'absence de chlorure avec la *solution de nitrate d'argent R2*. Séchez le résidu à 105 °C jusqu'à masse constante. A 0,700 g du résidu séché, ajoutez 80 mL d'*acide acétique glacial R* et chauffez à reflux pendant 2 h. Refroidissez la solution à température ambiante. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 2,299 mg de Na.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:1566
corrigé 6.0

CARBOXYMÉTHYLAMIDON SODIQUE (TYPE C)

Carboxymethylamylum natricum C

DÉFINITION

Sel sodique d'un amidon partiellement *O*-carboxyméthylé, réticulé par déshydratation physique.

Teneur : 2,8 pour cent à 5,0 pour cent de Na (A_r 22,99) (substance lavée avec de l'éthanol à 80 pour cent *V/V* et desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, fluide, blanche ou sensiblement blanche, très hygroscopique.

Examen au microscope : le carboxyméthylamidon sodique (type C) apparaît composé de grains irréguliers, soit ovoïdes ou piriformes (30-100 µm), soit ronds (10-35 µm). On observe occasionnellement des grains composés formés de 2-4 éléments. Les grains comportent un hile excentré et des stries concentriques très apparentes ; entre nicols croisés, les grains présentent distinctement le phénomène de la croix noire centrée sur le hile. A la surface des grains apparaissent de petits cristaux. Au contact de l'eau, les grains gonflent de façon très notable.

Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. Le carboxyméthylamidon sodique (type C) donne avec l'eau un produit semblable à un gel translucide.

IDENTIFICATION

A. pH (voir Essai).

B. Préparez à froid, en agitant, un mélange de 4,0 g de substance à examiner et de 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Le mélange présente l'aspect d'un gel. Ajoutez 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et agitez. Le gel reste stable (à la différence des types A et B). Le gel sert aux essais de l'aspect du gel et du pH.

C. A 5 mL de gel obtenu dans l'identification B, ajoutez 0,05 mL de *solution d'iode R1*. Il se développe une coloration bleu foncé.

D. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dans un creuset de silice ou de platine, introduisez 2,5 g de substance à examiner et ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 500 g/L. Chauffez au bain-marie, puis prudemment à feu nu, en élevant progressivement la température, puis calcinez dans un four à moufle à 600 ± 25 °C. Continuez l'incinération jusqu'à disparition de toutes les particules noires. Laissez refroidir, ajoutez quelques gouttes d'*acide sulfurique R*, puis chauffez et calcinez comme décrit précédemment. Laissez refroidir, ajoutez quelques gouttes de *solution de carbonate d'ammonium R*, évaporez à siccité et incinérez avec précaution. Laissez refroidir, puis dissolvez le résidu dans 50 mL d'*eau R*.

Aspect du gel. Le gel obtenu dans l'identification B est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 7,5 pour le gel obtenu dans l'identification B.

Glycolate de sodium : au maximum 2,0 pour cent. *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dans un vase à précipiter, introduisez 0,20 g de substance à examiner. Ajoutez 5 mL d'*acide acétique R* et 5 mL d'*eau R*. Agitez jusqu'à dissolution complète (environ 10 min). Ajoutez 50 mL d'*acétone R* et 1 g de *chlorure de sodium R*. Filtrez sur un filtre à filtration rapide imprégné d'*acétone R*. Lavez le filtre et le vase à précipiter avec de l'*acétone R*. Réunissez le filtrat et les produits de lavage et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétone R*. Laissez reposer pendant 24 h sans agiter. Utilisez le surnageant limpide.

Solution témoin. Dissolvez dans de l'*eau R* 0,310 g d'*acide glycolique R* préalablement séché sous vide sur du *pentoxyde de diphosphore R* et complétez à 500,0 mL avec de l'*eau R*. A 5,0 mL de cette solution, ajoutez 5 mL d'*acide acétique R* et laissez reposer pendant environ 30 min. Ajoutez 50 mL d'*acétone R* et 1 g de *chlorure de sodium R*, puis complétez à 100,0 mL avec de l'*acétone R*.

Chauffez 2,0 mL de solution à examiner au bain-marie pendant 20 min. Refroidissez à température ambiante et ajoutez 20,0 mL de *solution de 2,7-dihydroxynaphtalène R*. Agitez. Chauffez au bain-marie pendant 20 min, puis refroidissez sous l'eau courante et transvasez quantitativement dans une fiole jaugée. Complétez à 25,0 mL avec de l'*acide sulfurique R* en maintenant la fiole sous l'eau courante. Dans les 10 min, mesurez l'absorbance (*2.2.25*) à 540 nm, en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation. L'absorbance de la solution préparée avec la solution à examiner n'est pas supérieure à celle d'une solution préparée simultanément et de la même manière avec 2,0 mL de solution témoin.

Chlorure de sodium : au maximum 1 pour cent.

Agitez 1,00 g de substance à examiner avec 20 mL d'*éthanol à 80 pour cent V/V R* pendant 10 min, puis filtrez. Répétez 4 fois cette opération. Séchez le résidu à masse constante à 100 °C et conservez-le pour le dosage. Combinez les filtrats. Evaporez à siccité, reprenez le résidu avec de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. A 10,0 mL de solution, ajoutez 30 mL d'*eau R* et 5 mL d'*acide nitrique dilué R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*), en utilisant une électrode d'argent.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 5,844 mg de NaCl.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm, déterminé avec la solution S.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de substance à examiner satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 7,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Contamination microbienne. La substance à examiner satisfait à l'essai d'*Escherichia coli* et des salmonelles (*2.6.13*).

DOSAGE

A 0,500 g du résidu obtenu dans l'essai du chlorure de sodium, séché et broyé, ajoutez 80 mL d'*acide acétique anhydre R* et chauffez à reflux pendant 2 h. Refroidissez la solution à température ambiante. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*, en déterminant le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 2,299 mg de Na.

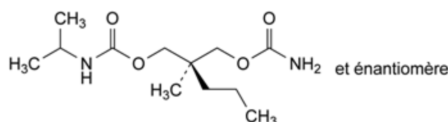
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:1689

CARISOPRODOL

Carisoprodolum



$C_{12}H_{24}N_2O_4$ M_r 260,3
[78-44-4]

DÉFINITION

(1-Méthyléthyl)carbamate de (2*RS*)-2-[(carbamoyloxy)méthyl]-2-méthylpentyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 92 °C à 95 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *carisoprodol SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

D. Dissolvez 0,2 g de carisoprodol dans 15 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 28 g/L dans l'*alcool R* et chauffez à reflux pendant 15 min. Ajoutez 0,5 mL d'*acide acétique glacial R* et 1 mL d'une solution de *nitrate de cobalt R* à 50 g/L dans l'*éthanol R*. Il se développe une coloration bleu intense.

ESSAI

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 2,5 g de carisoprodol dans de l'*alcool R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g de carisoprodol dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de *méprobamate SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 50 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Prélevez 5 mL de solution témoin (b) et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 20 mg de *carisoprodol SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (e). Dissolvez 10 mg d'*impureté A de carisoprodol SCR* dans 5 mL de solution témoin (d) et complétez à 50 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R* .

Phase mobile : *acétone R, chlorure de méthylène R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air pendant 15 min.

Détection : pulvérisez une solution préparée de la façon suivante : dissolvez 5 g d'*acide phosphomolybdique R* dans un mélange de 50 mL d'*acide acétique glacial R* et de 10 mL d'*acide sulfurique R*, puis complétez à 100 mL avec de l'*acide acétique glacial R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 30 min.

Conformité du système :
– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 1 tache nettement visible,
– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) présente 2 taches nettement séparées.

Limites : dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) :
– *impureté D* : s'il apparaît une tache due à l'impureté D, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale et une tache due à l'impureté D, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de carisoprodol satisfont à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 3 h sur 1,000 g de carisoprodol.

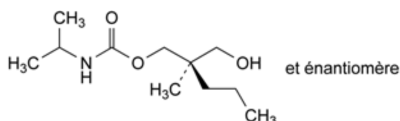
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de carisoprodol.

DOSAGE

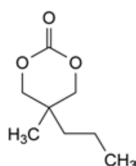
Dissolvez 0,100 g de carisoprodol dans 15 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 25 pour cent *V/V* et portez à ébullition en chauffant à reflux pendant 3 h. Refroidissez, puis dissolvez en ajoutant avec précaution 30 mL d'*eau R*, refroidissez à nouveau et placez dans un appareil à distiller par entraînement à la vapeur. Ajoutez 40 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et distillez immédiatement en faisant passer de la vapeur à travers le mélange. Recueillez le distillat dans 40 mL d'une solution d'*acide borique R* à 40 g/L jusqu'à ce que le volume total de la partie réceptrice de l'appareil atteigne environ 200 mL. Ajoutez 0,25 mL d'*indicateur mixte au rouge de méthyle R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M* jusqu'à virage du vert au violet. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 13,02 mg de $C_{12}H_{24}N_2O_4$.

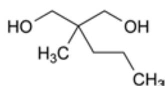
IMPURETÉS



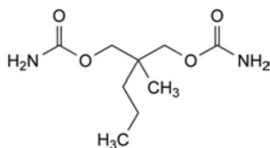
A. (1-méthyléthyl)carbamate de (2*RS*)-2-(hydroxyméthyl)-2-méthylpentyle,



B. 5-méthyl-5-propyl-1,3-dioxan-2-one,



C. 2-méthyl-2-propylpropane-1,3-diol,



D. dicarbamate de 2-méthyl-2-propylpropane-1,3-diyle (méprobamate).

04/2010:2360
corrigé 7.0

CARMELLOSE

Carmellosum

DÉFINITION

Ether polycarboxyméthylique de la cellulose.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre. La carmellose gonfle dans l'eau en formant une suspension et devient visqueuse en présence d'hydroxyde de sodium 1 M.

IDENTIFICATION

A. pH (*2.2.3*) : 3,5 à 5,0.
   Mettez en suspension 1,0 g de carmellose dans 100 mL d'*eau R*.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *carmellose SCR*.

ESSAI

Chlorures : au maximum 0,36 pour cent.

Agitez 0,8 g de carmellose avec 50 mL d'*eau R,* dissolvez dans 10 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Chauffez au bain-marie un mélange de 10 mL d'*acide nitrique dilué R* et de 20 mL de cette solution, jusqu'à apparition d'un précipité floconneux. Refroidissez, centrifugez et recueillez le surnageant. Lavez le précipité avec 3 fois 10 mL d'*eau R,* en centrifugeant à chaque fois. Réunissez le surnageant et les eaux de lavage, puis complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 25 mL de cette solution, ajoutez 6 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R* (solution à examiner). Préparez la solution témoin avec 0,40 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Ajoutez à la solution à examiner et à la solution témoin 1 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 5 min. S'il apparaît une opalescence dans la solution à examiner, elle n'est pas plus prononcée que dans la solution témoin.

Sulfates : au maximum 0,72 pour cent.

Agitez 0,40 g de carmellose avec 25 mL d'*eau R,* dissolvez dans 5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* puis ajoutez 20 mL d'*eau R*. Chauffez cette solution au bain-marie avec 2,5 mL d'*acide chlorhydrique R,* jusqu'à apparition d'un précipité floconneux. Refroidissez, centrifugez et recueillez le surnageant. Lavez le précipité avec 3 fois 10 mL d'*eau R,* en centrifugeant à chaque fois. Réunissez le surnageant et les eaux de lavage, puis complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Filtrez et jetez les 5 premiers millilitres de filtrat. Prélevez 25 mL du filtrat, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R* (solution à examiner). Préparez la solution témoin avec 1,5 mL d'*acide sulfurique 0,005 M*. Ajoutez à la solution à examiner et à la solution témoin 2 mL d'une solution de *chlorure de baryum R* à 120 g/L. Mélangez et laissez reposer pendant 10 min. Le trouble blanc qui apparaît dans la solution à examiner n'est pas plus dense que dans la solution témoin.

Métaux lourds : au maximum 20 ppm.

Placez 1,0 g de carmellose dans un creuset de quartz ou de porcelaine. Couvrez et carbonisez par calcination lente. Refroidissez, puis ajoutez 2 mL d'*acide nitrique R* et 5 gouttes d'*acide sulfurique R*. Chauffez avec précaution jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de vapeurs blanches, puis calcinez à 500-600 °C. Refroidissez, ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique R* et évaporez à siccité au bain-marie. Humectez le résidu avec 3 gouttes d'*acide chlorhydrique R,* ajoutez 10 mL d'*eau R* chaude et chauffez pendant 2 min. Ajoutez 1 goutte de *solution de phénolphtaléine R1* puis, goutte à goutte, de l'*ammoniaque diluée R1* jusqu'à apparition d'une coloration rouge pâle. Ajoutez 2 mL d'*acide acétique dilué R,* filtrez si nécessaire et lavez avec 10 mL d'*eau R*. Transférez le filtrat et l'eau de lavage dans un tube à essai, puis complétez à 50 mL avec de l'*eau R* (solution à examiner). Préparez la solution témoin comme suit : mélangez 2 mL d'*acide nitrique R,* 5 gouttes d'*acide sulfurique R* et 2 mL d'*acide chlorhydrique R*. Evaporez au bain-marie, puis poursuivez l'évaporation à siccité sur bain de sable. Humectez le résidu avec 3 gouttes d'*acide chlorhydrique R*. Poursuivez ensuite comme indiqué pour la solution à examiner, puis ajoutez 2,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Ajoutez à la solution à examiner et à la solution témoin, 0,1 mL de *solution de sulfure de sodium R1* et laisser reposer pendant 5 min. La solution à examiner n'est pas plus colorée que la solution témoin.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 8,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de carmellose.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de carmellose.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0886
corrigé 6.0

CARMELLOSE CALCIQUE

Carmellosum calcicum

[9050-04-8]

DÉFINITION

Sel calcique d'une cellulose partiellement *O*-carboxyméthylée.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune, hygroscopique après dessiccation.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'alcool et dans le toluène. La carmellose calcique gonfle dans l'eau en donnant une suspension.

IDENTIFICATION

A. Agitez énergiquement 0,1 g de carmellose calcique avec 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et laissez reposer pendant 10 min (solution A). Prélevez 1 mL de solution A et complétez à 5 mL avec de l'*eau R*. A 0,05 mL de cette solution, ajoutez 0,5 mL d'une solution de *sel sodique d'acide chromotropique R* à 0,5 g/L dans une solution d'*acide sulfurique R* à 75 pour cent *m/m* et chauffez au bain-marie pendant 10 min. Il se développe une coloration violet-rouge.

B. Agitez 5 mL de solution A obtenue au cours de l'identification A avec 10 mL d'*acétone R*. Il se forme un précipité blanc floconneux.

C. Agitez 5 mL de solution A obtenue au cours de l'identification A avec 1 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Il se forme un précipité brun floconneux.

D. Calcinez 1 g de carmellose calcique. Dissolvez le résidu dans un mélange de 5 mL d'*acide acétique R* et de 10 mL d'*eau R* ; filtrez si nécessaire. Faites bouillir le filtrat pendant quelques minutes, refroidissez et neutralisez par l'*ammoniaque diluée R1*. La solution donne la réaction (a) du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Agitez 1,0 g de carmellose calcique avec 50 mL d'*eau distillée R*, ajoutez 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R*.

Alcalinité. Mélangez soigneusement 1,0 g de carmellose calcique avec 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et ajoutez 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Il ne se développe pas de coloration rouge.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,36 pour cent.

Chauffez au bain-marie 28 mL de solution S avec 10 mL d'*acide nitrique dilué R* jusqu'à obtention d'un précipité floconneux. Refroidissez, centrifugez et recueillez le surnageant. Lavez le précipité avec 3 fois 10 mL d'*eau R*, en centrifugeant à chaque fois. Réunissez le surnageant et les eaux de lavage, puis complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 25 mL de solution, ajoutez 6 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10 mL de cette solution et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 1 pour cent.

Chauffez au bain-marie 20 mL de solution S et 1 mL d'*acide chlorhydrique R* jusqu'à obtention d'un précipité floconneux. Refroidissez, centrifugez et recueillez le surnageant. Lavez le précipité avec 3 fois 10 mL d'*eau distillée R*, en centrifugeant à chaque fois. Réunissez le surnageant et les eaux de lavage, puis complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R*. Prélevez 25 mL de solution, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de carmellose calcique satisfait à l'essai limite D. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de carmellose calcique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : 10,0 pour cent à 20,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de carmellose calcique dans un creuset de platine.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0472
corrigé 6.0

CARMELLOSE SODIQUE

Carmellosum natricum

[9004-32-4]

DÉFINITION

La carmellose sodique (carboxyméthylcellulose sodique) est le sel sodique d'une cellulose partiellement *O*-carboxyméthylée. Elle contient au minimum 6,5 pour cent et au maximum 10,8 pour cent de sodium (Na), calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre granuleuse blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique après dessiccation, pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'éthanol et dans le toluène. La carmellose sodique est facilement dispersée dans l'eau en donnant des solutions colloïdales.

IDENTIFICATION

A. A 10 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL de *solution de sulfate de cuivre R*. Il se forme un précipité bleu d'aspect cotonneux.

B. Chauffez 5 mL de solution S à ébullition pendant quelques minutes. Il ne se forme pas de précipité.

C. La solution obtenue à partir des cendres sulfuriques dans l'essai des métaux lourds donne les réactions du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. A 90 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* chauffée à 40-50 °C, ajoutez en saupoudrant et sous vive agitation une quantité de carmellose sodique correspondant à 1,0 g de substance desséchée. Continuez à agiter jusqu'à obtention d'une solution colloïdale. Refroidissez, puis complétez à 100 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 6,0 à 8,0.

Viscosité apparente. Dans 50 mL d'*eau R* chauffée à 90 °C, introduisez en agitant une quantité de carmellose sodique correspondant à 2,00 g de substance desséchée. Dans le cas d'un produit à basse viscosité, utilisez, si nécessaire, une quantité de carmellose sodique qui permet d'obtenir la concentration indiquée sur l'étiquette. Laissez refroidir, puis complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Continuez à agiter jusqu'à dissolution complète. A l'aide d'un viscosimètre rotatif, déterminez la viscosité (*2.2.10*) à 20 °C à une vitesse de cisaillement de 10 s^{-1}. S'il est impossible d'obtenir exactement une vitesse de cisaillement de 10 s^{-1}, utilisez une vitesse immédiatement supérieure et une vitesse immédiatement inférieure, puis interpolez. La viscosité apparente n'est pas inférieure à 75 pour cent ni supérieure à 140 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Glycolate de sodium. Dans un vase à précipiter, introduisez une prise d'essai de carmellose sodique correspondant à 0,500 g de substance desséchée. Ajoutez 5 mL d'*acide acétique R*, puis 5 mL d'*eau R*. Agitez jusqu'à dissolution complète (30 min environ). Ajoutez 80 mL d'*acétone R* et 2 g de *chlorure de sodium R*. Sur un filtre à filtration rapide humecté d'*acétone R*, filtrez dans une fiole jaugée. Lavez le vase à précipité et le filtre à l'*acétone R* et complétez le filtrat à 100,0 mL avec le même solvant. Laissez reposer pendant 24 h sans agiter. Utilisez le liquide limpide surnageant pour préparer la solution à examiner.

Dans une fiole jaugée, introduisez 0,310 g d'*acide glycolique R* desséché au préalable sous vide sur du *pentoxyde de diphosphore R*. Dissolvez la substance dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Transvasez 5,0 mL de cette solution dans une fiole jaugée, ajoutez 5 mL d'*acide acétique R*, puis laissez reposer pendant 30 min environ. Ajoutez 80 mL d'*acétone R* et 2 g de *chlorure de sodium R*, puis complétez à 100,0 mL avec de l'*acétone R*. Utilisez cette solution pour préparer la solution témoin.

Dans 2 fioles jaugées de 25 mL, introduisez respectivement 2,0 mL de chaque solution. Chauffez au bain-marie pour éliminer l'acétone. Refroidissez à température ambiante et ajoutez dans chaque fiole 5,0 mL de *solution de 2,7-dihydroxynaphtalène R*. Agitez, puis ajoutez encore 15,0 mL de *solution de 2,7-dihydroxynaphtalène R*. Obturez les fioles à l'aide d'une feuille d'aluminium et chauffez au

bain-marie pendant 20 min. Refroidissez sous l'eau courante et complétez à 25,0 mL avec de l'*acide sulfurique R*. Dans les 10 min qui suivent, transvasez respectivement 10,0 mL de chaque solution dans un tube à essai à fond plat. Examinez dans l'axe des tubes. La solution à examiner n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin (0,4 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*). Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (0,25 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). Au résidu des cendres sulfuriques, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R*, puis évaporez au bain-marie. Reprenez le résidu par 20 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de carmellose sodique, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 10,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de carmellose sodique avec un mélange à volumes égaux d'*acide sulfurique R* et d'*eau R* et calculé par rapport à la substance desséchée, le taux des cendres sulfuriques est de 20,0 pour cent à 33,3 pour cent. Ces limites correspondent à une teneur en sodium (Na) de 6,5 pour cent à 10,8 pour cent.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la viscosité apparente en millipascals-secondes, pour une solution de carmellose sodique à 20 g/L. Dans le cas d'un produit à basse viscosité, l'étiquette indique la concentration de la solution à examiner et la viscosité apparente en millipascals-secondes.

01/2008:1186
corrigé 7.0

CARMELLOSE SODIQUE FAIBLEMENT SUBSTITUÉE

Carmellosum natricum substitutum humile

[9050-32-4]

DÉFINITION

Carboxyméthylcellulose sodique faiblement substituée. Sel sodique d'une cellulose partiellement *O*-carboxyméthylée.

Teneur : 2,0 pour cent à 4,5 pour cent de sodium (Na) (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche ou fibres courtes.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le toluène. La carboxyméthylcellulose sodique faiblement substituée gonfle dans l'eau en formant un gel.

IDENTIFICATION

A. Agitez 1 g de substance à examiner avec 100 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 100 g/L. Il se forme une suspension.

B. Agitez 1 g de substance à examiner avec 50 mL d'*eau R*. Transvasez 1 mL du mélange dans un tube à essai, ajoutez 1 mL d'*eau R* et 0,05 mL d'une solution récemment préparée d'*α-naphtol R* à 40 g/L dans du *méthanol R*. Inclinez le tube à essai et ajoutez avec précaution 2 mL d'*acide sulfurique R* en le faisant couler le long de la paroi pour qu'il forme une couche inférieure. Il se développe une coloration pourpre-rouge à l'interface des 2 couches.

C. Cendres sulfuriques (*2.4.14*) (voir Essai).

D. La solution préparée pour l'essai des métaux lourds donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

Monographies C

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 8,5.

Agitez 1 g de substance à examiner avec 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 5 min. Centrifugez.

Chlorure de sodium et glycolate de sodium : au maximum 0,5 pour cent (substance desséchée) pour la somme des teneurs pour cent.

Chlorure de sodium. Introduisez 5,00 g de substance à examiner dans une fiole conique de 250 mL, ajoutez 50 mL d'*eau R* et 5 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et chauffez au bain-marie pendant 20 min, en agitant de temps à autre pour assurer une complète hydratation. Refroidissez, ajoutez 100 mL d'*eau R* et 10 mL d'*acide nitrique R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,05 M* en déterminant le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*), en utilisant comme électrode indicatrice une électrode à l'argent et comme électrode de référence une électrode à double jonction contenant une solution de *nitrate de potassium R* à 100 g/L comme électrolyte externe et une solution de remplissage standard comme électrolyte interne.

1 mL de *nitrate d'argent 0,05 M* correspond à 2,922 mg de NaCl.

Glycolate de sodium. Dans un vase à précipiter, introduisez une prise d'essai de substance à examiner correspondant à 0,500 g de substance desséchée. Ajoutez 5 mL d'*acide acétique glacial R*, puis 5 mL d'*eau R* et agitez pour assurer une complète hydratation (environ 30 min). Ajoutez 80 mL d'*acétone R* et 2 g de *chlorure de sodium R*. Agitez pendant quelques minutes pour assurer une complète précipitation de la carboxyméthylcellulose. Sur un filtre à filtration rapide humecté d'*acétone R*, filtrez dans une fiole jaugée. Lavez le vase à précipiter et le filtre à l'*acétone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Laissez reposer pendant 24 h sans agiter. Utilisez le liquide limpide surnageant comme solution à examiner.

Préparez les solutions de référence comme suit : dans une fiole jaugée de 100 mL, introduisez 0,100 g d'*acide glycolique R*, desséché au préalable sous vide sur du *pentoxyde de diphosphore R*. Dissolvez la substance dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez respectivement 0,5 mL, 1,0 mL, 1,5 mL et 2,0 mL de la solution et transvasez dans des fioles jaugées séparément, complétez chacune d'elles à 5,0 mL avec de l'*eau R*, puis ajoutez 5 mL d'*acide acétique glacial R*, complétez à 100,0 mL avec de l'*acétone R* et mélangez.

Transvasez séparément 2,0 mL de solution à examiner et 2,0 mL de chaque solution de référence dans des fioles jaugées de 25 mL. Chauffez les fioles ouvertes dans un bain-marie pour éliminer l'acétone. Laissez refroidir et ajoutez dans chaque fiole 5,0 mL de *solution de 2,7-dihydroxynaphtalène R*, mélangez et ajoutez encore 15,0 mL de *solution de 2,7-dihydroxynaphtalène R* et mélangez à nouveau. Obturez les fioles à l'aide d'une feuille d'aluminium et chauffez dans un bain-marie pendant 20 min. Refroidissez et complétez à 25,0 mL avec de l'*acide sulfurique R*.

Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de chaque solution à 540 nm en utilisant comme liquide de compensation 2,0 mL d'une solution contenant 5 pour cent *V/V* d'*acide acétique glacial R* et 5 pour cent *V/V* d'*eau R* dans de l'*acétone R*. Préparez une courbe d'étalonnage en utilisant les absorbances obtenues à partir des solutions de référence. A partir de la courbe d'étalonnage et de l'absorbance de la solution à examiner, déterminez la masse *a* en milligrammes, de l'acide glycolique dans la substance à examiner et calculez la teneur en glycolate de sodium à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{10 \times 1,29 \times a}{(100 - b)\, m}$$

1,29 = facteur de conversion de l'acide glycolique en glycolate de sodium,

b = perte à la dessiccation exprimée en pour cent,

m = masse de la substance à examiner, en grammes.

Substances hydrosolubles : au maximum 70,0 pour cent.

Dispersez 5,00 g de substance à examiner dans 400,0 mL d'*eau R* et agitez 1 min toutes les 10 min pendant les 30 min qui suivent. Laissez reposer pendant 1 h et centrifugez si nécessaire. Versez 100,0 mL du liquide surnageant sur papier pour filtration rapide et recueillez le filtrat dans un entonnoir pour filtration sous vide, faites le vide et recueillez 75,0 mL de filtrat. Evaporez à siccité et desséchez le résidu à 100-105 °C pendant 4 h.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Au résidu obtenu dans l'essai des cendres sulfuriques, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R*, puis évaporez au bain-marie. Reprenez le résidu par 20 mL d'*eau R* (cette solution est utilisée pour l'identification D). 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : 6,5 pour cent à 13,5 pour cent (substance desséchée), correspondant à une teneur en sodium (Na) de 2,0 pour cent à 4,5 pour cent.

Utilisez 1,0 g de substance à examiner avec un mélange à volumes égaux d'*acide sulfurique R* et d'*eau R*.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substances satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

La caractéristique suivante peut être pertinente pour la carmellose sodique faiblement substituée utilisée comme désagrégeant.

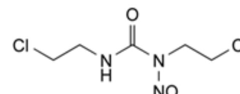
Volume de sédimentation : 15,0 mL à 35,0 mL.

Dans une éprouvette graduée de 100 mL, ajoutez à 20 mL de *2-propanol R* 5,0 g de substance à examiner en agitant vigoureusement. Complétez à 30 mL avec du *2-propanol R*, ensuite à 50 mL avec de l'*eau R* et agitez vigoureusement. Pendant 15 min répétez l'agitation 3 fois et laissez reposer pendant 4 h. Déterminez le volume de la masse en sédimentation.

01/2008:1187

CARMUSTINE

Carmustinum



$C_5H_9Cl_2N_3O_2$ M_r 214,1

[154-93-8]

DÉFINITION

La carmustine contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de 1,3-bis(2-chloroéthyl)-1-nitrosourée, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre granulée, jaunâtre, très peu soluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans l'éthanol.

La carmustine fond en se décomposant vers 31 °C.

IDENTIFICATION

Examinez la carmustine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le *spectre de référence de la carmustine de la Ph. Eur.* Examinez la substance fondue sous forme de pellicule mince.

ESSAI

1,3-bis(2-chloroéthyl)urée (impureté A). Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié.

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de carmustine dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'*impureté A de carmustine SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*. A 5 mL de solution, ajoutez 5 mL de solution témoin (a).

Déposez séparément sur la plaque 2 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 10 volumes de *méthanol R* et de 90 volumes de *chlorure de méthylène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *diéthylamine R*. Chauffez la plaque à 125 °C pendant 10 min. Laissez refroidir et pulvérisez de la *solution de nitrate d'argent R2*. Exposez la plaque à la lumière ultraviolette à 365 nm jusqu'à apparition de taches brunes à noires. S'il apparaît une tache correspondant à l'impureté A de la carmustine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 0,50 g de carmustine, la teneur en eau n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

DOSAGE

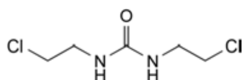
Dissolvez 0,100 g de carmustine dans 30 mL d'*éthanol R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 3,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum à 230 nm.

Calculez la teneur en $C_5H_9Cl_2N_3O_2$ en prenant 270 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

IMPURETÉS



A. 1,3-bis(2-chloroéthyl)urée.

01/2008:0597

CARNAUBA (CIRE DE)

Cera carnauba

DÉFINITION

Cire purifiée obtenue à partir des feuilles de *Copernicia cerifera* Mart.

CARACTÈRES

Aspect : poudres, paillettes ou masses solides, jaunes à jaune clair.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble à chaud dans l'acétate d'éthyle et dans le xylène, pratiquement insoluble dans l'alcool.

Densité : environ 0,97.

IDENTIFICATION

Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez en chauffant 0,10 g de cire de carnauba dans 5 mL de *chloroforme R*. Utilisez la solution encore chaude.

Solution témoin. Dissolvez 5 mg de *menthol R*, 5 µL d'*acétate de menthyle R* et 5 mg de *thymol R* dans 10 mL de *toluène R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acétate d'éthyle R, chloroforme R* (2:98 *V/V*).

Dépôt : 30 µL de solution à examiner et 10 µL de solution témoin, en bandes de 20 mm sur 3 mm.

Développement : sur la moitié de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution récemment préparée d'*acide phosphomolybdique R* à 200 g/L dans de l'*alcool R* (environ 10 mL pour une plaque de 20 cm). Chauffez à 100-105 °C pendant 10-15 min.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin présente dans sa partie inférieure une bande bleu foncé (menthol), au-dessus de celle-ci une bande rougeâtre (thymol) et dans sa partie supérieure une bande bleu foncé (acétate de menthyle). Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente une bande bleu intense (triacontanol = alcool mélissique) qui se situe entre les bandes du thymol et du menthol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin. D'autres bandes bleues sont visibles dans la partie supérieure du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ; elles sont situées entre les bandes dues à l'acétate de menthyle et au thymol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Au-dessus de celles-ci, d'autres bandes sont visibles dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ; la bande de R_F le plus élevé est très intense. Des bandes faibles sont visibles au-dessous de la bande due au triacontanol et le point de dépôt est coloré en bleu.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée qu'une solution de *dichromate de potassium R* à 50 mg/L (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez en chauffant 0,10 g de cire de carnauba dans du *chloroforme R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Point de fusion (*2.2.15*) : 80 °C à 88 °C.

Introduisez la cire de carnauba, préalablement fondue avec précaution au bain-marie, dans les tubes capillaires. Laissez reposer au réfrigérateur pendant 24 h ou à 0 °C pendant 2 h.

Indice d'acide : 2 à 7.

Dans une fiole conique de 250 mL, placez 2,000 g (*m* g) de cire de carnauba, ajoutez 40 mL de *xylène R* et quelques billes de verre, puis chauffez à reflux tout en agitant, jusqu'à dissolution complète. Ajoutez 20 mL d'*alcool R* et 1 mL de *solution de bleu de bromothymol R3*. Titrez la solution chaude par l'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* jusqu'à coloration verte persistant pendant au moins 10 s (n_1 mL). Effectuez un essai à blanc (n_2 mL). Calculez l'indice d'acide à l'aide de l'expression :

$$\frac{28,05\,(n_1 - n_2)}{m}$$

Indice de saponification : 78 à 95.

Dans une fiole conique de 250 mL, introduisez 2,000 g (*m* g) de cire de carnauba, ajoutez 40 mL de *xylène R* et quelques billes de verre, puis chauffez à reflux, tout en agitant, jusqu'à dissolution complète. Ajoutez 20 mL d'*alcool R* et 20,0 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M*, puis chauffez à reflux pendant 3 h. Ajoutez 1 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et titrez immédiatement la solution chaude par l'*acide chlorhydrique 0,5 M* jusqu'à disparition de la coloration rouge. Répétez le chauffage et le titrage jusqu'à ce que la coloration ne réapparaisse plus (n_3 mL). Effectuez un essai à blanc (n_4 mL). Calculez l'indice de saponification à l'aide de l'expression :

$$\frac{28,05\,(n_4 - n_3)}{m}$$

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,25 pour cent, déterminé sur 2,0 g de cire de carnauba.

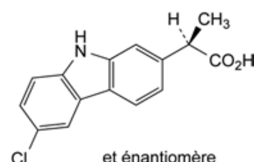
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

07/2008:2201
corrigé 7.0

CARPROFÈNE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Carprofenum ad usum veterinarium



$C_{15}H_{12}ClNO_2$ M_r 273,7
[53716-49-7]

DÉFINITION

Acide (2*RS*)-2-(6-chloro-9*H*-carbazol-2-yl)propanoïque.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, soluble dans le méthanol, peu soluble dans le 2-propanol.

La substance à examiner présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *carprofène SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*acétone R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_3 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *carprofène pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté C) dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé à groupement polaire intercalé, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 1,36 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R* et 70 volumes de *méthanol R2*.

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du carprofène.

Temps de rétention : carprofène = environ 10 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté C et au carprofène.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,20 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

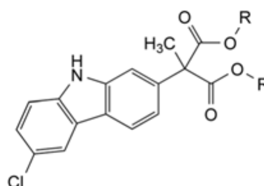
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 27,37 mg de $C_{15}H_{12}ClNO_2$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

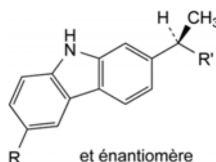
IMPURETÉS

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C, D, E, F, G, H.*



A. R = H : acide 2-(6-chloro-9*H*-carbazol-2-yl)-2-méthylpropanedioïque,

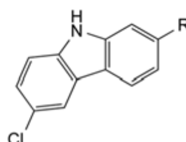
F. R = C_2H_5 : 2-(6-chloro-9*H*-carbazol-2-yl)-2-méthylpropane-dioate de diéthyle,



B. R = H, R′ = CO_2H : acide (2*RS*)-2-(9*H*-carbazol-2-yl)propanoïque,

C. R = Cl, R′ = OH : (1*RS*)-1-(6-chloro-9*H*-carbazol-2-yl)éthanol,

G. R = Cl, R′ = CO-O-C_2H_5 : (2*RS*)-2-(6-chloro-9*H*-carbazol-2-yl)propanoate d'éthyle,



D. R = CO-CH_3 : 1-(6-chloro-9*H*-carbazol-2-yl)éthanone,

E. R = H : 3-chloro-9*H*-carbazole,

H. R = C_2H_5 : 6-chloro-2-éthyl-9*H*-carbazole.

01/2011:2138

CARRAGHÉNANES

Carrageenanum

DÉFINITION

Les carraghénanes sont des polysaccharides obtenus à partir de différentes Rhodophycées par extraction à l'eau bouillante ou à l'aide de solutions aqueuses alcalines. Les carraghénanes sont séparés par précipitation dans l'alcool ou dans le chlorure de

potassium, par expression du gel, par le procédé des cylindres ou par congélation. L'alcool utilisé lors de l'obtention et de la purification est généralement du 2-propanol. Ils sont principalement constitués de sels de potassium, sodium, calcium ou magnésium d'esters sulfuriques de copolymères de D-galactose et de 3,6-anhydro-D-galactose. Leurs proportions varient selon l'origine biologique du polymère.

Les copolymères les plus souvent rencontrés sont désignés par les termes carraghénane κ, ι et λ.

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaunâtre, brunâtre, ou blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau en donnant une solution visqueuse ou colloïdale, insoluble dans les solvants organiques.

IDENTIFICATION

A. Préparez une dispersion à 20 g/L et chauffez au bain marie à 80 °C (Solution A). Laissez refroidir ; la solution devient plus visqueuse en refroidissant ; il se peut qu'un gel se forme.

   A 10 mL de solution A encore chaude, ajoutez 4 gouttes d'une solution à 100 g/L de *chlorure de potassium R*, mélangez et laissez refroidir. La formation d'un gel « cassant » indique que le carraghénane est principalement de type κ ; la formation d'un gel « élastique » indique que le carraghénane est principalement de type ι ; si la solution ne donne pas un gel, le carraghénane est principalement de type λ.

B. Mélangez 1 volume de solution A avec environ 4 volumes d'*eau R* et ajoutez 2-3 gouttes d'une solution de *bleu de méthylène R* à 0,5 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R*. Un précipité bleu se forme.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Préparation : préparez une solution de carraghénanes à 2 g/L et étalez des films (d'une épaisseur de 5 μm une fois sec) sur une surface appropriée qui ne colle pas.

   Les carraghénanes présentent des bandes d'absorption larges et intenses caractéristiques de tous les polysaccharides, dans la région 1000-1100 cm^{-1}. Les carraghénanes qui donnent un gel présentent un maximum d'absorption à 1065 cm^{-1} et ceux qui n'en donnent pas à 1020 cm^{-1}. D'autres bandes d'absorption caractéristiques et leurs intensités relatives par rapport à l'absorbance à 1050 cm^{-1} sont indiquées dans le tableau 2138.-1.

Tableau 2138.-1. – *Bandes d'absorption caractéristiques pour l'identification des carraghénanes par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge*

Nombre d'onde (cm^{-1})	Structure moléculaire	Absorbance relative par rapport à l'absorbance à 1050 cm^{-1}		
		κ	ι	λ
1220 - 1260	Sulfate d'ester	0,7 - 1,2	1,2 - 1,6	1,4 - 2,0
928 - 933	3,6-anhydro-D-galactose	0,3 - 0,6	0,2 - 0,4	≤ 0,2
840 - 850	Galactose-4-sulfate	0,3 - 0,5	0,2 - 0,4	-
825 - 830	Galactose-2-sulfate	-	-	0,2 - 0,4
810 - 820	Galactose-6-sulfate	-	-	0,1 - 0,3
800 - 805	3,6-anhydro-D-galactose-2-sulfate	≤ 0,2	0,2 - 0,4	-

ESSAI

Viscosité apparente (*2.2.10*) : au minimum 5 mPa·s. Chauffez une dispersion de la substance à examiner à 15 g/L (substance desséchée) à 80 °C pendant au moins 15 min jusqu'à dissolution. Compensez l'éventuelle perte d'eau par évaporation, laissez refroidir jusqu'à 75 °C et effectuez l'essai à cette température.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g de carraghénanes dans 30 mL d'*eau R* et agitez pendant 2 min. Laisser reposer, séparez la phase aqueuse. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 12,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de carraghénanes.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 40,0 pour cent.

Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique (*2.8.1*) : au maximum 2,0 pour cent.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type de carraghénane.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour les carraghénanes utilisés comme agent viscosifiant.

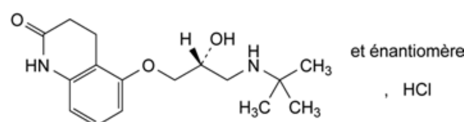
Formation d'un gel : voir Identification A.

Viscosité apparente : voir Essai.

01/2008:1972
corrigé 6.0

CARTÉOLOL (CHLORHYDRATE DE)

Carteololi hydrochloridum



$C_{16}H_{25}N_2O_3Cl$ M_r 328,8
[51781-21-6]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 5-[(2*RS*)-3-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydroquinoléin-2(1*H*)-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : cristaux ou poudre cristalline, blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Comparaison : spectre de référence du chlorhydrate de cartéolol de la Ph. Eur.

B. Le chlorhydrate de cartéolol donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

Monographies C

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de cartéolol dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 6,0.

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de cartéolol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de cartéolol dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *cartéolol pour conformité du système SCR* dans la phase mobile et complétez à 5 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 1 volume de *méthanol R2,* 20 volumes d'*acétonitrile R* et 79 volumes d'une solution d'*hexanesulfonate de sodium R* à 2,82 g/L.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 252 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *cartéolol pour conformité du système SCR* pour identifier le pic dû à l'impureté H.

Conformité du système :

– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) est semblable au chromatogramme fourni avec le *cartéolol pour conformité du système SCR,* les pics dus à l'impureté H et au cartéolol sont séparés au niveau de la ligne de base.
– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d),
– *nombre de plateaux théoriques* : au minimum 6000, calculé pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limites :

– *impureté H* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum la moitié de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,02 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de chlorhydrate de cartéolol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de cartéolol.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de cartéolol dans 60 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*), mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 32,88 mg de $C_{16}H_{25}N_2O_3Cl$.

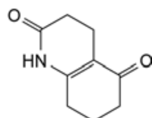
CONSERVATION

En récipient étanche.

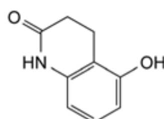
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : H.

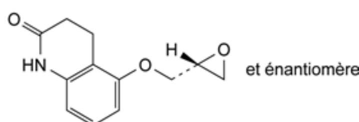
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D, E, F, G, I.*



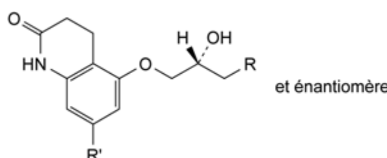
A. 4,6,7,8-tétrahydroquinoléine-2,5(1*H*,3*H*)-dione,



B. 5-hydroxy-3,4-dihydroquinoléin-2(1*H*)-one,



C. 5-[[(2*RS*)-oxiran-2-yl]méthoxy]-3,4-dihydroquinoléin-2(1*H*)-one,

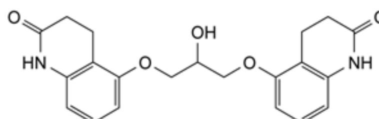


D. R = Cl, R′ = H : 5-[(2*RS*)-3-chloro-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydroquinoléin-2(1*H*)-one,

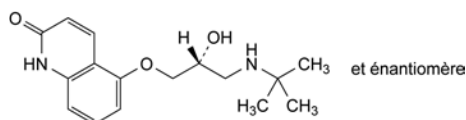
F. R = OCH_3, R′ = H : 5-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-méthoxypropoxy]-3,4-dihydroquinoléin-2(1*H*)-one,

G. R = OH, R′ = H : 5-[(2*RS*)-2,3-dihydroxypropoxy]-3,4-dihydroquinoléin-2(1*H*)-one,

I. R = NH-C$(CH_3)_3$, R′ = Br : 7-bromo-5-[(2*RS*)-3-[(1,1-(diméthyléthyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-3,4-dihydroquinoléin-2(1*H*)-one,



E. 5,5′-[(2-hydroxypropan-1,3-diyl)bis(oxy)]bis(3,4-dihydroquinoléin-2(1*H*)-one),



H. 5-[(2*RS*)-3-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-2-hydroxypropoxy]quinoléin-2(1*H*)-one.

01/2010:2088

CARTHAME (HUILE DE) RAFFINÉE

Carthami oleum raffinatum

DÉFINITION

Huile grasse obtenue à partir de graines de *Carthamus tinctorius* L. (type I) ou à partir de graines d'hybrides de *Carthamus tinctorius* L. (type II), par pression et/ou extraction suivie d'un raffinage. L'huile de carthame raffinée de type II est riche en acide oléique (*cis*-9-octadécénoïque). Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, visqueux, jaune ou jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole (Eb : 40-60 °C).

	Huile de carthame raffinée de type I	Huile de carthame raffinée de type II
Densité	environ 0,922	environ 0,914
Indice de réfraction	environ 1,476	environ 1,472

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A.

A. Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (*2.3.2*).

Résultats : le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme correspondant (de type I ou de type II) de la figure 2.3.2.-1.

B. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,5.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 10,0, ou au maximum 5,0 si l'huile de carthame raffinée est destinée à la fabrication de préparations parentérales.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile de carthame raffinée.

Impuretés à réaction alcaline (*2.4.19*). L'huile de carthame raffinée satisfait à l'essai.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile de carthame raffinée de type I :

– *acides gras saturés à longueur de chaîne inférieure à C14* : au maximum 0,2 pour cent,
– *acide myristique* : au maximum 0,2 pour cent,
– *acide palmitique* : 4,0 pour cent à 10,0 pour cent,
– *acide stéarique* : 1,0 pour cent à 5,0 pour cent,
– *acide oléique* : 8,0 pour cent à 21,0 pour cent,
– *acide linoléique* : 68,0 pour cent à 83,0 pour cent,
– *acide linolénique* : au maximum 0,5 pour cent,
– *acide arachidique* : au maximum 0,5 pour cent,
– *acide eicosénoïque* : au maximum 0,5 pour cent,
– *acide béhénique* : au maximum 1,0 pour cent.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile de carthame raffinée de type II :

– *acides gras saturés à longueur de chaîne inférieure à C14* : au maximum 0,2 pour cent,
– *acide myristique* : au maximum 0,2 pour cent,
– *acide palmitique* : 3,6 pour cent à 6,0 pour cent,
– *acide stéarique* : 1,0 pour cent à 5,0 pour cent,
– *acide oléique* : 70,0 pour cent à 84,0 pour cent,
– *acide linoléique* : 7,0 pour cent à 23,0 pour cent,
– *acide linolénique* : au maximum 0,5 pour cent,
– *acide arachidique* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide eicosénoïque* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide béhénique* : au maximum 1,2 pour cent.

Brassicastérol (*2.4.23*) : au maximum 0,3 pour cent dans la fraction stérolique de l'huile de carthame raffinée.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'huile de carthame raffinée.

CONSERVATION

En récipient bien rempli, étanche, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

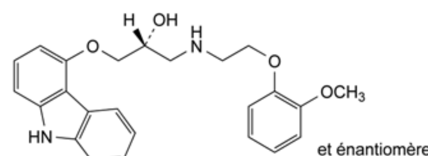
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales,
– le type d'huile (type I ou type II).

Monographies C

01/2008:1745
corrigé 6.0

CARVÉDILOL

Carvedilolum



$C_{24}H_{26}N_2O_4$ M_r 406,5

[72956-09-3]

DÉFINITION

(2*RS*)-1-(9*H*-Carbazol-4-yloxy)-3-[[2-(2-méthoxyphénoxy)éthyl]amino]propan-2-ol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans les acides dilués.

Le carvédilol présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du carvédilol de la Ph. Eur.*

Si le spectre obtenu présente des différences, dissolvez la substance à examiner dans du *2-propanol R*, évaporez à siccité et enregistrez un nouveau spectre à partir du résidu.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de carvédilol dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté C de carvédilol SCR* dans 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 55 °C.

Phase mobile : dissolvez 1,77 g de *phosphate monopotassique R* dans de l'*eau R* et complétez à 650 mL avec le même solvant ; ajustez à pH 2,0 avec de l'*acide phosphorique R* et ajoutez 350 mL d'*acétonitrile R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 8 fois le temps de rétention du carvédilol.

Rétention relative par rapport au carvédilol (temps de rétention = environ 4 min) : impureté A = environ 0,6 ; impureté C = environ 3,5 ; impureté B = environ 6,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 17 entre les pics dus au carvédilol et à l'impureté C.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 2,
– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 2 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,02 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,01 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de carvédilol satisfont à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de carvédilol.

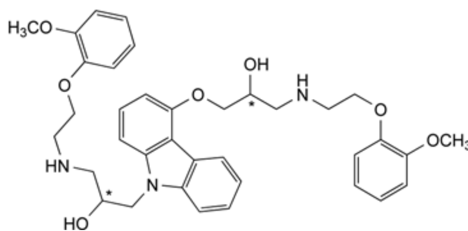
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de carvédilol.

DOSAGE

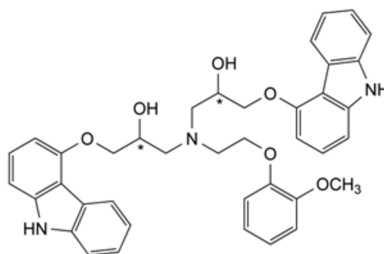
Dissolvez 0,350 g de carvédilol dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 40,65 mg de $C_{24}H_{26}N_2O_4$.

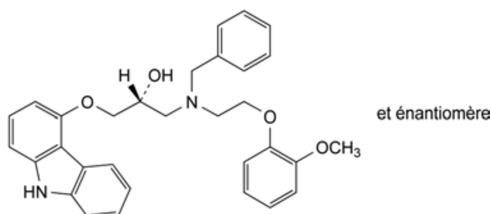
IMPURETÉS



A. 1-[[9-[2-hydroxy-3-[[2-(2-méthoxyphénoxy)éthyl]-amino]propyl]-9*H*-carbazol-4-yl]oxy]-3-[[2-(2-méthoxy-phénoxy)éthyl]amino]propan-2-ol,



B. 1,1′-[[2-(2-méthoxyphénoxy)éthyl]nitrilo]bis[3-(9*H*-carbazol-4-yloxy)propan-2-ol],

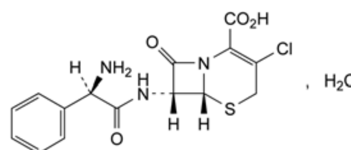


C. (2*RS*)-1-[benzyl[2-(2-méthoxyphénoxy)éthyl]amino]-3-(9*H*-carbazol-4-yloxy)propan-2-ol.

01/2008:0986
corrigé 6.5

CÉFACLOR

Cefaclorum



$C_{15}H_{14}ClN_3O_4S,H_2O$ M_r 385,8
[70356-03-5]

DÉFINITION

Acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-3-chloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique monohydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent de $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S$ (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou légèrement jaune.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *céfaclor SCR*.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 4,5.

Mettez en suspension 0,250 g de céfaclor dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 101 à + 111 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de céfaclor dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de céfaclor dans 10,0 mL d'une solution de *phosphate monosodique R* à 2,7 g/L ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *céfaclor SCR* et 5,0 mg de *delta-3-céfaclor SCR* (impureté D) dans 100,0 mL d'une solution de *phosphate monosodique R* à 2,7 g/L ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec une solution de *phosphate monosodique R* à 2,7 g/L ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monosodique R* à 7,8 g/L ajustée à pH 4,0 avec de l'*acide phosphorique R,*
– *phase mobile B* : mélangez 450 mL d'*acétonitrile R* et 550 mL de phase mobile A,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	95 → 75	5 → 25
30 - 45	75 → 0	25 → 100
45 - 55	0	100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus au céfaclor et à l'impureté D ; si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile dans la phase mobile ;
– *facteur de symétrie* : au maximum 1,2 pour le pic dû au céfaclor ; si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile dans la phase mobile.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 30 ppm.

1,0 g de céfaclor satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 3 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 3,0 pour cent à 6,5 pour cent, déterminé sur 0,200 g de céfaclor.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 15,0 mg de céfaclor dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 15,0 mg de *céfaclor SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 3,0 mg de *céfaclor SCR* et 3,0 mg de *delta-3-céfaclor SCR* (impureté D) dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : ajoutez 220 mL de *méthanol R* à un mélange de 780 mL d'*eau R*, de 10 mL de *triéthylamine R* et de 1 g de *pentanesulfonate de sodium R*, puis ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,5 mL/min.

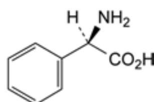
Détection : spectrophotomètre à 265 nm.

Injection : 20 µL.

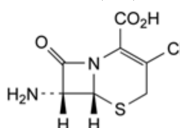
Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus au céfaclor et à l'impureté D dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) ; si nécessaire, ajustez la teneur en méthanol dans la phase mobile ;
– *facteur de symétrie* : au maximum 1,5 pour le pic dû au céfaclor dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) ;
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections de solution témoin (a).

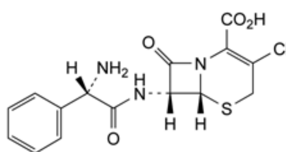
IMPURETÉS



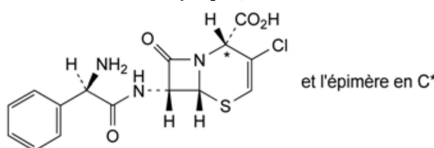
A. acide (2*R*)-2-amino-2-phénylacétique (phénylglycine),



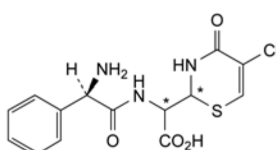
B. acide (6*R*,7*R*)-7-amino-3-chloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique,



C. acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*S*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-3-chloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique,

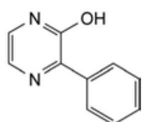


D. acide (2*R*,6*R*,7*R*)- et (2*S*,6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-3-chloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct- 3-ène-2-carboxylique (delta-3-céfaclor),

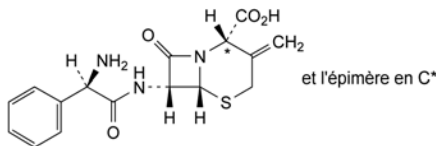


E. acide 2-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-2-(5-chloro-4-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,3-thiazin-2-yl)acétique,

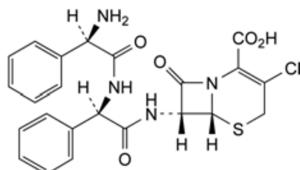
Monographies C



F. 3-phénylpyrazin-2-ol,



G. acide (2*R*,6*R*,7*R*)- et (2*S*,6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-3-méthylène-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]octane-2-carboxylique (isocéfalexine),

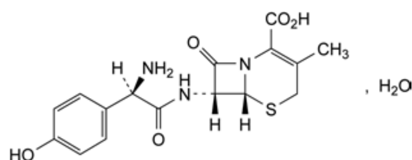


H. acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-2-phénylacétyl]amino]-3-chloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (*N*-phénylglycyl céfaclor).

04/2008:0813
corrigé 7.0

CÉFADROXIL MONOHYDRATÉ

Cefadroxilum monohydricum



$C_{16}H_{17}N_3O_5S,H_2O$ M_r 381,4
[66592-87-8]

DÉFINITION

Acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)-acétyl]amino]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique monohydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *céfadroxil SCR*.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 6,0.

Dispersez 1,0 g de céfadroxil monohydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 165 à + 178 (substance anhydre).

Dissolvez 0,500 g de céfadroxil monohydraté dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de céfadroxil monohydraté dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *D-α-(4-hydroxyphényl)glycine SCR* (impureté A) dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*acide 7-aminodésacétoxycéphalosporanique SCR* (impureté B) dans la *solution tampon phosphate pH 7,0 R5* et complétez à 10,0 mL avec la même solution tampon.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (d). Dissolvez 10 mg de *diméthylformamide R* et 10 mg de *diméthylacétamide R* dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (e). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile :
- *phase mobile A* : *solution tampon phosphate pH 5,0 R,*
- *phase mobile B* : *méthanol R2,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 1	98	2
1 - 20	98 → 70	2 → 30

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (c), (d) et (e).

Rétention relative par rapport au céfadroxil (temps de rétention = environ 6 min) : diméthylformamide = environ 0,4 ; diméthylacétamide = environ 0,75.

Conformité du système :
- *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus aux impuretés A et B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
- *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le 2nd pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e).

Limites :
- *impureté A* : au maximum la surface du 1er pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du 2e pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
- *total* : au maximum 3 fois la surface du 2e pic dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (3,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du 2e pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus au diméthylformamide et au diméthylacétamide.

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Méthode B*) : au maximum 20 ppm.

Eau (*2.5.12*) : 4,0 pour cent à 6,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de céfadroxil monohydraté.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de céfadroxil monohydraté.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de céfadroxil monohydraté dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *céfadroxil SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *céfadroxil SCR* et 50 mg d'*amoxicilline trihydratée SCR* dans la phase mobile et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : *acétonitrile R,* solution de *phosphate monopotassique R* à 2,72 g/L (4:96 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 μL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

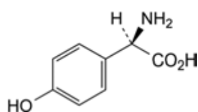
– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au céfadroxil et à l'amoxicilline.

Calculez la teneur pour cent en céfadroxil.

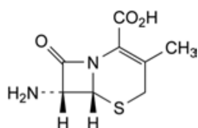
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

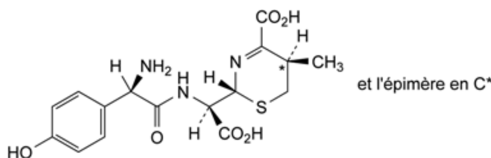
IMPURETÉS



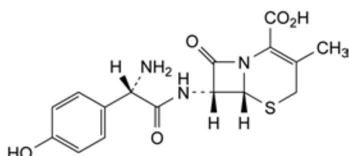
A. acide (2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)acétique,



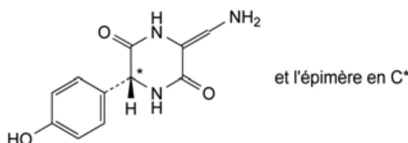
B. acide (6*R*,7*R*)-7-amino-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (7-ADCA),



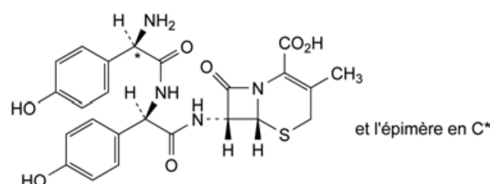
C. acide (2*R*,5*RS*)-2-[(*R*)-[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)-acétyl]amino]carboxyméthyl]-5-méthyl-5,6-dihydro-2*H*-1,3-thiazine-4-carboxylique,



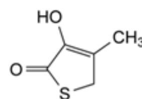
D. acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2S)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)-acétyl]amino]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (L-céfadroxil),



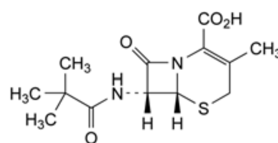
E. (6*RS*)-3-(aminométhylène)-6-(4-hydroxyphényl)pipérazine-2,5-dione,



F. acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-[[(2*RS*)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]-2-(4-hydroxyphényl)-acétyl]amino]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique,



G. 3-hydroxy-4-méthylthiophén-2(5*H*)-one,

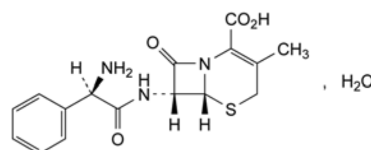


H. acide (6*R*,7*R*)-7-[(2,2-diméthylpropanoyl)amino]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (pivalamide de 7-ADCA).

04/2008:0708
corrigé 7.0

CÉFALEXINE MONOHYDRATÉE

Cefalexinum monohydricum



$C_{16}H_{17}N_3O_4S,H_2O$ M_r 365,4

[23325-78-2]

DÉFINITION

Acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique monohydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *céfalexine monohydratée SCR*.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,5.

Dissolvez 50 mg de céfalexine monohydratée dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 149 à + 158 (substance anhydre).

Dissolvez 0,125 g de céfalexine monohydratée dans de la *solution tampon phtalate pH 4,4 R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Monographies C

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de céfalexine monohydratée dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *D-phénylglycine R* dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*acide 7-aminodésacétoxycéphalosporanique SCR* dans la *solution tampon phosphate pH 7,0 R5* et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (d). Dissolvez 10 mg de *diméthylformamide R* et 10 mg de *diméthylacétamide R* dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (e). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (f). Dissolvez 10 mg de *céfotaxime sodique SCR* dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *solution tampon phosphate pH 5,0 R,*
– *phase mobile B* : *méthanol R2,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 1	98	2
1 - 20	98 → 70	2 → 30

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solution témoins (c), (d), (e) et (f).

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés A et B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) et au minimum 1,5 entre les pics dus à la céfalexine et à la céfotaxime dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f).

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du 2e pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du 1er pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du 1er pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (3,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du 2e pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus au diméthylformamide et au diméthylacétamide.

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Méthode B*) : au maximum 20 ppm.

Eau (*2.5.12*) : 4,0 pour cent à 8,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de céfalexine monohydratée.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de céfalexine monohydratée.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de céfalexine monohydratée dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *céfalexine monohydratée SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *céfradine SCR* dans 20 mL de solution témoin (a) et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *méthanol R, acétonitrile R,* solution de *phosphate monopotassique R* à 13,6 g/L, *eau R* (2:5:10:83 *V/V/V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

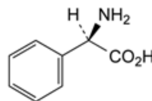
– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à la céfalexine et à la céfradine.

Calculez la teneur pour cent en céfalexine monohydratée.

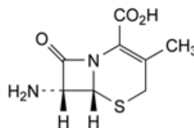
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

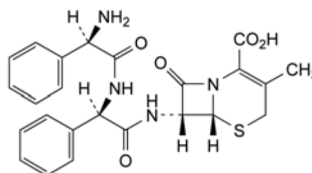
IMPURETÉS



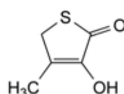
A. acide (2*R*)-2-amino-2-phénylacétique (D-phénylglycine),



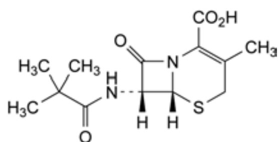
B. acide (6*R*,7*R*)-7-amino-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (acide 7-aminodésacétoxycéphalosporanique, 7-ADCA),



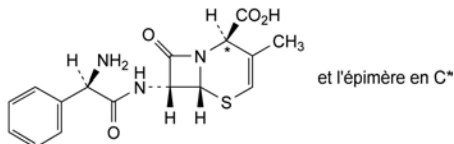
C. acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-2-phénylacétyl]amino]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique,



D. 3-hydroxy-4-méthylthiophén-2(5*H*)-one,



E. acide (6*R*,7*R*)-7-[(2,2-diméthylpropanoyl)amino]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (pivalamide de 7-ADCA),

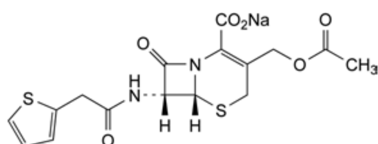


F. acide (2*RS*,6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-amino-2-phényl-acétyl]amino]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-3-ène-2-carboxylique (delta-3-céfalexine).

01/2008:0987
corrigé 7.0

CÉFALOTINE SODIQUE

Cefalotinum natricum



$C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$ M_r 418,4
[58-71-9]

DÉFINITION

(6*R*,7*R*)-3-[(Acétyloxy)méthyl]-8-oxo-7-[(thiophén-2-ylacétyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de sodium.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *céfalotine sodique SCR*.

B. La céfalotine sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de céfalotine sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 450 nm est au maximum de 0,20.

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 7,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 124 à + 134 (substance anhydre).

Dissolvez 1,25 g de céfalotine sodique dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant emploi.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 75,0 mg de céfalotine sodique dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 75,0 mg de *céfalotine sodique SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Mélangez 1 mL de solution à examiner (a), 1 mL d'*acide chlorhydrique R1* et 8 mL d'*eau R*. Chauffez à 60 °C pendant 12 min et refroidissez à température ambiante dans de l'eau glacée. Injectez immédiatement.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg de *céfalotine pour identification de l'impureté B SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 3 volumes d'*acétonitrile R1* et 97 volumes d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 1,742 g/L préalablement ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R* ;
– *phase mobile B* : mélangez 40 volumes d'*acétonitrile R1* et 60 volumes d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 1,742 g/L préalablement ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	100 → 0	0 → 100
30 - 35	0	100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Rétention relative par rapport à la céfalotine (temps de rétention = environ 26 min) : impureté C = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté A = environ 0,8 ; impureté D = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 7,0 entre les pics dus à l'impureté D et à la céfalotine.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impureté D* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Procédé B*) : au maximum 20 ppm.

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,5 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g de céfalotine sodique.

Monographies C

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,13 UI par milligramme, si la céfalotine sodique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec les modifications suivantes.

Phase mobile : mélangez 14 volumes d'*acétonitrile R* et 86 volumes d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 6,967 g/L préalablement ajustée à pH 6,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm.

Injection : 5 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (a).

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la céfalotine (temps de rétention = environ 10 min).

Calculez la teneur pour cent en $C_{16}H_{15}N_2NaO_6S_2$ en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et la teneur déclarée de la *céfalotine sodique SCR*.

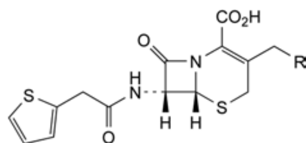
CONSERVATION

A l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

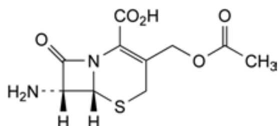
Impuretés spécifiées : *B, D.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, C.*

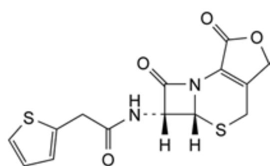


A. R = H : acide (6*R*,7*R*)-3-méthyl-8-oxo-7-[(thiophén-2-ylacétyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (désacétoxycéfalotine),

B. R = OH : acide (6*R*,7*R*)-3-(hydroxyméthyl)-8-oxo-7-[(thiophén-2-ylacétyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (désacétylcéfalotine),



C. acide (6*R*,7*R*)-3-[(acétyloxy)méthyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (7-ACA),

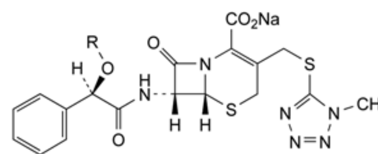


D. (5a*R*,6*R*)-6-[(thiophén-2-ylacétyl)amino]-5a,6-dihydro-3*H*,7*H*-azéto[2,1-*b*]furo[3,4-*d*][1,3]thiazine-1,7(4*H*)-dione (lactone de la céfalotine).

01/2008:1402
corrigé 7.0

CÉFAMANDOLE (NAFATE DE)

Cefamandoli nafas



Composé	R	Formule brute	M_r
Nafate de céfamandole	CHO	$C_{19}H_{17}N_6NaO_6S_2$	512,5
Céfamandole sodique	H	$C_{18}H_{17}N_6NaO_5S_2$	484,5

Nafate de céfamandole : [42540-40-9]
Céfamandole sodique : [30034-03-8]

DÉFINITION

Mélange de (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-(formyloxy)-2-phénylacétyl]amino]-3-[[(1-méthyl-1*H*-tétrazol-5-yl)sulfanyl]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de sodium, de (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-hydroxy-2-phénylacétyl]amino]-3-[[(1-méthyl-1*H*-tétrazol-5-yl)sulfanyl]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de sodium (céfamandole sodique), et de carbonate de sodium.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur :

– *nafate de céfamandole* ($C_{19}H_{17}N_6NaO_6S_2$) : 93,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre et exempte de carbonate de sodium), pour la somme des teneurs en nafate de céfamandole et en céfamandole sodique exprimée en nafate de céfamandole,
– *céfamandole sodique* ($C_{18}H_{17}N_6NaO_5S_2$) : au maximum 10,0 pour cent (substance anhydre et exempte de carbonate de sodium),
– *carbonate de sodium* (Na_2CO_3) : 4,8 pour cent à 6,4 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *nafate de céfamandole SCR*.

B. Le nafate de céfamandole donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de nafate de céfamandole dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 475 nm est au maximum de 0,03.

pH : 6,0 à 8,0 pour la solution S, mesuré après 30 min.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 35,0 à – 45,0 (substance anhydre et exempte de carbonate de sodium).

Dissolvez 1,00 g de nafate de céfamandole dans une *solution tampon acétate pH 4,7 R1* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant emploi.*

Mélange de solvants. Mélangez 18 volumes d'*acétonitrile R* et 75 volumes d'une solution de *triéthylamine R* à 10 pour

cent *V/V* préalablement ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de nafate de céfamandole dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants, puis chauffez à 60 °C pendant 30 min.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile :

– *solution de phosphate de triéthylamine* : dissolvez 2,0 g de *pentanesulfonate de sodium R* dans 350 mL d'*eau R*, ajoutez 40 mL de *triéthylamine R*, ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 700 mL avec de l'*eau R* ;
– *phase mobile A* : mélangez 1 volume de solution de phosphate de triéthylamine et 2 volumes d'*eau R* ;
– *phase mobile B* : mélangez des volumes égaux de solution de phosphate de triéthylamine, de *méthanol R* et d'*acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 1	100	0
1 - 35	100 → 0	0 → 100

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : injecteur à boucle de 20 μL.

Rétention relative par rapport au nafate de céfamandole (temps de rétention = environ 24 min) : céfamandole = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au céfamandole et au nafate de céfamandole.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (5,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,3 pour cent *m/m*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de nafate de céfamandole satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de nafate de céfamandole.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,15 UI/mg, si le nafate de céfamandole est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Nafate de céfamandole. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de nafate de céfamandole dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *nafate de céfamandole SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec la phase mobile, puis chauffez à 60 °C pendant 30 min.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 25 volumes d'*acétonitrile R* et 75 volumes d'une solution de *triéthylamine R* à 10 pour cent *V/V* préalablement ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : injecteur à boucle de 20 μL.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 7,0 entre les 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 0,8 pour cent après une série d'injections individuelles d'au moins 3 solutions témoins (a) récemment préparées.

Calculez la teneur pour cent en nafate de céfamandole ($C_{19}H_{17}N_6NaO_6S_2$) à partir de la somme des teneurs en nafate de céfamandole et en céfamandole sodique exprimée en nafate de céfamandole, en utilisant les teneurs déclarées du *nafate de céfamandole SCR*.

1 mg de céfamandole sodique correspond à 1,0578 mg de nafate de céfamandole.

Carbonate de sodium. Dissolvez 0,500 g de nafate de céfamandole dans 50 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M* en déterminant le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 5,3 mg de Na_2CO_3.

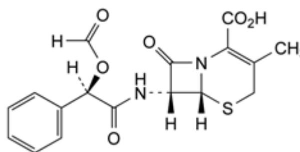
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

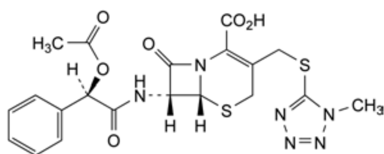
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique que la substance contient du carbonate de sodium.

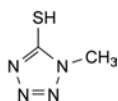
IMPURETÉS



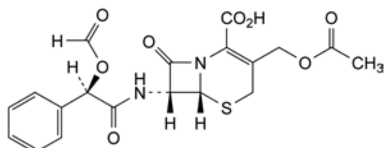
A. acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-(formyloxy)-2-phénylacétyl]-amino]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène--2-carboxylique (acide formylmandéloyl-7-amino-désacétoxycéphalosporanique),



C. acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-(acétyloxy)-2-phénylacétyl]amino]-3-[[(1-méthyl-1*H*-tétrazol-5-yl)sulfanyl]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (*O*-acétylcéfamandole),



D. 1-méthyl-1*H*-tétrazole-5-thiol,

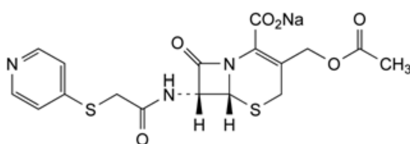


E. acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-(formyloxy)-2-phénylacétyl]-amino]-3-[(acétyloxy)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (formylmandéloyl-7-ACA).

01/2008:1650
corrigé 6.0

CÉFAPIRINE SODIQUE

Cefapirinum natricum



$C_{17}H_{16}N_3NaO_6S_2$ M_r 445,5
[24356-60-3]

DÉFINITION

(6*R*,7*R*)-3-[(Acétyloxy)méthyl]-8-oxo-7-[[[(pyridin-4-yl)sulfanyl]acétyl]amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de sodium.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou jaune pâle.

Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *céfapirine sodique SCR*.

B. La céfapirine sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 2,0 g de céfapirine sodique dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. La solution est limpide (*2.2.1*). Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. L'absorbance (*2.2.25*) de cette solution à 450 nm est au maximum de 0,25.

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 8,5.

Dissolvez 0,100 g de céfapirine sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 150 à + 165 (substance anhydre).

Dissolvez 0,500 g de céfapirine sodique dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 42 mg de céfapirine sodique dans la phase mobile et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 42 mg de *céfapirine sodique SCR* dans la phase mobile et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Mélangez 1 mL de solution à examiner, 8 mL de phase mobile et 1 mL d'*acide chlorhydrique R1*. Chauffez à 60 °C pendant 10 min.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile : mélangez 80 mL de *diméthylformamide R*, 4,0 mL d'*acide acétique glacial R* et 20 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 4,5 pour cent (*m/m*) puis complétez à 2 L avec de l'*eau R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la céfapirine.

Rétention relative par rapport à la céfapirine (temps de rétention = environ 13 min) : impureté B = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,5 ; impureté A = environ 0,75.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la céfapirine et à l'impureté A.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent), et au plus 1 seul de ces pics présente une surface supérieure à 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Procédé B*) : au maximum 20 ppm.

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,5 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de céfapirine sodique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,17 UI/mg, si la céfapirine sodique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

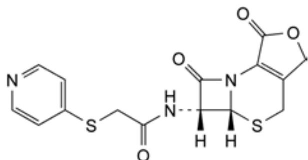
Calculez la teneur pour cent en $C_{17}H_{16}N_3NaO_6S_2$.

CONSERVATION

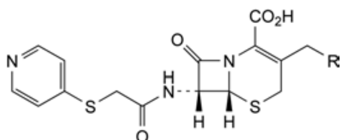
A l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. (5a*R*,6*R*)-6-[[[(pyridin-4-yl)sulfanyl]acétyl]amino]-5a,6-dihydro-3*H*,7*H*-azéto[2,1-*b*]furo[3,4-*d*][1,3]thiazine-1,7(4*H*)-dione (désacétylcéfapirine lactone),



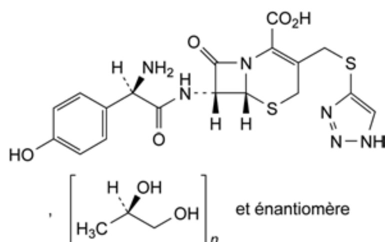
B. R = OH : acide (6*R*,7*R*)-3-(hydroxyméthyl)-8-oxo-7-[[[(pyridin-4-yl)sulfanyl]acétyl]amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (désacétylcéfapirine),

C. R = H : acide (6*R*,7*R*)-3-méthyl-8-oxo-7-[[[(pyridin-4-yl)sulfanyl]acétyl]amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (désacétoxycéfapirine).

01/2008:1403

CÉFATRIZINE PROPYLÈNEGLYCOL

Cefatrizinum propylen glycolum



$C_{18}H_{18}N_6O_5S_2,(C_3H_8O_2)_n$ M_r 462,5 (base)

DÉFINITION

Mélange d'acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-amino-2-(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]-8-oxo-3-[[(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)sulfanyl]méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique et de propane-1,2-diol en proportions moléculaires d'environ 1:1.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent de $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$ (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *céfatrizine propylèneglycol SCR.*

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai du propylèneglycol.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 63 à + 69 (substance anhydre).

Dissolvez 0,400 g de céfatrizine propylèneglycol dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 20,0 mL avec le même acide.

Propylèneglycol. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Mélange de solvants : *acétone R, eau R* (20:80 *V/V*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 1,0 g de *diméthylacétamide R* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner. Dans un tube à essai à bouchon rodé, introduisez 0,40 g de céfatrizine propylèneglycol. Ajoutez 3,0 mL de solution d'étalon interne, 1,0 mL de mélange de solvants et 2,0 mL d'*acide chlorhydrique R*. Fermez le tube et agitez.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,0 g de *propylèneglycol R* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dans un tube à essai à bouchon rodé, introduisez 1,0 mL de solution témoin (a) et 1,0 mL de solution d'étalon interne.

Colonne :

– *matériau* : acier inoxydable,
– *dimensions* : *l* = 2 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R* (150-180 µm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Température :

– *colonne* : 200 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 250 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL de solution à examiner et de solution témoin (b).

Limite :

– *propylèneglycol* : 13,0 pour cent à 18,0 pour cent.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 60,0 mg de céfatrizine propylèneglycol dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 60,0 mg de *céfatrizine propylèneglycol SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 30,0 mg d'*impureté A de céfatrizine SCR* dans de la *solution tampon pH 7,0 R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution tampon.

Solution témoin (c). Prélevez 0,6 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec la *solution tampon pH 7,0 R*.

Solution témoin (e). A 1,0 mL de solution témoin (a), ajoutez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 5 volumes d'*acétonitrile R* et 95 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 2,72 g/L dans de l'*eau R*.

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 272 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (c), (d) et (e).

Enregistrement : au moins 2 fois le temps de rétention de la céfatrizine.

Conformité du système : solution témoin (e) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la céfatrizine et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,6 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 3,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (2,1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,03 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g de céfatrizine propylèneglycol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de céfatrizine propylèneglycol.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

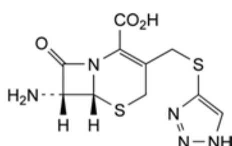
Conformité du système : solution témoin (a) :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$ en tenant compte de la teneur déclarée en $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$ de la *céfatrizine propylèneglycol SCR*.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

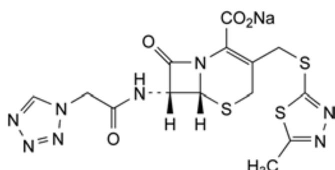


A. acide (6*R*,7*R*)-7-amino-8-oxo-3-[[(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)sulfanyl]méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (7-ACA triazole).

01/2008:0988
corrigé 6.0

CÉFAZOLINE SODIQUE

Cefazolinum natricum



$C_{14}H_{13}N_8NaO_4S_3$ M_r 476,5
[27164-46-1]

DÉFINITION

(6*R*,7*R*)-3-[[(5-Méthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]méthyl]-8-oxo-7-[(1*H*-tétrazol-1-ylacétyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de sodium.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, très hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

La céfazoline sodique présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez 0,150 g de céfazoline sodique dans 5 mL d'*eau R*, ajoutez 0,5 mL d'*acide acétique dilué R*, mélangez et laissez reposer pendant 10 min dans de l'eau glacée. Filtrez le précipité et rincez avec 1-2 mL d'*eau R*. Dissolvez dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et 9 volumes d'*acétone R*. Evaporez le solvant presque à siccité puis séchez à l'étuve à 60 °C pendant 30 min.

Comparaison : *céfazoline SCR*.

B. La céfazoline sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de céfazoline sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 430 nm est au maximum de 0,15.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 6,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 15 à – 24 (substance anhydre).

Dissolvez 1,25 g de céfazoline sodique dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Absorbance (*2.2.25*). Dissolvez 0,100 g de céfazoline sodique dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de la *solution de bicarbonate de sodium R*. Examinée de 220 nm à 350 nm, la solution présente un maximum d'absorption à 272 nm. L'absorbance spécifique à ce maximum est de 260 à 300 (substance anhydre).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

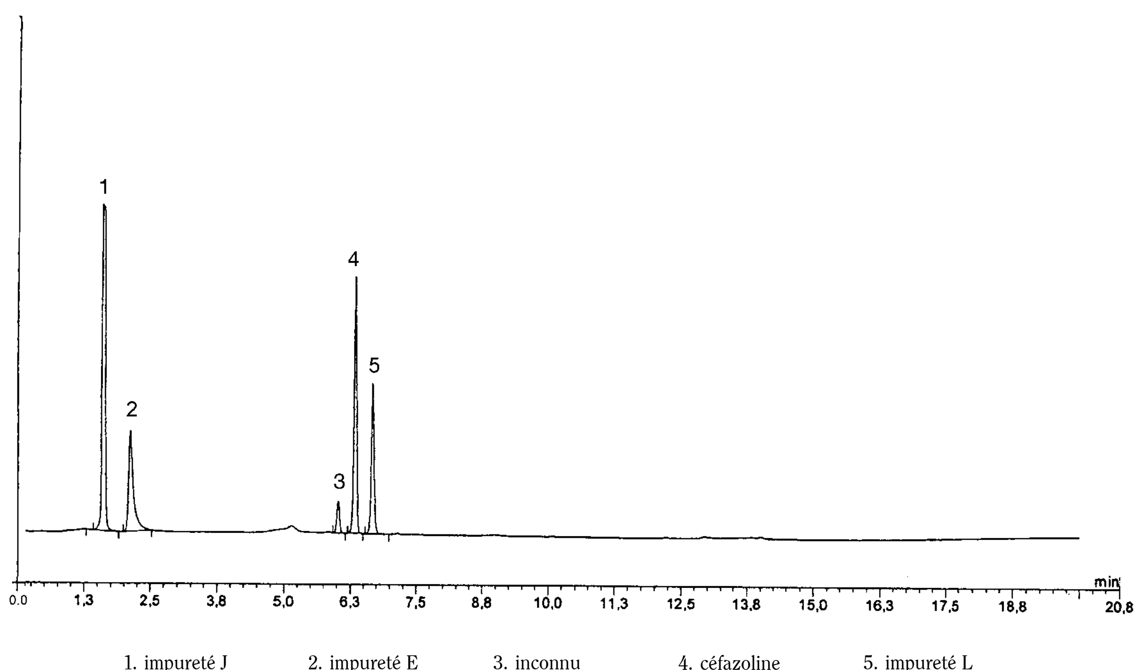
Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de céfalozine sodique dans la phase mobile A et complétez à 20,0 mL avec la même phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de céfazoline sodique dans 10 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 2 g/L. Laissez reposer pendant 15-30 min. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 20 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 45 °C.



1. impureté J 2. impureté E 3. inconnu 4. céfazoline 5. impureté L

Figure 0988.-1. – *Chromatogramme pour l'essai des substances apparentées de la céfazoline sodique : solution témoin (b) (dégradation in situ)*

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate disodique R* à 14,54 g/L et de *phosphate monopotassique R* à 3,53 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	98	2
2 - 4	98 → 85	2 → 15
4 - 10	85 → 60	15 → 40
10 - 11,5	60 → 35	40 → 65
11,5 - 12	35	65
12 - 15	35 → 98	65 → 2
15 - 21	98	2

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 5 μL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la céfazoline et à l'impureté L (voir figure 0988.-1).

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *total* : au maximum 3,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (3,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Méthode B*) : au maximum 20 ppm.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 6,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de céfazoline sodique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,15 UI/mg si la céfazoline sodique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de céfazoline sodique dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *céfazoline SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *céfuroxime sodique SCR* dans 10,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),

Phase mobile : mélangez 10 volumes d'*acétonitrile R* et 90 volumes d'une solution contenant 2,77 g/L de *phosphate disodique R* et 1,86 g/L d'*acide citrique R.*

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 270 nm.

Injection : 20 μL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

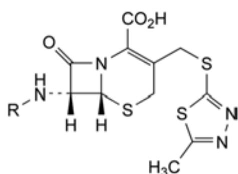
– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la céfazoline et au céfuroxime.

Calculez la teneur pour cent en céfazoline sodique en multipliant par 1,048 la teneur pour cent en céfazoline.

CONSERVATION

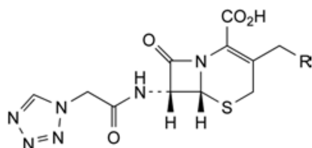
En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS



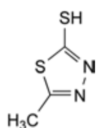
A. R = H : acide (6*R*,7*R*)-7-amino-3-[[(5-méthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique,

B. R = CO-C(CH_3)$_3$: acide (6*R*,7*R*)-7-[(2,2-diméthylpropanoyl)amino]-3-[[(5-méthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique,

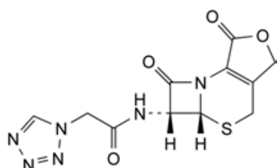


C. R = H : acide (6*R*,7*R*)-3-méthyl-8-oxo-7-[(1*H*-tétrazol-1-ylacétyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique,

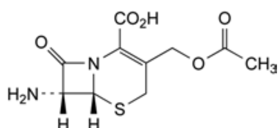
D. R = O-CO-CH_3 : acide (6*R*,7*R*)-3-[(acétyloxy)méthyl]-8-oxo-7-[(1*H*-tétrazol-1-ylacétyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique,



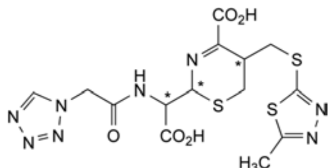
E. 5-méthyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiol (MMTD),



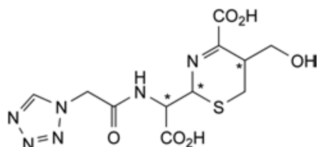
G. (5a*R*,6*R*)-6-[(1*H*-tétrazol-1-ylacétyl)amino]-5a,6-dihydro-3*H*,7*H*-azéto[2,1-*b*]furo[3,4-*d*][1,3]thiazine-1,7(4*H*)-dione,



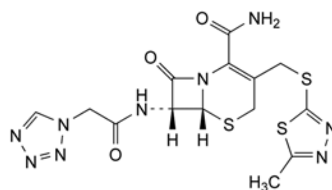
H. acide (6*R*,7*R*)-3-[(acétyloxy)méthyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (7-ACA),



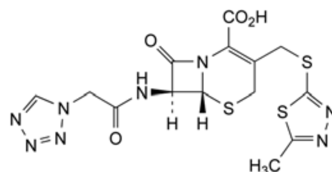
I. acide 2-[carboxy[(1*H*-tétrazol-1-ylacétyl)amino]méthyl]-5-[[(5-méthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]méthyl]-5,6-dihydro-2*H*-1,3-thiazine-4-carboxylique (acide céfazoloïque),



J. acide 2-[carboxy[(1*H*-tétrazol-1-ylacétyl)amino]méthyl]-5-(hydroxyméthyl)-5,6-dihydro-2*H*-1,3-thiazine-4-carboxylique (acide céfazoloïque hydrolysé),



K. (6*R*,7*R*)-3-[[(5-méthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]méthyl]-8-oxo-7-[(1*H*-tétrazol-1-ylacétyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxamide (céfazolinamide),

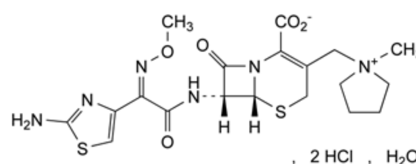


L. acide (6*R*,7*S*)-3-[[(5-méthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanyl]méthyl]-8-oxo-7-[(1*H*-tétrazol-1-ylacétyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique.

01/2008:2126

CÉFÉPIME (DICHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATÉ

Cefepimi dihydrochloridum monohydricum



$C_{19}H_{26}Cl_2N_6O_5S_2,H_2O$ M_r 571,5
[123171-59-5]

DÉFINITION

Dichlorhydrate de (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)-(méthoxyimino)acétyl]amino]-3-[(1-méthylpyrrolidinio)-méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate monohydraté. Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *dichlorhydrate de céfépime monohydraté SCR*.

B. La substance à examiner donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_3 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 40 à + 45 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Impureté G. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans de l'*acide nitrique 0,01 M* et complétez à 10,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (a). Prélevez 0,250 g de *N-méthylpyrrolidine R* (impureté G) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide nitrique 0,01 M*.

Solution témoin (b). Prélevez 0,250 g de *pyrrolidine R* et complétez à 100 mL avec de l'*acide nitrique 0,01 M*. Prélevez 2 mL de la solution et complétez à 100 mL avec de l'*acide nitrique 0,01 M*. Mélangez 5 mL de cette solution et 5 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,05 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse de cations forte R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 1 volume d'*acétonitrile R* et 100 volumes d'*acide nitrique 0,01 M* ; filtrez sur un filtre de 0,2 µm.

Débit : 1 mL/min.

Détection : détecteur de conductivité.

Injection : 100 µL.

Enregistrement : 1,1 fois le temps de rétention du céfépime (temps de rétention = environ 50 min, élué sous forme d'un pic élargi).

Conformité du système :

– *facteur de symétrie* : au maximum 2,5 pour le pic dû à l'impureté G dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 5,0 pour cent après injection de la solution témoin (a) 6 fois,
– *rapport pic/vallée* : au minimum 3 entre les pics dus à la pyrrolidine et à l'impureté G dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Calculez la teneur pour cent en impureté G de la solution à examiner en utilisant la solution témoin (a).

Limite :

– *impureté G* : au maximum 0,5 pour cent.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi ou conservez-les à 4-8 °C pendant au maximum 12 h.*

Solution à examiner. Dissolvez 70,0 mg de substance à examiner dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A. Traitez aux ultrasons pendant 30 s et agitez pendant environ 5 min.

Solution témoin (a). Dissolvez 70,0 mg de *dichlorhydrate de céfépime monohydraté SCR* dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A. Traitez aux ultrasons pendant 30 s et agitez pendant environ 5 min.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez 7 mg de *dichlorhydrate de céfépime monohydraté pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, E et F) dans la phase mobile A et complétez à 5 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 10 volumes d'*acétonitrile R* et 90 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 0,68 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'*hydroxyde de potassium 0,5 M* ;
– *phase mobile B* : mélangez des volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 0,68 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'*hydroxyde de potassium 0,5 M* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	100	0
10 - 30	100 → 50	0 → 50
30 - 35	50	50
35 - 36	50 → 100	50 → 0
36 - 45	100	0

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *dichlorhydrate de céfépime monohydraté pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés, A, B, E et F.

Rétention relative par rapport au céfépime (temps de rétention = environ 7 min) : impureté E = environ 0,4 ; impureté F = environ 0,8 ; impureté A = environ 2,5 ; impureté B = environ 4,1.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté F et au céfépime.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,4 ; impureté B = 1,4 ; impureté E = 1,8 ;
– *impureté A* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent) ;
– *impuretés B, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *impureté E* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 3,0 pour cent à 4,5 pour cent, déterminé sur 0,400 g de substance à examiner.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,04 UI/mg, si la substance à examiner est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : phase mobile A.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Enregistrement : 1,4 fois le temps de rétention du céfépime.

Monographies C

Calculez la teneur pour cent en $C_{19}H_{26}Cl_2N_6O_5S_2$ à partir de la teneur déclarée du *dichlorhydrate de céfépime monohydraté SCR*.

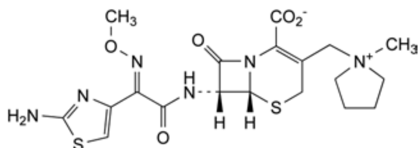
CONSERVATION

A l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

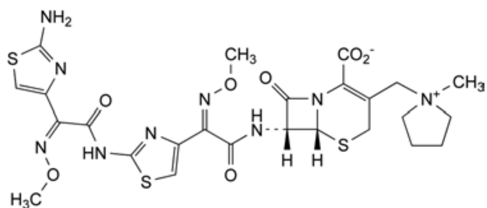
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, E, F, G.

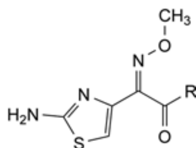
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: C, D.*



A. (6*R*,7*R*)-7-[[(2*E*)-(2-aminothiazol-4-yl)(méthoxyimino)acétyl]amino]-3-[(1-méthylpyrrolidinio)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate (*anti*-céfépime),

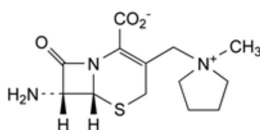


B. (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-[2-[[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(méthoxyimino)acétyl]amino]thiazol-4-yl](méthoxyimino)acétyl]amino]-3-[(1-méthylpyrrolidinio)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate,

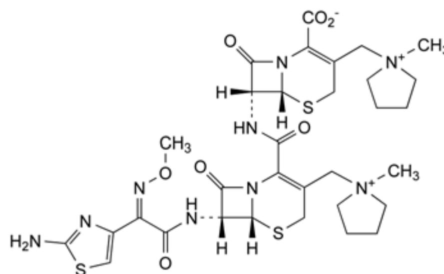


C. R = NH-CH_2-CHO : (2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-*N*-(formylméthyl)-2-(méthoxyimino)acétamide,

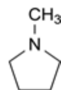
D. R = OH : acide (2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(méthoxyimino)acétique,



E. (6*R*,7*R*)-7-amino-3-[(1-méthylpyrrolidinio)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate,



F. (6*R*,7*R*)-7-[[[(6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)-(méthoxyimino)acétyl]amino]-3-[(1-méthylpyrrolidinio)-méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-én-2-yl]-carbonyl]amino]-3-[(1-méthylpyrrolidinio)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate,

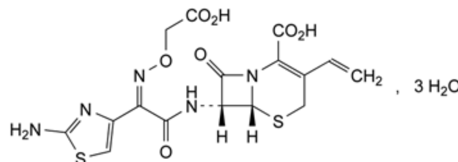


G. *N*-méthylpyrrolidine.

01/2008:1188
corrigé 6.0

CÉFIXIME

Cefiximum



$C_{16}H_{15}N_5O_7S_2,3H_2O$ M_r 507,5

DÉFINITION

Acide (6*R*,7*R*)-7-[[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(carboxyméthoxy)imino]acétyl]amino]-3-éthényl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique trihydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans l'acétate d'éthyle.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *céfixime SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 2,6 à 4,1.

Mettez en suspension 0,5 g de céfixime dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de céfixime dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *céfixime SCR* dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *céfixime SCR* dans 10 mL d'*eau R*. Chauffez au bain-marie pendant 45 min, puis refroidissez (préparation *in-situ* de l'impureté D). Injectez immédiatement.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 250 volumes d'*acétonitrile R* et 750 volumes d'une solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium, préparée comme suit : dissolvez 8,2 g d'*hydroxyde de tétrabutylammonium R* dans de l'*eau R*, complétez à 800 mL avec le même solvant, ajustez à pH 6,5 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la cefixime.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la céfixime et à l'impureté D ; si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Ethanol (*2.4.24*). Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*) : utilisez la méthode des ajouts dosés.

Solution mère de la substance à examiner. Dissolvez 0,250 g de céfixime dans un mélange de 1 volume de *diméthylacétamide R* et de 4 volumes d'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants.

Limite :

– *éthanol* : au maximum 1,0 pour cent *m/m*.

Eau (*2.5.12*) : 9,0 pour cent à 12,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de céfixime.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de céfixime.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

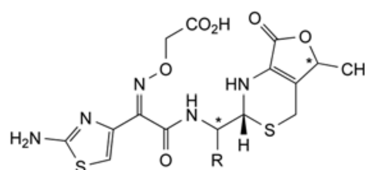
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ en tenant compte de la teneur déclarée de la *céfixime SCR*.

CONSERVATION

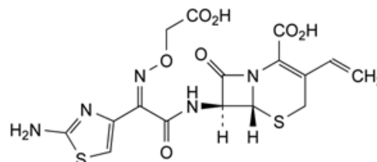
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

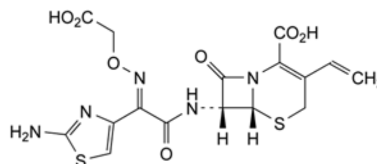


A. R = CO_2H : acide 2-[[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(carboxyméthoxy)imino]acétyl]amino]-2-[(2*R*)-5-méthyl-7-oxo-1,2,5,7-tétrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl]acétique,

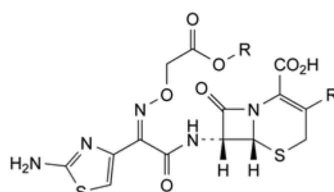
B. R = H : acide 2-[[[(*Z*)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[[[(2*R*,5*RS*)-5-méthyl-7-oxo-1,2,5,7-tétrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*][1,3]thiazin-2-yl]méthyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]acétique,



C. acide (6*R*,7*S*)-7-[[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(carboxyméthoxy)imino]acétyl]amino]-3-éthényl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (épimère en 7 de la céfixime),



D. acide (6*R*,7*R*)-7-[[(*E*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(carboxyméthoxy)imino]acétyl]amino]-3-éthényl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (isomère *E* de la céfixime),



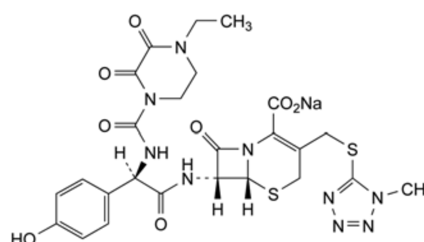
E. R = H, R′ = CH_3 : acide (6*R*,7*R*)-7-[[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(carboxyméthoxy)imino]acétyl]amino]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique,

F. R = C_2H_5, R′ = $CH{=}CH_2$: acide (6*R*,7*R*)-7-[[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(2-éthoxy-2-oxoéthoxy)imino]acétyl]amino]-3-éthényl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique.

01/2008:1404
corrigé 6.6

CÉFOPÉRAZONE SODIQUE

Cefoperazonum natricum



$C_{25}H_{26}N_9NaO_8S_2$ M_r 668
[62893-20-3]

Monographies C

DÉFINITION

(6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-[[(4-Ethyl-2,3-dioxopipérazin-1-yl)carbonyl]amino]-2-(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]-3-[[(1-méthyl-1*H*-tétrazol-5-yl)sulfanyl]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de sodium.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou jaune pâle, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

La céfopérazone sodique sous forme cristalline présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez la céfopérazone sodique dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et examinez le résidu.

Comparaison : *spectre de référence de la céfopérazone sodique de la Ph. Eur.*

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. La céfopérazone sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 430 nm est au maximum de 0,15.

Dissolvez 2,5 g de céfopérazone sodique dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,5.

Dissolvez 2,5 g de céfopérazone sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 25,0 mg de céfopérazone sodique dans la phase mobile et complétez à 250,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Dissolvez 25,0 mg de céfopérazone sodique dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *céfopérazone dihydratée SCR* dans la phase mobile et complétez à 250,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 884 volumes d'*eau R*, 110 volumes d'*acétonitrile R*, 3,5 volumes d'une solution d'*acide acétique R* à 60 g/L et 2,5 volumes d'une solution d'acétate de triéthylammonium préparée comme suit : diluez 14 mL de *triéthylamine R* et 5,7 mL d'*acide acétique glacial R* dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la céfopérazone.

Temps de rétention : céfopérazone = environ 15 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *nombre de plateaux théoriques* : au minimum 5000, calculé pour le pic principal ; si nécessaire, ajustez la teneur en *acétonitrile R* dans la phase mobile ;
– *facteur de symétrie* : au maximum 1,6 pour le pic principal ; si nécessaire, ajustez la teneur en *acétonitrile R* dans la phase mobile.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
– *total* : au maximum 4,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (4,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Acétone (*2.4.24, système B*) : au maximum 2,0 pour cent.

Solution mère de la substance à examiner. Dissolvez 0,500 g de céfopérazone sodique dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution de solvants. Dissolvez 0,350 g d'*acétone R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Préparez chacun des 4 flacons comme indiqué dans le tableau ci-après :

Flacon n°	Solution mère de la substance à examiner (mL)	Solution de solvants (mL)	*Eau R* (mL)
1	1,0	0	4,0
2	1,0	1,0	3,0
3	1,0	2,0	2,0
4	1,0	3,0	1,0

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

– *temps d'équilibrage* : 15 min,
– *température de la ligne de transfert* : 110 °C.

Température :

– *colonne* : 40 °C pendant 10 min.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 5 ppm.

2,0 g de céfopérazone sodique satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de céfopérazone sodique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,20 UI/mg, si la céfopérazone sodique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

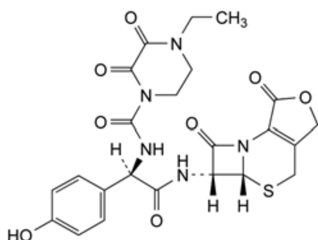
– *répétabilité* : écart-type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en céfopérazone sodique en multipliant par 1,034 la teneur pour cent en céfopérazone.

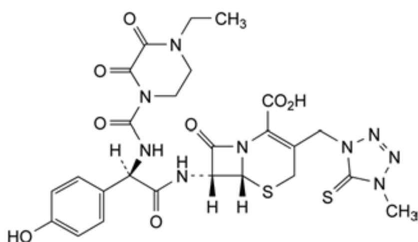
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

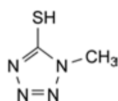
IMPURETÉS



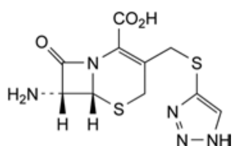
A. (5a*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[(4-éthyl-2,3-dioxopipérazin-1-yl)-carbonyl]amino]-2-(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]-5a,6-dihydro-3*H*,7*H*-azéto[2,1-*b*]furo[3,4-*d*][1,3]thiazine-1,7(4*H*)-dione,



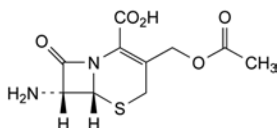
B. acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-2-[[(4-éthyl-2,3-dioxopipérazin-1-yl)-carbonyl]amino]-2-(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]-3-[(4-méthyl-5-thioxo-4,5-dihydro-1*H*-tétrazol-1-yl)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique,



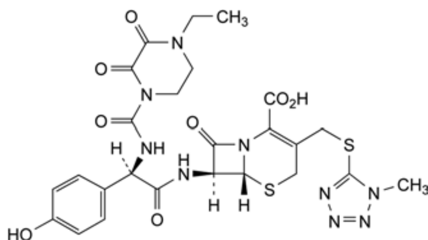
C. 1-méthyl-1*H*-tétrazole-5-thiol,



D. acide (6*R*,7*R*)-7-amino-8-oxo-3-[(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl-sulfanyl)méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (7-TACA),



E. acide (6*R*,7*R*)-3-[(acétyloxy)méthyl]-7-amino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (7-ACA),

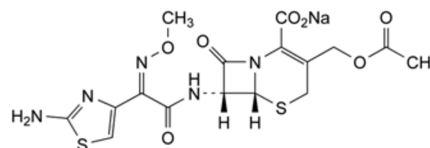


F. acide (6*R*,7*S*)-7-[[(2*R*)-2-[[(4-éthyl-2,3-dioxopipérazin-1-yl)-carbonyl]amino]-2-(4-hydroxyphényl)acétyl]amino]-3-[[(1-méthyl-1*H*-tétrazol-5-yl)sulfanyl]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique.

01/2008:0989

CÉFOTAXIME SODIQUE

Cefotaximum natricum



$C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ M_r 477,4
[64485-93-4]

DÉFINITION

(6*R*,7*R*)-3-[(Acétyloxy)méthyl]-7-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de sodium.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou légèrement jaune, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *céfotaxime sodique SCR*.

B. La céfotaxime sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de céfotaxime sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*).
Ajoutez 1 mL d'*acide acétique glacial R* à 10 mL de solution S. Examinée immédiatement, la solution est limpide.

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 58,0 à + 64,0 (substance anhydre).

Dissolvez 0,100 g de céfotaxime sodique dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,40 à 430 nm pour la solution S.

Absorbance spécifique (*2.2.25*) : 360 à 390, déterminé au maximum d'absorption à 235 nm (substance anhydre).

Dissolvez 20,0 mg de céfotaxime sodique dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution A : phase mobile B, phase mobile A (14:86 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de céfotaxime sodique dans la solution A et complétez à 50,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (a). Dissolvez 8,0 mg de *céfotaxime acide SCR* dans la solution A et complétez à 10,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (c). Ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* à 4,0 mL de solution à examiner. Chauffez la solution à 40 °C pendant 2 h. Ajoutez 5,0 mL de *solution tampon pH 6,6 R* et 1,0 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 4 mg de *céfotaxime pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, E et F) dans 5 mL de solution A.

Monographies C

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate disodique R* à 7,1 g/L ajustée à pH 6,25 avec de l'*acide phosphorique R*,
– *phase mobile B* : *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 7	86	14
7 - 9	86 → 82	14 → 18
9 - 16	82	18
16 - 45	82 → 60	18 → 40
45 - 50	60	40
50 - 55	60 → 86	40 → 14
55 - 60	86	14

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 10 μL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *céfotaxime pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, E et F.

Rétention relative par rapport à la céfotaxime (temps de rétention = environ 13 min) : impureté B = environ 0,3 ; impureté A = environ 0,5 ; impureté E = environ 0,6 ; impureté C = environ 1,9 ; impureté D = environ 2,3 ; impureté F = environ 2,4 ; impureté G = environ 3,1.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à l'impureté E et à la céfotaxime,
– *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 pour le pic dû à la céfotaxime.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F,* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Ethanol (*2.4.24, Système A*) : au maximum 1,0 pour cent.

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Procédé B*) : au maximum 20 ppm.

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,5 pour cent *m/m*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de céfotaxime sodique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,05 UI/mg, si la céfotaxime sodique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$ en multipliant la teneur pour cent en céfotaxime par 1,048.

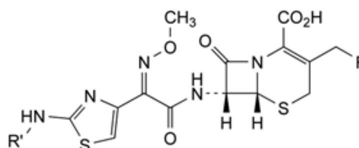
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

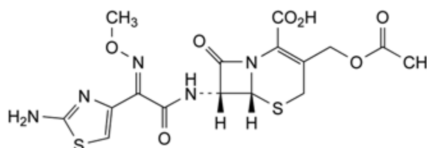
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: G.*



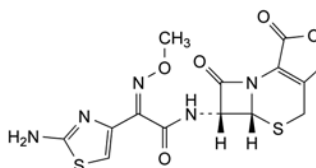
A. R = R′ = H : acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (désacétoxycéfotaxime),

B. R = OH, R′ = H : acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-3-(hydroxyméthyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (désacétylcéfotaxime),

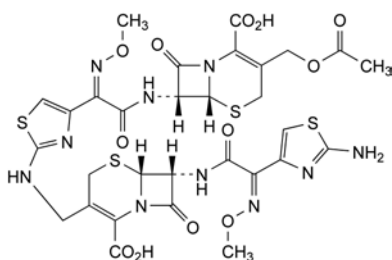
C. R = O-CO-CH_3, R′ = CHO : acide (6*R*,7*R*)-3-[(acétyloxy)méthyl]-7-[[(2*Z*)-2-[2-(formylamino)thiazol-4-yl]-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (*N*-formylcéfotaxime),



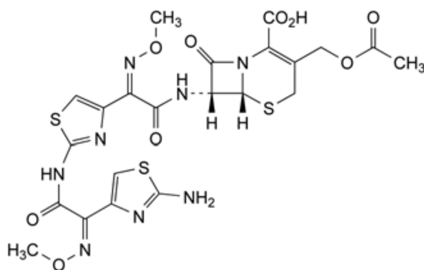
D. acide (6*R*,7*R*)-3-[(acétyloxy)méthyl]-7-[[(2*E*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (*E*-céfotaxime),



E. (5a*R*,6*R*)-6-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-5a,6-dihydro-3*H*,7*H*-azéto[2,1-*b*]furo[3,4-*d*][1,3]thiazine-1,7(4*H*)-dione (désacétylcéfotaxime lactone),



F. acide (6*R*,7*R*)-3-[(acétyloxy)méthyl]-7-[[(2*Z*)-2-[2-[[[(6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-én-2-yl]méthyl]amino]thiazol-4-yl]-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (dimére de la céfotaxime),

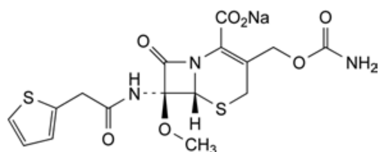


G. acide (6*R*,7*R*)-3-[(acétyloxy)méthyl]-7-[[(2*Z*)-2-[2-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]thiazol-4-yl]-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (ATA céfotaxime).

01/2008:0990
corrigé 6.0

CÉFOXITINE SODIQUE

Cefoxitinum natricum



$C_{16}H_{16}N_3NaO_7S_2$ M_r 449,4
[33564-30-6]

DÉFINITION

(6*R*,7*S*)-3-[(Carbamoyloxy)méthyl]-7-méthoxy-8-oxo-7-[[(thiophén-2-yl)acétyl]amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de sodium.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, très hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *céfoxitine sodique SCR*.

B. La céfoxitine sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de céfoxitine sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 5 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,2 à 7,0.

Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 206 à + 214 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de céfoxitine sodique dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Absorbance (*2.2.25*). Dissolvez 0,100 g de céfoxitine sodique dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de la *solution de bicarbonate de sodium R*. Examinée de 220 nm à 350 nm, la solution présente un maximum d'absorption à 236 nm et un maximum d'absorption à pic large à environ 262 nm. L'absorbance spécifique à ce dernier maximum est de 190 à 210 (substance anhydre).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution A. Diluez 20 mL d'une solution à 34,8 g/L de *phosphate dipotassique R*, ajustée à pH 6,8 avec de l'*acide phosphorique R*, dans 1000 mL d'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de céfoxitine sodique dans la solution A et complétez à 10,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et ajoutez 7,0 mL d'*eau R* et 2,0 mL de *méthanol R*. Ajoutez 25 mg de *carbonate de sodium R*, agitez pendant 10 min à température ambiante, puis chauffez dans un bain-marie à 70 °C pendant 30 min. Laissez refroidir. Ajoutez 3 gouttes d'*acide acétique glacial R*, 1 mL de solution à examiner et mélangez.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice phénylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) présentant une surface spécifique de 300 m^2/g et un diamètre de pores de 7 nm.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *eau R* ajustée à pH 2,7 avec de l'*acide formique anhydre R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 12	90	10
12 - 37	90 → 80	10 → 20
37 - 50	80 → 60	20 → 40
50 - 55	60 → 20	40 → 80
55 - 60	20	80
60 - 62	20 → 90	80 → 10
62 - 70	90	10

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 50 µL.

Rétention relative par rapport à la céfoxitine (temps de rétention = environ 34 min) : impureté A = environ 0,82 ; impureté B = environ 1,16 ; impureté C = environ 1,27 ; impureté D = environ 1,31.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les 2 pics principaux.

Monographies C

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la moitié de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (4,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de céfoxitine sodique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,13 UI/mg, si la céfoxitine sodique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de céfoxitine sodique dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *céfoxitine sodique SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg d'*acide 2-(2-thiényl)acétique R* dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Mélangez 1,0 mL de solution témoin (a) et 5,0 mL de solution témoin (b).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acide acétique R, acétonitrile R, eau R* (1:19:81 *V/V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (a) et (c).

Conformité du système : solution témoin (c) :

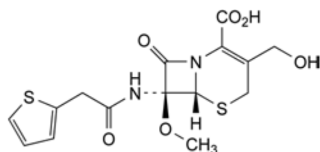
– *résolution* : au minimum 3,5 entre les 2 pics principaux.

Calculez la teneur pour cent en céfoxitine sodique.

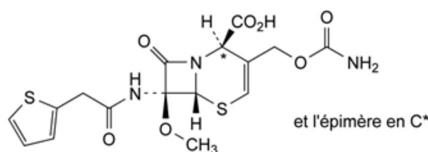
CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche et à fermeture inviolable.

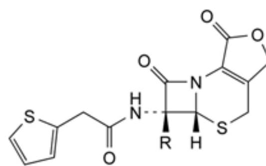
IMPURETÉS



A. acide (6*R*,7*S*)-3-(hydroxyméthyl)-7-méthoxy-8-oxo-7-[[(thiophén-2-yl)acétyl]amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (décarbamoylcéfoxitine),



B. acide (2*RS*,6*R*,7*S*)-3-[(carbamoyloxy)méthyl]-7-méthoxy-8-oxo-7-[[(thiophén-2-yl)acétyl]amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-3-ène-2-carboxylique (delta-3-céfoxitine),



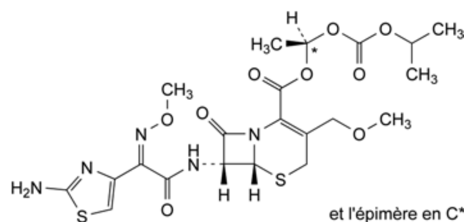
C. R = H : (5a*R*,6*R*)-6-[[(thiophén-2-yl)acétyl]amino]-5a,6-dihydro-3*H*,7*H*-azéto[2,1-*b*]furo[3,4-*d*][1,3]thiazine-1,7(4*H*)-dione (céfalotine lactone),

D. R = OCH_3 : (5a*R*,6*S*)-6-méthoxy-6-[[(thiophén-2-yl)acétyl]amino]-5a,6-dihydro-3*H*,7*H*-azéto[2,1-*b*]furo[3,4-*d*][1,3]thiazine-1,7(4*H*)-dione (céfoxitine lactone).

01/2011:2341

CEFPODOXIME PROXÉTIL

Cefpodoximum proxetili



$C_{21}H_{27}N_5O_9S_2$ M_r 557.6
[87239-81-4]

DÉFINITION

(6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-3-(méthoxyméthyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de (1*RS*)-1-[[(1-méthyléthoxy)carbonyl]oxy]éthyle.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 94,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, blanche ou jaune pâle ou brun clair.

Solubilité : très peu soluble ou pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétonitrile et dans le méthanol, facilement soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *cefpodoxime proxétil SCR*.

ESSAI

Proportion des diastéréoisomères. Chromatographie liquide (*2.2.29*) comme décrit dans le dosage. Utilisez le procédé de normalisation.

Limite : solution à examiner :

– le rapport entre la surface du pic dû au diastéréoisomère II du cefpodoxime proxétil et la somme de la surface des pics dus aux diastéréoisomères I et II du cefpodoxime proxétil est de 0,5 à 0,6.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément ou conservez-les à 2-8 °C.*

Mélange de solvants : *acide acétique glacial R, acétonitrile R, eau R* (2:99:99 *V/V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de cefpodoxime proxétil dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *cefpodoxime proxétil pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés B, C et D) dans 5,0 mL du mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *cefpodoxime proxétil pour identification de l'impureté H SCR* dans 5,0 mL du mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : maintenez à une température constante de 20 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acide formique anhydre R, méthanol R, eau R* (1:400:600 *V/V/V*),
– *phase mobile B* : *acide formique anhydre R, eau R, méthanol R* (1:50:950 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 65	95	5
65 - 145	95 → 15	5 → 85
145 - 155	15	85

Débit : 0,6 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *cefpodoxime proxétil pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C et D ; utilisez le chromatogramme fourni avec le *cefpodoxime proxétil pour identification de l'impureté H SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus à l'impureté H.

Rétention relative par rapport au diastéréoisomère II du cefpodoxime proxétil (temps de rétention = environ 58 min) : diastéréoisomère I de l'impureté B = environ 0,68 ; diastéréoisomère I du cefpodoxime proxétil = environ 0,74 ; impureté C = environ 0,82 ; diastéréoisomère II de l'impureté B = environ 0,85 ; impureté D (2 pics) = environ 0,88 et 1,13 ; pics dus aux diastéréoisomères de l'impureté H = environ entre 1,9 et 2,3.

Conformité du système :

– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) est semblable au chromatogramme fourni avec le *cefpodoxime proxétil pour identification des pics SCR,*
– *résolution* : au minimum 6,0 entre les pics dus aux diastéréoisomères I et II du cefpodoxime proxétil dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,1, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû au diastéréoisomère II de l'impureté B et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *impureté C* : au maximum 2 fois la somme de la surface des 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,0 pour cent),
– *impureté D (somme des 2 diastéréoisomères)* : au maximum la somme de la surface des 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *impureté H (somme des diastéréoisomères)* : au maximum la somme de la surface des 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *impureté B (somme des 2 diastéréoisomères)* : au maximum 0,5 fois la somme de la surface des 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la somme de la surface des 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la somme de la surface des 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (4,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la somme de la surface des 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g de cefpodoxime proxétil.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A : solution à 20 mg/L d'*acide citrique anhydre R* dans de l'*acétonitrile R*.

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de cefpodoxime proxétil dans la solution A et complétez à 50,0 mL avec la solution A.

Solution témoin. Dissolvez 30,0 mg de *cefpodoxime proxétil SCR* dans la solution A et complétez à 50,0 mL avec la solution A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *méthanol R, eau R* (9:11 *V/V*).

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,2 fois le temps de rétention du diastéréoisomère II du cefpodoxime proxétil.

Temps de rétention : diastéréoisomère II du cefpodoxime proxétil = environ 30 min.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus aux diastéréoisomères I et II du cefpodoxime proxétil.

Calculez la teneur pour cent en $C_{21}H_{27}N_5O_9S_2$ à partir de la somme de la surface des 2 pics des diastéréoisomères et en utilisant la teneur déclarée du *cefpodoxime proxétil SCR*.

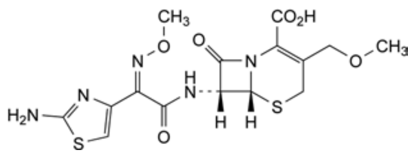
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

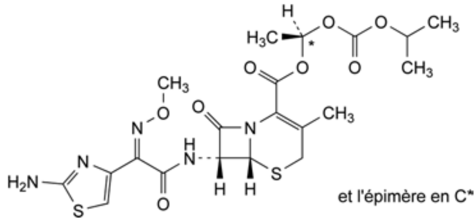
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, C, D, H.

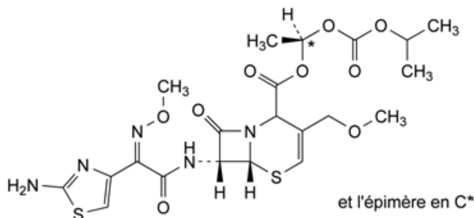
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, E, F, G.*



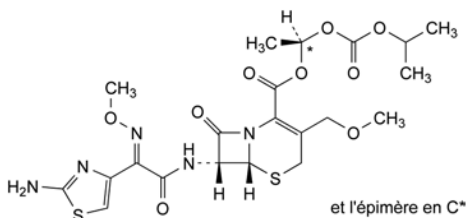
A. acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-3-(méthoxyméthyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (cefpodoxime),



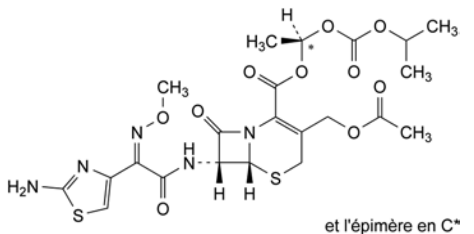
B. (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de (1*RS*)-1-[[(1-méthyléthoxy)carbonyl]oxy]éthyle (analogue ADCA du cefpodoxime proxétil),



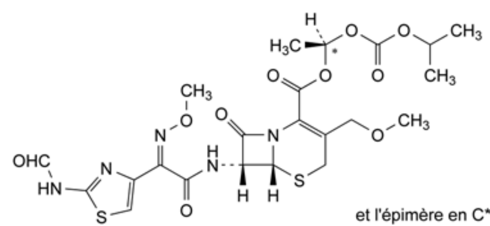
C. (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-3-(méthoxyméthyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-3-ène-2-carboxylate de (1*RS*)-1-[[(1-méthyléthoxy)carbonyl]oxy]éthyle (delta-2-cefpodoxime proxétil),



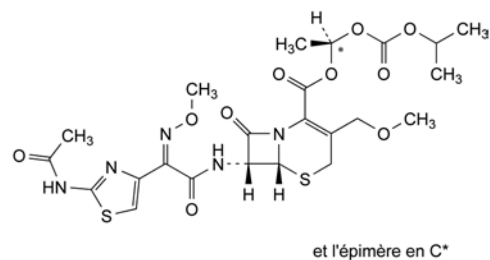
D. (6*R*,7*R*)-7-[[(2*E*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-3-(méthoxyméthyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de (1*RS*)-1-[[(1-méthyléthoxy)carbonyl]oxy]éthyle (anti-cefpodoxime proxétil),



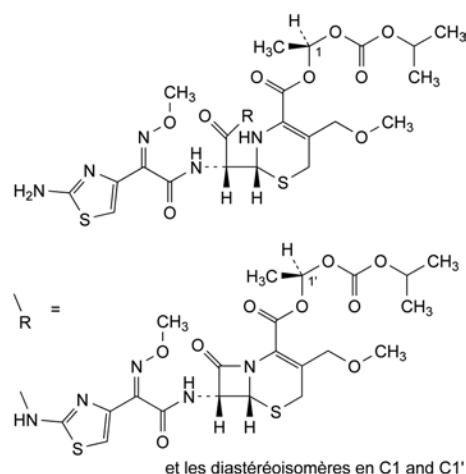
E. (6*R*,7*R*)-3-(acétoxyméthyl)-7-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de (1*RS*)-1-[[(1-méthyléthoxy)carbonyl]oxy]éthyle (analogue ACA du cefpodoxime proxétil),



F. (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-[(2-formylamino)thiazol-4-yl]-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-3-(méthoxyméthyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de (1*RS*)-1-[[(1-méthyléthoxy)carbonyl]oxy]éthyle (*N*-formyl cefpodoxime proxétil),



G. (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-[(2-acétylamino)thiazol-4-yl]-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-3-(méthoxyméthyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de (1*RS*)-1-[[(1-méthyléthoxy)carbonyl]oxy]éthyle (*N*-acétyl cefpodoxime proxétil),

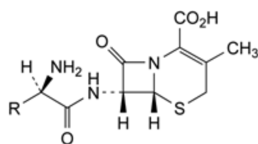


H. mélange des diastéréoisomères de (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-[2-[[(2*R*)-2-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-2-[(2*R*)-5-(méthoxyméthyl)-4-[[1-[[(1-méthyléthoxy)carbonyl]oxy]éthoxy]carbonyl]-3,6-dihydro-2*H*-1,3-thiazin-2-yl]acétyl]amino]thiazol-4-yl]-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-3-(méthoxyméthyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de 1-[[(1-méthyléthoxy)carbonyl]oxy]éthyle (dimère du cefpodoxime proxétil).

07/2010:0814

CÉFRADINE

Cefradinum



Composé	R	Formule brute	M_r
céfradine		$C_{16}H_{19}N_3O_4S$	349,4
céfalexine		$C_{16}H_{17}N_3O_4S$	347,4
4',5'-dihydrocéfradine		$C_{16}H_{21}N_3O_4S$	351,4

Céfradine : [38821-53-3]

DÉFINITION

Composé principal : acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-amino(cyclohexa-1,4-diényl)acétyl]amino]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (céfradine).

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur :

– *céfradine* : au minimum 90,0 pour cent (substance anhydre),
– *céfalexine* : au maximum 5,0 pour cent (substance anhydre),
– *4′,5′-dihydrocéfradine* : au maximum 2,0 pour cent (substance anhydre),
– *somme des teneurs pour cent en céfradine, céfalexine et 4′,5′-dihydrocéfradine* : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou légèrement jaune, hygroscopique.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans l'hexane.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *céfradine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément 30 mg de substance à examiner et 30 mg de substance de référence dans 10 mL de *méthanol R*, évaporez à siccité à 40 °C sous une pression inférieure à 2 kPa et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de céfradine dans de la *solution de carbonate de sodium R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*). Laissez reposer la solution S pendant 5 min. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution S mesurée à 450 nm est au maximum de 0,60.

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 6,0.

Dissolvez 0,100 g de céfradine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 80,0 à + 90,0 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de céfradine dans de la *solution tampon acétate pH 4,6 R* et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,300 g de céfradine dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez 3,0 mg de *cyclohexa-1,4-diénylglycine SCR* (impureté B) dans la phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 3 mg de céfradine et 3 mg de *céfalexine SCR* dans la phase mobile A et complétez à 25 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (d). Dissolvez 6 mg de *céfradine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés C, D et E) dans 1,0 mL de phase mobile A.

Solution témoin (e). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés de céfradine SCR* (impuretés A et G) dans 1,0 mL de phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 2,72 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R*,
– *phase mobile B* : *méthanol R2*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2,5	99,5 → 97	0,5 → 3
2,5 - 11	97 → 75	3 → 25
11 - 13	75 → 60	25 → 40
13 - 16	60	40
16 - 19	60 → 20	40 → 80
19 - 19,1	20 → 99,5	80 → 0,5
19,1 - 25	99,5	0,5

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 25 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *céfradine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés C, D et E. Utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés de céfradine SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) pour identifier les pics dus aux impuretés A et G.

Rétention relative par rapport à la céfradine (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,27 ; impureté B = environ 0,32 ; impureté C = environ 0,53 ; impureté D = environ 0,63 ; impureté E = environ 0,80 ; impureté F = environ 0,92 ; céfalexine = environ 0,95 ; 4′,5′-dihydrocéfradine = environ 1,06 ; impureté G = environ 1,32.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à la céfalexine et à la céfradine.

Limites :

– *impureté B* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,25 pour cent),
– *impuretés A, C, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,25 pour cent),

– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,25 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (2,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus à la céfalexine et à la 4′,5′-dihydrocéfradine.

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Méthode B*) : au maximum 20 ppm.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 6,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de céfradine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de céfradine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de céfradine dans de la *solution tampon phosphate pH 5,0 R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *céfradine SCR* (contenant de la 4′,5′-dihydrocéfradine) dans de la *solution tampon phosphate pH 5,0 R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *céfalexine SCR* dans de la *solution tampon phosphate pH 5,0 R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (c). Prélevez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la *solution tampon phosphate pH 5,0 R.* Mélangez 5 mL de cette solution avec 5 mL de solution témoin (b).

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *méthanol R, solution tampon phosphate pH 5,0 R* (25:75 *V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 5 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la céfradine.

Rétention relative par rapport à la céfradine (temps de rétention = environ 3 min) : céfalexine = environ 0,7 ; 4′,5′-dihydrocéfradine = environ 1,5.

Conformité du système : solution témoin (c) :
– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à la céfalexine et la céfradine.

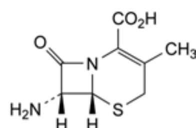
Calculez la teneur pour cent en céfradine en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et en tenant compte de la teneur déclarée de la *céfradine SCR*. Calculez la teneur pour cent en céfalexine en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) et en tenant compte de la teneur déclarée de la *céfalexine SCR*. Calculez la teneur pour cent en 4′,5′-dihydrocéfradine en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) et en multipliant la surface du pic dû à la 4′,5′-dihydrocéfradine par un facteur de correction de 1,6.

CONSERVATION

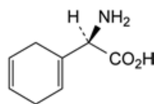
En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

IMPURETÉS

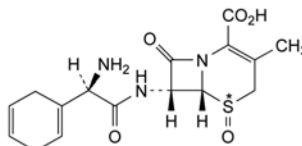
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.



A. acide (6*R*,7*R*)-7-amino-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (acide 7-aminodésacétoxycéphalosporanique, 7-ADCA),

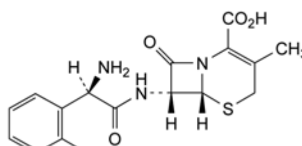


B. acide (2*R*)-amino(cyclohexa-1,4-diényl)acétique (D-dihydrophénylglycine, cyclohexa-1,4-diénylglycine),

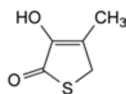


C. 5-oxyde de l'acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-amino(cyclohexa-1,4-diényl)acétyl]amino]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (isomère 1),

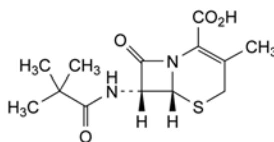
D. 5-oxyde de l'acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-amino(cyclohexa-1,4-diényl)acétyl]amino]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (isomère 2),



E. acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*R*)-amino(2-hydroxyphényl)-acétyl]-amino]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique,



F. 3-hydroxy-4-méthylthiophén-2(5*H*)-one,

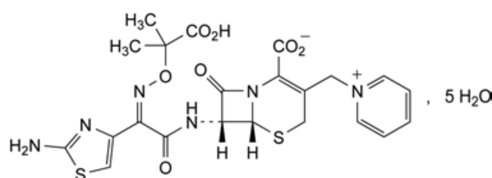


G. acide (6*R*,7*R*)-7-[(2,2-diméthylpropanoyl)amino]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (pivalamide du 7-ADCA).

07/2009:1405

CEFTAZIDIME PENTAHYDRATÉE

Ceftazidimum pentahydricum



$C_{22}H_{22}N_6O_7S_2,5H_2O$ M_r 637
[78439-06-2]

DÉFINITION

(6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-[(1-carboxy-1-méthyléthoxy)imino]acétyl]amino]-8-oxo-3-[(1-pyridinio)méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate pentahydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent. La ceftazidime se dissout dans les solutions acides et alcalines.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *ceftazidime SCR*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,25 g de ceftazidime pentahydratée dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 4,0 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Mettez en suspension 0,150 g de ceftazidime pentahydratée dans 5 mL d'*acétonitrile R,* dissolvez en ajoutant de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). A 1,0 mL de solution à examiner, ajoutez 5,0 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 5,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Mettez en suspension 3 mg d'*impureté A de ceftazidime SCR* et 3 mg de *ceftazidime SCR* dans 5 mL d'*acétonitrile R,* dissolvez en ajoutant de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Mettez en suspension 3 mg de *ceftazidime pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B et G) dans 0,5 mL d'*acétonitrile R,* dissolvez en ajoutant de l'*eau R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 40 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : solution contenant 3,6 g de *phosphate disodique R* et 1,4 g de *phosphate monopotassique R* dans 1 litre d'*eau R,* ajustée à pH 3,4 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 10 pour cent *V/V,*
- *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4	96 → 89	4 → 11
4 - 5	89	11
5 - 8	89 → 84	11 → 16
8 - 11	84 → 80	16 → 20
11 - 15	80 → 50	20 → 50
15 - 18	50 → 20	50 → 80
18 - 22	20	80

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport à la ceftazidime (temps de rétention = environ 8 min) : impureté F = environ 0,4 ; impureté G = environ 0,8 ; impureté A = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,4.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *ceftazidime pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et G.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la ceftazidime.

Limites :

- *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté G par 3,0,
- *impuretés A, B, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'impureté F.

Impureté F. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,500 g de ceftazidime pentahydratée dans de la *solution tampon phosphate pH 7,0 R4* à 10 pour cent *V/V* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 1,00 g de *pyridine R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 10 mL de *solution tampon phosphate pH 7,0 R4* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 200 mL avec de la *solution tampon phosphate pH 7,0 R4* à 10 pour cent *V/V*. A 1 mL de cette solution, ajoutez 20 mL de solution témoin (a) et complétez à 200 mL avec de la *solution tampon phosphate pH 7,0 R4* à 10 pour cent *V/V*.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 8 volumes d'une solution de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* à 28,8 g/L préalablement ajustée à pH 7,0 avec de l'*ammoniaque R,* 24 volumes d'*acétonitrile R* et 68 volumes d'*eau R.*

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 255 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 10 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 7,0 entre les pics dus à la ceftazidime et à l'impureté F.

Limite :

- *impureté F* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (500 ppm).

Monographies C

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de ceftazidime pentahydratée satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 13,0 pour cent à 15,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de ceftazidime.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,10 UI/mg, si la ceftazidime pentahydratée est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de ceftazidime pentahydratée dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *ceftazidime SCR* dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de ceftazidime SCR* dans 5,0 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice hexylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 4,3 g de *phosphate disodique R* et 2,7 g de *phosphate monopotassique R* dans 980 mL d'*eau R*, puis ajoutez 20 mL d'*acétonitrile R*.

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 245 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 6 min.

Rétention relative par rapport à la ceftazidime (temps de rétention = environ 4,5 min) : impureté A = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et à la ceftazidime.

Calculez la teneur en ceftazidime ($C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$) en tenant compte de la teneur déclarée en $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ de la *ceftazidime SCR*.

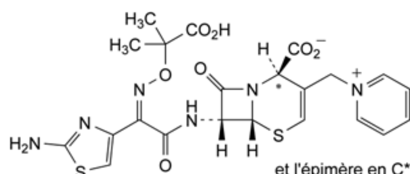
CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

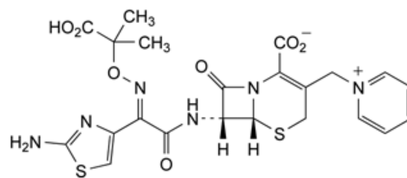
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, F, G.

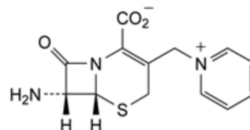
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C, E, H.*



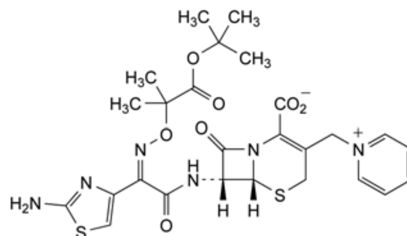
A. (2*RS*,6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(1-carboxy-1-méthyléthoxy)imino]acétyl]amino]-8-oxo-3-[(1-pyridinio)méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-3-ène-2-carboxylate (Δ-2-ceftazidime),



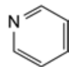
B. (6*R*,7*R*)-7-[[(2*E*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(1-carboxy-1-méthyléthoxy)imino]acétyl]amino]-8-oxo-3-[(1-pyridinio)méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate,



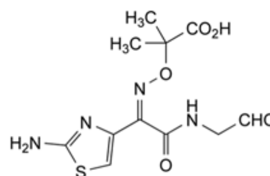
C. (6*R*,7*R*)-7-amino-8-oxo-3-[(1-pyridinio)méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate,



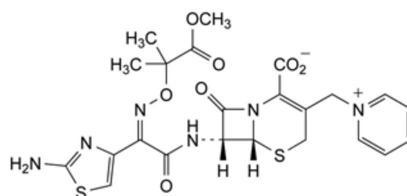
E. (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[[2-(1,1-diméthyléthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]acétyl]amino]-8-oxo-3-[(1-pyridinio)méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate,



F. pyridine,



G. acide 2-[[[(1*Z*)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(oxoéthyl)amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque,



H. (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(2-méthoxy-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy)imino]acétyl]amino]-8-oxo-3-[(1-pyridinio)méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate.

07/2009:2344

CEFTAZIDIME PENTAHYDRATÉE AVEC DU CARBONATE DE SODIUM POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES

Ceftazidimum pentahydricum et natrii carbonas ad iniectabile

DÉFINITION

Mélange stérile de *Ceftazidime pentahydratée (1405)* et de *Carbonate de sodium anhydre (0773).*

La ceftazidime pentahydratée est un produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur :

– *ceftazidime* : 93,0 pour cent à 105,0 pour cent (substance desséchée et exempte de carbonate),
– *carbonate de sodium* : 8,0 pour cent à 10,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou jaune pâle.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. La substance à examiner donne la réaction des carbonates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,60 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 425 nm est au maximum de 0,50.

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,5 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Mettez en suspension 0,150 g de substance à examiner dans 5 mL d'*acétonitrile R*, dissolvez en ajoutant de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). A 1,0 mL de solution à examiner, ajoutez 5,0 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 5,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Mettez en suspension 3 mg de *ceftazidime SCR* et 3 mg d'*impureté A de ceftazidime SCR* dans 5 mL d'*acétonitrile R*, dissolvez en ajoutant de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Mettez en suspension 3 mg de *ceftazidime pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B et G) dans 0,5 mL d'*acétonitrile R*, dissolvez en ajoutant de l'*eau R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution contenant 3,6 g de *phosphate disodique R* et 1,4 g de *phosphate monopotassique R* dans 1 L d'*eau R*, ajustée à pH 3,4 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 10 pour cent *V/V*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4	96 → 89	4 → 11
4 - 5	89	11
5 - 8	89 → 84	11 → 16
8 - 11	84 → 80	16 → 20
11 - 15	80 → 50	20 → 50
15 - 18	50 → 20	50 → 80
18 - 22	20	80

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport à la ceftazidime (temps de rétention = environ 8 min) : impureté F = environ 0,4 ; impureté G = environ 0,8 ; impureté A = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,4.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *ceftazidime pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et G.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la ceftazidime.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté G par 3,0,
– *impuretés A, B, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'impureté F.

Impureté F. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,500 g de substance à examiner dans de la *solution tampon phosphate pH 7,0 R4* à 10 pour cent *V/V* et complétez à 100,0 mL avec la même solution tampon.

Solution témoin (a). Dissolvez 1,00 g de *pyridine R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 10,0 mL de *solution tampon phosphate pH 7,0 R4* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec de la *solution tampon phosphate pH 7,0 R4* à 10 pour cent *V/V*. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 20,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 200,0 mL avec de la *solution tampon phosphate pH 7,0 R4* à 10 pour cent *V/V*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 8 volumes d'une solution de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* à 28,8 g/L, préalablement ajustée à pH 7,0 avec de l'*ammoniaque R*, 24 volumes d'*acétonitrile R* et 68 volumes d'*eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 255 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 10 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 7,0 entre les pics dus à la ceftazidime et à l'impureté F.

Limite :

– *impureté F* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 13,5 pour cent, déterminé sur 0,300 g de substance à examiner. Séchez sous vide à 25 °C sous une pression ne dépassant pas 0,67 kPa pendant 4 h puis chauffez le résidu sous vide à 100 °C sous une pression ne dépassant pas 0,67 kPa pendant 3 h.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,10 UI/mg si la substance à examiner est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Ceftazidime. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *ceftazidime SCR* dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de ceftazidime SCR* dans 5,0 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice hexylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 4,3 g de *phosphate disodique R* et 2,7 g de *phosphate monopotassique R* dans 980 mL d'*eau R,* puis ajoutez 20 mL d'*acétonitrile R.*

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 245 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 6 min.

Rétention relative par rapport à la ceftazidime (temps de rétention = environ 4,5 min) : impureté A = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et à la ceftazidime.

Calculez la teneur en ceftazidime ($C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$) en tenant compte de la teneur déclarée en $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$ de la *ceftazidime SCR.*

Carbonate de sodium. Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution tampon chlorure de césium. A 12,7 g de *chlorure de césium R,* ajoutez 500 mL d'*eau R* et 86 mL d'*acide chlorhydrique R* puis complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution de sodium à 1000 mg/L. Dissolvez 3,70 g de *nitrate de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 500 mL avec le même solvant, ajoutez 48,5 g d'*acide nitrique R,* puis complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution à examiner. Dissolvez 650,0 mg de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. A 10,0 mL de cette solution, ajoutez 5,0 mL de solution tampon chlorure de césium et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin. Dans 4 fioles identiques contenant chacune 20,0 mL de solution tampon chlorure de césium introduisez respectivement 0 mL, 5,00 mL, 10,00 mL et 15,00 mL de solution de sodium à 1000 mg/L et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R.*

Source : lampe à cathode creuse au sodium.

Longueur d'onde : 330,2 nm à 330,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Calculez la teneur pour cent en carbonate de sodium.

CONSERVATION

En récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

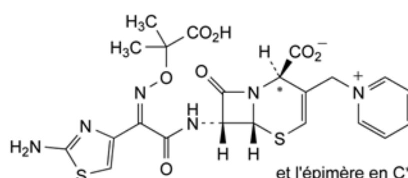
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la teneur pour cent *m/m* de la ceftazidime.

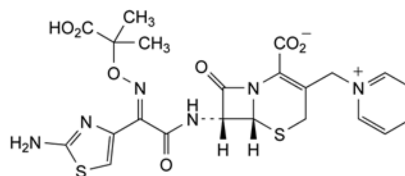
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, F, G.*

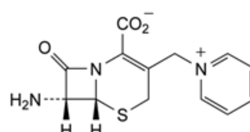
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C, E, H.*



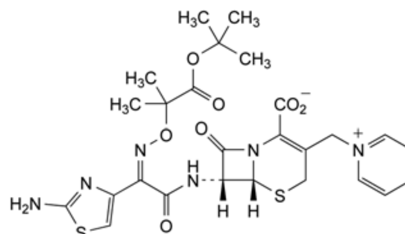
A. (2*RS*,6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(1-carboxy-1-méthyléthoxy)imino]acétyl]amino]-8-oxo-3-[(1-pyridinio)méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-3-ène-2-carboxylate (Δ-2-ceftazidime),



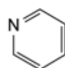
B. (6*R*,7*R*)-7-[[(2*E*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(1-carboxy-1-méthyléthoxy)imino]acétyl]amino]-8-oxo-3-[(1-pyridinio)méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate,



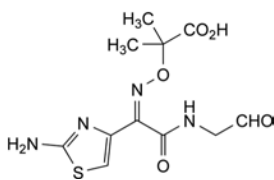
C. (6*R*,7*R*)-7-amino-8-oxo-3-[(1-pyridinio)méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate,



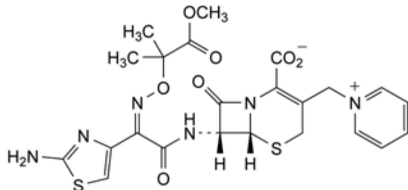
E. (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[[2-(1,1-diméthyléthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]acétyl]amino]-8-oxo-3-[(1-pyridinio)méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate,



F. pyridine,



G. acide 2-[[[(1*Z*)-1-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(oxoéthyl)amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque,

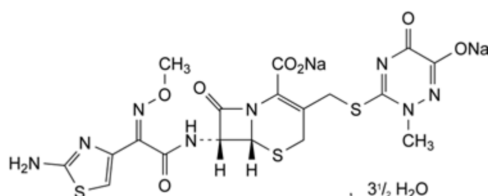


H. (6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-[(2-méthoxy-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy)imino]acétyl]amino]-8-oxo-3-[(1-pyridinio)méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate.

01/2008:0991

CEFTRIAXONE SODIQUE

Ceftriaxonum natricum



$C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3,3^1/_2H_2O$ M_r 662
[104376-79-6]

DÉFINITION

(6*R*,7*R*)-7-[[(2*Z*)-(2-Aminothiazol-4-yl)(méthoxy-imino)acétyl]amino]-3-[[(2-méthyl-5-oxo-6-oxydo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)sulfanyl]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de disodium 3,5-hydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, sensiblement blanche ou jaunâtre, faiblement hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, très peu soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *ceftriaxone sodique SCR*.

B. La substance à examiner donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,40 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 ou JB_5 (*2.2.2*).

Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 8,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 155 à – 170 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 30,0 mg de *ceftriaxone sodique SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *ceftriaxone sodique SCR* et 5,0 mg d'*impureté A de ceftriaxone SCR* dans la phase mobile puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsylilé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 2,0 g de *bromure de tétradécylammonium R* et 2,0 g de *bromure de tétraheptylammonium R* dans un mélange de 440 mL d'*eau R*, de 55 mL de *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,067 M) R*, de 5,0 mL de solution tampon citrate pH 5,0 préparée en dissolvant 20,17 g d'*acide citrique R* dans 800 mL d'*eau R*, en ajustant à pH 5,0 avec de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et en complétant à 1000,0 mL avec de l'*eau R*, et de 500 mL d'*acétonitrile R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la ceftriaxone.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à la ceftriaxone et à l'impureté A.

Limites :
- *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
- *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (4,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Procédé B*) : au maximum 20 ppm.

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,8 pour cent *m/m*.

Eau (*2.5.12*) : 8,0 pour cent à 11,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de substance à examiner.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,08 UI/mg, si la substance à examiner est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

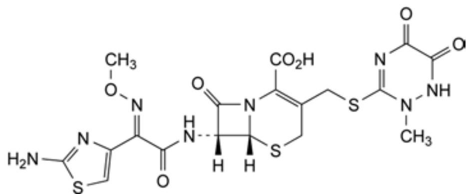
Calculez la teneur pour cent en $C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3$ à partir de la teneur déclarée de la *ceftriaxone sodique SCR*.

Monographies C

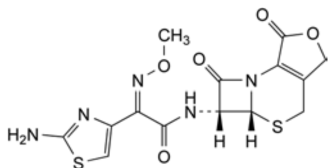
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

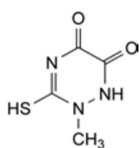
IMPURETÉS



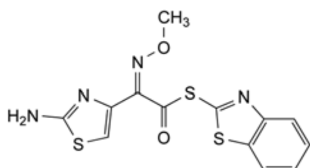
A. acide (6*R*,7*R*)-7-[[(2*E*)-(2-aminothiazol-4-yl)(méthoxyimino)acétyl]amino]-3-[[(2-méthyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tétrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)sulfanyl]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (isomère *E*),



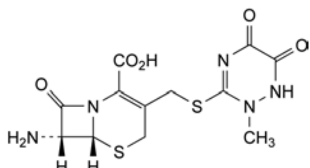
B. (5a*R*,6*R*)-6-[[(2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(méthoxyimino)-acétyl]amino]-5a,6-dihydro-3*H*,7*H*-azéto[2,1-*b*]furo[3,4-*d*][1,3]thiazine-1,7(4*H*)-dione,



C. 2-méthyl-3-sulfanyl-1,2-dihydro-1,2,4-triazine-5,6-dione,



D. (2*Z*)-(2-aminothiazol-4-yl)(méthoxyimino)thioacétate de *S*-benzothiazol-2-yle,

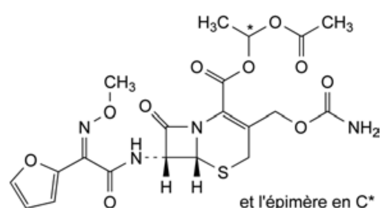


E. acide (6*R*,7*R*)-7-amino-3-[[(2-méthyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tétrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)sulfanyl]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique.

01/2008:1300
corrigé 6.0

CÉFUROXIME AXÉTIL

Cefuroximum axetili



$C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ M_r 510,5

[64544-07-6]

DÉFINITION

Mélange des 2 diastéréoisomères du (6*R*,7*R*)-3[(carbamoyloxy)méthyl]-7-[[(*Z*)-2-(furan-2-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]-amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de (1*RS*)-1-(acétyloxy)éthyle.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, dans l'acétate d'éthyle et dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *céfuroxime axétil SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.
Résultats : les pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention et leur dimension aux pics dus aux diastéréoisomères A et B du céfuroxime axétil dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation. *Préparez la solution à examiner et la solution témoin (d) extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de céfuroxime axétil dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Pour la préparation *in situ* de l'impureté A, chauffez 5 mL de solution à examiner à 60 °C pendant 1 h.

Solution témoin (c). Pour la préparation *in situ* de l'impureté B, exposez 5 mL de solution à examiner à la lumière ultraviolette à 254 nm pendant 24 h.

Solution témoin (d). Dissolvez 10,0 mg de *céfuroxime axétil SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice triméthylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *méthanol R*, solution de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* à 23 g/L (38:62 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 278 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (b) et (c).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les 2 pics dus à l'impureté A et utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les 2 pics dus à l'impureté B.

Rétention relative par rapport au diastéréoisomère A du céfuroxime axétil : diastéréoisomère B du céfuroxime axétil = environ 0,9 ; impureté A = environ 1,2 ; impureté B = 1,7 et 2,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus au diastéréoisomère A du céfuroxime axétil et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 1,5 pour cent pour la somme des 2 pics,
– *impureté B* : au maximum 1,0 pour cent pour la somme des 2 pics,
– *impureté E* : au maximum 0,5 pour cent,

– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 pour cent,

– *total* : au maximum 3,0 pour cent,

– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface des 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Proportion des diastéréoisomères. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées.

Limite : solution à examiner :

– le rapport entre la surface du pic dû au diastéréoisomère A du céfuroxime axétil et la somme de la surface des pics dus aux diastéréoisomères A et B du céfuroxime axétil est de 0,48 à 0,55.

Acétone (*2.4.24*) : au maximum 1,1 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 0,400 g de céfuroxime axétil.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solution témoin (d).

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux diastéréoisomères A et B du céfuroxime axétil,

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 2,0 pour cent pour la somme de la surface des pics dus aux diastéréoisomères A et B du céfuroxime axetil après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ en tenant compte de la somme des surfaces des 2 pics dus aux diastéréoisomères A et B et de la teneur déclarée en $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ du *céfuroxime axétil SCR*.

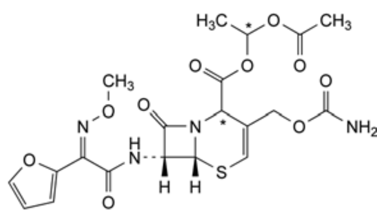
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

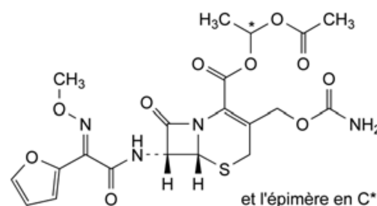
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, E.*

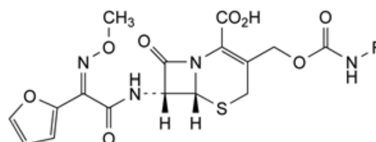
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C, D.*



A. (6R,7R)-3-[(carbamoyloxy)méthyl]-7-[[(*Z*)-2-(furan-2-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-3-ène-2-carboxylate de 1-(acétyloxy)éthyle (isomères Δ^3),

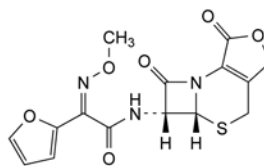


B. (6*R*,7*R*)-3-[(carbamoyloxy)méthyl]-7-[[(*E*)-2-(furan-2-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de (1*RS*)-1-(acétyloxy)éthyle (isomères (*E*)),



C. R = CO-CCl_3 : acide (6*R*,7*R*)-7-[[(*Z*)-2-(furan-2-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]amino]-8-oxo-3-[[[(trichloroacétyl)carbamoyl]oxy]méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique,

D. R = H : céfuroxime,

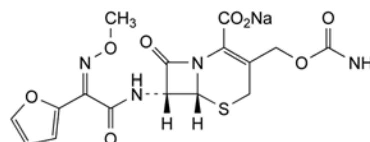


E. (5a*R*,6*R*)-6-[[(2*Z*)-2-(furan-2-yl)-2-(méthoxyimino)acétyl]-amino]-5a,6-dihydro-3*H*,7*H*-azéto[2,1-*b*]furo[3,4-*d*][1,3]-thiazine1,7(4*H*)-dione (décarbamoylcéfuroxime lactone).

01/2008:0992
corrigé 6.0

CÉFUROXIME SODIQUE

Cefuroximum natricum



$C_{16}H_{15}N_4NaO_8S$ M_r 446,4

[56238-63-2]

DÉFINITION

(6*R*,7*R*)-3-[(Carbamoyloxy)méthyl]-7-[[(*Z*)-(furan-2-yl)(méthoxyimino)acétyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de sodium.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, faiblement hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *céfuroxime sodique SCR*.

B. La céfuroxime sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de céfuroxime sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*). Mesurée à 450 nm, l'absorbance (*2.2.25*) de la solution S n'est pas supérieure à 0,25.

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 8,5.

Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 59 à + 66 (substance anhydre).

Dissolvez 0,500 g de céfuroxime sodique dans de la *solution tampon acétate pH 4,6 R*, puis complétez à 25,0 mL avec la même solution tampon.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant emploi ou conservez-les à 2-8 °C.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 25,0 mg de céfuroxime sodique dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *céfuroxime sodique SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Chauffez 20 mL de solution témoin (a) dans un bain-marie à 80 °C pendant 15 min. Refroidissez et injectez immédiatement.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice hexylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 1 volume d'*acétonitrile R* et 99 volumes d'une solution tampon acétate pH 3,4, préparée en dissolvant 6,01 g d'*acide acétique glacial R* et 0,68 g d'*acétate de sodium R* dans de l'*eau R* et en complétant à 1000 mL avec le même solvant.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 273 nm.

Injection : injecteur à boucle de 20 µL ; injectez la solution à examiner (a) et les solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de la céfuroxime.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la céfuroxime et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (3,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Méthode B*) : au maximum 20 ppm.

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,5 pour cent *m/m*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,5 pour cent, déterminé sur 0,400 g de céfuroxime sodique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,10 UI/mg, si la céfuroxime sodique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

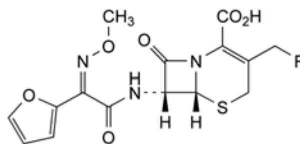
Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en céfuroxime sodique.

CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche et à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

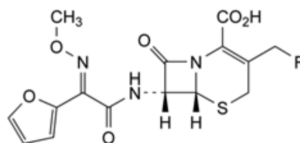


A. R = OH : acide (6*R*,7*R*)-7-[[(*Z*)-(furan-2-yl)(méthoxyimino)acétyl]amino]-3-(hydroxyméthyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (descarbamoylcéfuroxime),

B. R = O-CO-CH_3 : acide (6*R*,7*R*)-3-[(acétyloxy)méthyl]-7-[[(*Z*)-(furan-2-yl)(méthoxyimino)acétyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique,

C. R = H : acide (6*R*,7*R*)-7-[[(*Z*)-(furan-2-yl)(méthoxyimino)acétyl]amino]-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique,

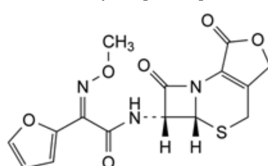
D. R = O-CO-NH-CO-CCl_3 : acide (6*R*,7*R*)-7-[[(*Z*)-(furan-2-yl)(méthoxyimino)acétyl]amino]-8-oxo-3-[[[(trichloroacétyl)carbamoyl]oxy]méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique,



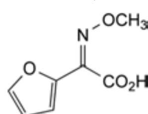
E. R = O-CO-NH_2 : acide (6*R*,7*R*)-3-[(carbamoyloxy)méthyl]-7-[[(*E*)-(furan-2-yl)(méthoxyimino)acétyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique (*trans*-céfuroxime),

F. R = OH : acide (6*R*,7*R*)-7-[[(*E*)-(furan-2-yl)(méthoxyimino)acétyl]amino]-3-(hydroxyméthyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique,

G. R = O-CO-CH_3 : acide (6*R*,7*R*)-3-[(acétyloxy)méthyl]-7-[[(*E*)-(furan-2-yl)(méthoxyimino)acétyl]amino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique,



H. (5a*R*,6*R*)-6-[[(*Z*)-(furan-2-yl)(méthoxyimino)acétyl]amino]-5a,6-dihydro-3H,7*H*-azéto[2,1-*b*]furo[3,4-*d*][1,3]thiazine-1,7(4*H*)-dione,

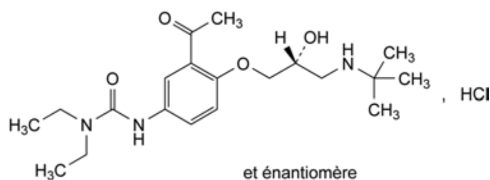


I. acide (*Z*)-(furan-2-yl)(méthoxyimino)acétique.

01/2008:1632
corrigé 6.0

CÉLIPROLOL (CHLORHYDRATE DE)

Celiproloi hydrochloridum



$C_{20}H_{34}ClN_3O_4$ M_r 416,0
[57470-78-7]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 3-[3-acétyl-4-[(2*RS*)-3-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-2-hydroxypropoxy]phényl]-1,1-diéthylurée.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche à très légèrement jaune.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

Le chlorhydrate de céliprolol présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de céliprolol SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Le chlorhydrate de céliprolol donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de céliprolol dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate de céliprolol dans la phase mobile A et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de chlorhydrate de céliprolol et 2 mg de *chlorhydrate d'acébutolol R* dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de céliprolol dans 2 mL de phase mobile A et laissez reposer pendant 24 h (pour l'identification de l'impureté A).

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (d). Dissolvez 10 mg de *céliprolol pour identification des pics SCR* dans la phase mobile A et complétez à 2 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (e). Cette solution est préparée uniquement si nécessaire (voir plus bas) et elle est utilisée pour déterminer l'identité de l'impureté I qui co-élue avec l'impureté H (les 2 impuretés sont issues de voies de synthèse différentes). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté I de céliprolol SCR* dans la phase mobile A et complétez à 2,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *taille* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 91 mL de *tétrahydrofurane R*, 63 mL d'*acétonitrile R1*, 0,6 mL d'*acide pentafluoropropanoïque R* et 0,2 mL d'*acide trifluoracétique R* ; complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1* ;

Temps (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 50	100 → 80	0 → 20
50 - 51	80 → 100	20 → 0
51 - 65	100	0

Débit : 1,4 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 232 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *céliprolol pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés B, E et F.

Rétention relative par rapport au céliprolol (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté D = environ 0,7 ; impureté G = environ 1,2 ; impureté B = environ 1,4 ; impureté F = environ 1,6 ; impureté C = environ 2,2 ; impureté H ou I = environ 2,5 ; impureté E = environ 3,9.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus au céliprolol et à l'acébutolol.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface des pics des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 4,0 ; impureté B = 1,5 ; impureté E = 2,3 ; impureté F = 0,5 ; impureté I = 1,7 ;
– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent), et au plus 1 seul de ces pics présente une surface supérieure à la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent) ;
– si une des limites ci-dessus est dépassée et s'il apparaît un pic avec une rétention relative d'environ 2,5 (impureté H ou I), l'identité de ce pic doit être élucidée par enregistrement d'un spectre UV à l'aide d'un détecteur à barrettes de diode ; si le spectre obtenu est différent du spectre obtenu avec la solution témoin (e), le facteur de correction n'est pas appliqué ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de chlorhydrate de céliprolol.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de chlorhydrate de céliprolol dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* sous atmosphère d'azote et ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de*

sodium 0,1 M et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

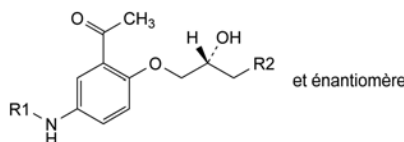
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 41,60 mg de $C_{20}H_{34}ClN_3O_4$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I.

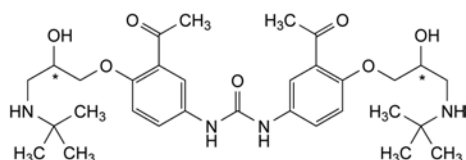


A. R1 = H, R2 = NH-C(CH_3)$_3$: 1-[5-amino-2-[(2*RS*)-3-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-2-hydroxypropoxy]phényl]éthanone,

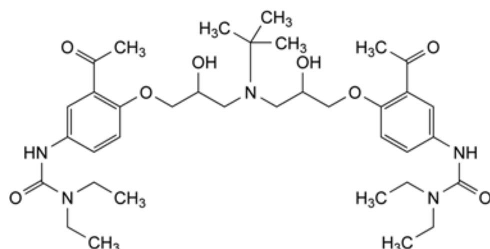
C. R1 = CO-NH-C(CH_3)$_3$, R2 = NH-C(CH_3)$_3$: 1-[3-acétyl-4-[(2*RS*)-3-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-2-hydroxypropoxy]phényl]-3-(1,1-diméthyléthyl)urée,

D. R1 = CO-N(C_2H_5)$_2$, R2 = N(C_2H_5)$_2$: 3-[3-acétyl-4-[(2*RS*)-3-(diéthylamino)-2-hydroxypropoxy]phényl]-1,1-diéthylurée,

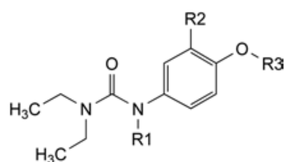
H. R1 = CO-N(C_2H_5)$_2$, R2 = Br : 3-[3-acétyl-4-[(2*RS*)-3-bromo-2-hydroxypropoxy]phényl]-1,1-diéthylurée (composé bromhydrine),



B. 1,3-bis[3-acétyl-4-[3-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-2-hydroxypropoxy]phényl]urée,

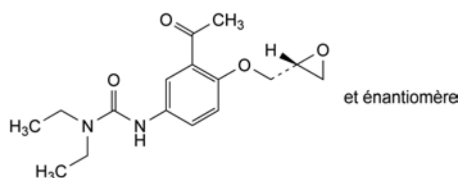


E. 1,1′-[[(1,1-diméthyléthyl)imino]bis[(2-hydroxypropane-1,3-diyl)oxy(3-acétyl-1,4-phénylène)]]bis(3,3-diéthylurée),



F. R1 = R3 = H, R2 = CO-CH_3 : 3-(3-acétyl-4-hydroxyphényl)-1,1-diéthylurée,

I. R1 = CO-CH_3, R2 = H, R3 = C_2H_5 : 1-acétyl-1-(4-éthoxyphényl)-3,3-diéthylurée,



G. 3-[3-acétyl-4-[[(*RS*)-oxiranyl]méthoxy]phényl]-1,1-diéthylurée.

01/2008:2323
corrigé 6.3

CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES HUMAINES

Cellulae stirpes haematopoieticae humanae

Cette monographie constitue une norme pour la préparation et le contrôle des cellules souches hématopoïétiques pour usage thérapeutique. Elle n'exclut pas la mise en oeuvre de méthodes alternatives de préparation et de contrôle acceptables par l'Autorité compétente.

DÉFINITION

Les cellules souches hématopoïétiques humaines sont des cellules primitives multipotentes capables d'auto-renouvellement, de différenciation et de maturation dans toutes les lignées hématopoïétiques. Elles se trouvent en nombre réduit dans la moelle osseuse, dans la fraction des cellules mononucléées du sang circulant et dans le sang du cordon ombilical. La préparation contient également des progéniteurs hématopoïétiques capables de différenciation mais pas d'auto-renouvellement. Le nombre de cellules souches hématopoïétiques et le nombre de progéniteurs hématopoïétiques sont corrélés.

La présente monographie s'applique aux cellules souches hématopoïétiques n'ayant subi ni expansion ni modification génétique et destinées à fournir une prise de greffe entraînant une restauration permanente, à un niveau suffisant de production, de toutes les lignées de cellules sanguines et un rétablissement de leur fonctionnalité chez un receveur dont l'hématopoïèse a été compromise, par exemple, par la maladie, par une chimiothérapie à doses élevées et/ou une radiothérapie ou doit être remplacée dans certaines maladies congénitales. Les cellules souches hématopoïétiques transfusées peuvent provenir du receveur (autologues) ou d'un autre individu (allogéniques).

Les cellules souches hématopoïétiques se distinguent par leur aptitude à reconstituer l'hématopoïèse humaine *in vivo*. Elles ont en outre la capacité de se différencier en cellules formant colonie pouvant donner naissance à des colonies en présence de divers facteurs de croissance. Le marqueur membranaire CD34 est communément utilisé pour l'isolement/la purification des cellules souches hématopoïétiques à partir de préparations brutes et comme indicateur du contenu en cellules souches hématopoïétiques lors du contrôle qualité en routine.

PRODUCTION

DONNEURS

Si des produits allogéniques sont utilisés, ils proviennent de donneurs ayant fait l'objet d'une sélection rigoureuse conformément aux critères de sélection des donneurs. La directive 2004/23/CE de l'Union Européenne traite des critères de sélection des donneurs.

PRÉLÈVEMENT

Cellules souches du sang périphérique. Ces cellules sont prélevées par cytaphérèse, après mobilisation des cellules de la moelle osseuse par administration de facteurs de croissance et/ou traitement des donneurs autologues par des substances cytotoxiques. Les cellules peuvent être traitées pour sélectionner une population voulue et cryoconservées.

Moelle osseuse. La moelle osseuse est prélevée par aspiration des cellules des cavités des os plats, suivie de l'élimination des fragments osseux par filtration et si nécessaire, séparation de la couche leuco-plaquettaire après centrifugation ou à l'aide de trousses du commerce basées sur le principe de la cytaphérèse. Les cellules peuvent être traitées pour sélectionner une population voulue et cryoconservées.

Sang du cordon ombilical. Les cellules hématopoïétiques du sang placentaire sont prélevées sur des placentas par la veine du cordon ombilical. Les cellules sont ensuite cryoconservées.

CRYOCONSERVATION

La cryoconservation permet une conservation de longue durée. Les cellules sont mises en suspension dans un milieu validé contenant un cryoprotecteur approprié (par exemple, le diméthylsulfoxyde) et des macromolécules (par exemple, albumine/plasma autologue) puis congelées dans des poches à congélation. La congélation est effectuée par refroidissement contrôlé selon une méthode validée de manière à maintenir la viabilité des cellules. Elles sont conservées à une température inférieure ou égale à – 140 °C. Lorsque les poches à congélation sont conservées dans d'autres conditions de température et de durée, la fonctionnalité de la préparation doit être validée. Les poches à congélation des donneurs chez lesquels les recherches de marqueurs de maladie infectieuse ont donné des résultats positifs doivent être conservées de façon à empêcher toute contamination croisée.

SUBSTANCES UTILISÉES EN PRODUCTION

La qualité des substances utilisées en production peut constituer un facteur critique pour la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit final, notamment dans le cas de substances d'origine biologique. Ce point est d'une importance particulière en ce qui concerne :

– les protéines, y compris les enzymes et les anticorps,
– les réactifs de cryoconservation,
– les réactifs de purification.

Assurance qualité. Toutes les substances doivent être produites dans le cadre d'un système de management de la qualité reconnu utilisant un outil de production approprié.

Spécifications relatives à la qualité. Une spécification appropriée relative à la qualité doit être présentée pour chaque substance, concernant notamment :

– l'identité,
– l'activité (le cas échéant),
– la pureté,
– la détermination des endotoxines bactériennes (*2.6.14*) (le cas échéant),
– la qualité microbiologique (dénombrement des microorganismes viables totaux, recherche de microorganismes spécifiés),
– la stérilité (*2.6.1*) (le cas échéant).

Sécurité virale. Les exigences du chapitre *5.1.7* s'appliquent.

Encéphalopathies spongiformes transmissibles. Une évaluation du risque d'encéphalopathie spongiforme transmissible lié au produit est effectuée et les mesures appropriées sont prises pour réduire un tel risque au minimum (*5.2.8*).

Eau. L'eau utilisée dans la préparation des produits cellulaires satisfait à la monographie pertinente (*Eau pour préparations injectables (0169), Eau hautement purifiée (1927), Eau purifiée (0008)*). L'eau incorporée dans le produit final satisfait à la section Eau pour préparations injectables en vrac de la monographie *Eau pour préparations injectables (0169)* ; elle est en outre stérile.

ESSAI

Des spécifications cibles sont établies pour les différents essais, mais ne constituent pas des critères rigides d'acceptation.

Parmi les essais effectués figurent les essais suivants (des essais supplémentaires (par exemple, purge, déplétion cellulaire, application allogénique) peuvent être nécessaires selon les traitements appliqués aux cellules et le receveur prévu) :

Numération des cellules nucléées (*2.7.29*).

Viabilité (*2.7.29*). La viabilité est évaluée pour les produits non perfusés dans les 24 h suivant le prélèvement.

Numération des cellules CD34+. Pour les cellules souches du sang périphérique, la numération des progéniteurs CD34+ est déterminée en utilisant un appareillage automatisé validé pour analyser les cellules marquées par des anticorps anti-CD34. L'appareillage et la méthode utilisés doivent être capables de déterminer le nombre de cellules CD34+ avec une sensibilité, une précision et une reproductibilité comparables à celles de l'immunophénotypage (*2.7.23*), au cours duquel les cellules sont marquées à l'aide d'anticorps anti-CD34 et anti-CD45 conjugués à un fluorochrome et analysées par cytométrie en flux (*2.7.24*).

Titrage des cellules formant colonie (CFC) (*2.7.28*). La capacité des cellules à proliférer est établie par un titrage approprié. Il n'est pas nécessaire de l'effectuer sur chaque unité. La corrélation entre la dose de CD34 et la dose de CFC dans une situation donnée (pathologie, conditionnement, mobilisation) est déterminée. Le titrage des CFC est effectué régulièrement. Chaque fois qu'une modification pouvant affecter la qualité des cellules CD34+ est apportée au protocole relatif au conditionnement ou à la mobilisation, l'essai est effectué sur un nombre approprié d'unités.

Contrôle microbiologique. Examinez le produit comme prescrit dans la méthode générale *2.6.27. Contrôle microbiologique des produits cellulaires.* La libération du produit peut avoir lieu avant la fin de l'essai quand cela est justifié.

01/2008:1406
corrigé 6.0

CELLULOSE (ACÉTATE BUTYRATE DE)

Cellulosi acetas butyras

DÉFINITION

Cellulose partiellement ou complètement *O*-acétylée et *O*-butyrylée.

Teneur :

– *groupes acétyle* (C_2H_3O) : 2,0 pour cent à 30,0 pour cent (substance desséchée) ; 90,0 pour cent à 110,0 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette (substance desséchée) ;
– *groupes butyryle* (C_4H_7O) : 16,0 pour cent à 53,0 pour cent (substance desséchée) ; 90,0 pour cent à 110,0 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés blancs, blanc-jaune ou blanc-gris, légèrement hygroscopiques.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, dans l'acide formique, et dans un mélange à volumes égaux de méthanol et de chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence de l'acétate butyrate de cellulose de la Ph. Eur.*

L'intensité des bandes peut varier selon le degré de substitution.

B. La substance à examiner satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Acidité. Dans une fiole conique de 250 mL, introduisez 5,00 g de substance à examiner, ajoutez 150 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, bouchez la fiole, agitez doucement par un mouvement rotatif, puis laissez reposer pendant 3 h. Filtrez, lavez la fiole et le filtre avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage. Ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R1.* Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 3,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M.*

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de substance à examiner satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dans une fiole conique de 500 mL, introduisez 1,000 g de substance à examiner, ajoutez 100 mL d'*acétone R* et 10 mL d'*eau R*. Obturez la fiole et agitez à l'aide d'un agitateur magnétique jusqu'à dissolution complète. Ajoutez 30,0 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* tout en maintenant l'agitation. Obturez la fiole et agitez à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 30 min. Ajoutez 100 mL d'*eau R* chaude à 80 °C, en la faisant couler le long des parois de la fiole, puis agitez pendant 2 min. Refroidissez, centrifugez ou filtrez la suspension, puis lavez le résidu avec de l'*eau R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage, ajustez à pH 3 avec de l'*acide phosphorique dilué R*, puis complétez à 500,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 0,200 g d'*acide acétique glacial R* et 0,400 g d'*acide butyrique R* dans de l'*eau R*, ajustez à pH 3 avec de l'*acide phosphorique dilué R*, puis complétez à 500,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m ; Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *méthanol R*,
– *phase mobile B* : *solution tampon phosphate pH 3,0 R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	5	95
30 - 35	5 → 20	95 → 80
35 - 60	20	80
60 - 61	5	95

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL.

Calculez la teneur pour cent en acide acétique et en acide butyrique à l'aide des chromatogrammes obtenus avec les 2 solutions. Pour calculer la teneur pour cent en groupes acétyle (C_2H_3O) et en groupes butyryle (C_4H_7O), multipliez les teneurs pour cent en acide acétique et en acide butyrique respectivement par 0,717 et 0,807.

CONSERVATION

En récipient étanche.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique les teneurs pour cent nominales en groupes acétyle et butyryle.

01/2009:0887

CELLULOSE (ACÉTATE DE)

Cellulosi acetas

DÉFINITION

Cellulose partiellement ou totalement *O*-acétylée.

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés blancs, blanc-jaune ou blanc-gris, hygroscopiques.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, dans l'acide formique et dans un mélange à volumes égaux de méthanol et de chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acétate de cellulose SCR*.

Préparation : préparez une solution d'acétate de cellulose, préalablement desséché, à 100 g/L dans du *dioxane R*. Etalez 1 goutte de cette solution entre 2 plaques de chlorure de sodium. Séparez les plaques, chauffez-les à 105 °C pendant 1 h, puis réassemblez-les.

ESSAI

Acide libre : au maximum 0,1 pour cent, calculé en acide acétique (substance desséchée).

Dans une fiole conique de 250 mL, introduisez 5,00 g d'acétate de cellulose. Ajoutez 150 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, bouchez la fiole, agitez doucement la suspension, puis laissez reposer pendant 3 h. Filtrez, puis lavez la fiole et le filtre avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, en ajoutant les eaux de lavage au filtrat. Ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et titrez le filtrat additionné des eaux de lavage par l'*hydroxyde de sodium 0,01 M* jusqu'à obtention d'une coloration rose pâle.

Calculé en acide acétique, 1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* correspond à 0,6005 mg d'acide libre.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'acétate de cellulose satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g d'acétate de cellulose.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acétate de cellulose.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

CONSERVATION

En récipient étanche.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour l'acétate de cellulose utilisé comme agent filmogène.

Viscosité apparente. Dissolvez 10 g d'acétate de cellulose dans un mélange de 50 mL de *méthanol R* et de 50 mL de *chlorure de méthylène R*, en agitant. Déterminez la viscosité de cette solution à 20 ± 0,1 °C à l'aide d'un viscosimètre rotatif (*2.2.10*).

Groupes acétyle : généralement 29,0 pour cent à 44,8 pour cent de groupes acétyle (C_2H_3O) (substance desséchée) et généralement 90,0 pour cent à 110,0 pour cent de la teneur nominale en acétyle (substance desséchée).

A. Acétate de cellulose ne contenant pas plus de 42,0 pour cent de groupes acétyle

Dans une fiole conique de 500 mL, introduisez 2,000 g d'acétate de cellulose, ajoutez 100 mL d'*acétone R* puis 10 mL d'*eau R*. Bouchez la fiole et agitez à l'aide d'un agitateur magnétique jusqu'à dissolution complète. Ajoutez 30,0 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* en maintenant sous agitation constante. Il se forme un précipité de cellulose régénérée finement divisé, exempt de grumeaux. Bouchez la fiole et agitez à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 30 min. Ajoutez 100 mL d'*eau R* à 80 °C, lavez les parois de la fiole puis agitez pendant 2 min et refroidissez à température ambiante. Titrez par l'*acide sulfurique 0,5 M* en présence de 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Effectuez un titrage à blanc.

Calculez la teneur pour cent en groupes acétyle à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{4,305\,(n_2 - n_1)}{(100 - d) \times m} \times 100$$

d = perte à la dessiccation, exprimée en pour cent,

m = masse de la prise d'essai, en grammes,

n_1 = nombre de millilitres d'*acide sulfurique 0,5 M* utilisés dans l'essai,

n_2 = nombre de millilitres d'*acide sulfurique 0,5 M* utilisés dans le titrage à blanc.

B. Acétate de cellulose contenant plus de 42,0 pour cent de groupes acétyle

Dans une fiole conique de 500 mL, introduisez 2,000 g d'acétate de cellulose, ajoutez 30 mL de *diméthylsulfoxyde R* et 100 mL d'*acétone R*. Bouchez la fiole et agitez à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 16 h. Ajoutez 30,0 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* en maintenant sous agitation constante. Bouchez la fiole et agitez à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 6 min. Laissez reposer sans agitation pendant 60 min. Reprenez l'agitation et ajoutez 100 mL d'*eau R* à 80 °C, lavez les parois de la fiole, puis agitez pendant 2 min et refroidissez à température ambiante. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,5 M* en présence de 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Ajoutez 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,5 M* en excès, agitez pendant 5 min et laissez reposer pendant 30 min. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,5 M* jusqu'à obtention d'une coloration rose persistante, en agitant à l'aide d'un agitateur magnétique. Calculez le nombre net de millimoles d'*hydroxyde de sodium 0,5 M* consommé, en tenant compte de la moyenne de 2 titrages à blanc.

Calculez la teneur pour cent en groupes acétyle à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{4,305 \times n}{(100 - d) \times m} \times 100$$

d = perte à la dessiccation, exprimée en pour cent,

m = masse de la prise d'essai, en grammes,

n = nombre net de millimoles d'*hydroxyde de sodium 0,5 M* consommé.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour l'acétate de cellulose utilisé comme agent matriciel dans les comprimés à libération prolongée.

Viscosité apparente : voir essai ci-dessus.

Groupes acétyle : voir essai ci-dessus.

Distribution de la masse moléculaire (*2.2.30*).

Distribution de la taille des particules (*2.9.31*).

Aptitude à l'écoulement des poudres (*2.9.36*).

01/2009:0314

CELLULOSE (ACÉTATE PHTALATE DE)

Cellulosi acetas phthalas

[9004-38-0]

DÉFINITION

Cellulose partiellement *O*-acétylée et *O*-phtaloylée.

CARACTÈRES

Aspect : poudre fluide, blanche ou sensiblement blanche, ou paillettes incolores, hygroscopiques.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, soluble dans le diéthylèneglycol, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène. L'acétate phtalate de cellulose se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acétate phtalate de cellulose SCR*.

ESSAI

Acide libre : au maximum 3,0 pour cent, calculé en acide phtalique (substance anhydre).

Agitez 3,0 g d'acétate phtalate de cellulose pendant 2 h avec 100 mL d'une solution de *méthanol R* à 50 pour cent *V/V*, puis filtrez. Lavez le ballon et le filtre avec 2 fois 10 mL d'une solution de *méthanol R* à 50 pour cent *V/V*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage, ajoutez de la *solution de phénolphtaléine R* et titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à faible coloration rose. Effectuez un essai à blanc sur 120 mL d'une solution de *méthanol R* à 50 pour cent *V/V*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 8,3 mg d'acide libre, calculé en acide phtalique.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'acétate phtalate de cellulose satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g d'acétate phtalate de cellulose.

Effectuez l'essai en utilisant un mélange de 2 volumes de *chlorure de méthylène R* et de 3 volumes d'*éthanol anhydre R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acétate phtalate de cellulose.

CONSERVATION

En récipient étanche.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle

sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour l'acétate phtalate de cellulose utilisé comme agent filmogène dans les comprimés et les capsules gastro-résistants.

Monographies C

Viscosité apparente (*2.2.9*) : généralement 45 mPa·s à 90 mPa·s, déterminé à 25 °C.

Dissolvez 15 g d'acétate phtalate de cellulose, calculés par rapport à la substance anhydre, dans 85 g d'un mélange de 1 partie d'*eau R* et de 249 parties d'*acétone R*.

Solubilité d'un film. Dissolvez environ 0,15 g dans 1 mL d'*acétone R* et versez la solution sur une plaque de verre transparent. Un film se forme. Prélevez un morceau de film et placez-le dans un ballon contenant de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Il ne se dissout pas. Placez ensuite le morceau de film dans un ballon contenant de la *solution tampon phosphate pH 6,8 R*. Il se dissout.

Groupes phtaloyle ($C_8H_5O_3$; M_r 149,1) : généralement 30,0 pour cent à 36,0 pour cent (substance anhydre et exempte d'acide). Dissolvez 1,000 g d'acétate phtalate de cellulose dans 50 mL d'un mélange de 2 volumes d'*acétone R* et de 3 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* et titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Effectuez un titrage à blanc.

Calculez la teneur pour cent en groupes phtaloyle (P) à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{14\,910n}{(100-a)\,(100-S)\,m}-\frac{179,5S}{(100-S)}$$

a = teneur pour cent en eau,

m = masse de la prise d'essai, en grammes,

n = volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé, en millilitres,

S = teneur pour cent en acide libre (voir Essai).

Groupes acétyle (C_2H_3O ; M_r 43,05) : généralement 21,5 pour cent à 26,0 pour cent (substance anhydre et exempte d'acide). Chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min 0,100 g d'acétate phtalate de cellulose avec 25,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Refroidissez et ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Effectuez un titrage à blanc.

Calculez la teneur pour cent en groupes acétyle à l'aide de l'expression suivante :

$$\left[\frac{4305\,(n_2-n_1)}{(100-a)\,(100-S)\,m}-\frac{51,8S}{(100-S)}\right]-0,578P$$

a = teneur pour cent en eau,

m = masse de la prise d'essai, en grammes,

n_1 = volume d'*acide chlorhydrique 0,1 M* utilisé dans l'essai, en millilitres,

n_2 = volume d'*acide chlorhydrique 0,1 M* utilisé dans le titrage à blanc, en millilitres,

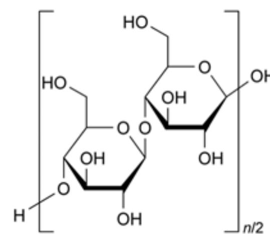
P = teneur pour cent en groupes phtaloyle,

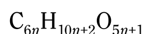
S = teneur pour cent en acide libre (voir Essai).

01/2009:0315

CELLULOSE EN POUDRE

Cellulosi pulvis





$C_{6n}H_{10n+2}O_{5n+1}$

DÉFINITION

Cellulose purifiée et mécaniquement désagrégée, préparée par traitement de l'alpha-cellulose obtenue sous forme de pulpe à partir d'une matière végétale fibreuse.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium à 50 g/L, pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre, dans le toluène, dans les acides dilués et dans la plupart des solvants organiques.

IDENTIFICATION

A. Sur un verre de montre, placez environ 10 mg de cellulose en poudre et dispersez dans 2 mL de *solution de chlorure de zinc iodée R*. La substance se colore en bleu-violet.

B. Le degré de polymérisation est supérieur à 440.

Dans une fiole conique de 125 mL, déposez 0,250 g de cellulose en poudre. Ajoutez 25,0 mL d'*eau R* et 25,0 mL de *solution d'hydroxyde de cupriéthylènediamine R*. Faites passer immédiatement un courant d'*azote R*, bouchez la fiole et agitez jusqu'à dissolution complète. Transvasez un volume approprié de la solution dans un viscosimètre capillaire approprié (*2.2.9*). Equilibrez la solution à 25 ± 0,1 °C pendant au moins 5 min. Chronométrez le temps d'écoulement entre 2 graduations du viscosimètre et exprimez en secondes le temps t_1 mesuré. Calculez la viscosité cinématique ν_1 de la solution d'après l'expression suivante :

$$t_1\,(k_1)$$

dans laquelle k_1 est la constante du viscosimètre.

Prélevez un volume approprié de *solution d'hydroxyde de cupriéthylènediamine R* et diluez avec le même volume d'*eau R*. A l'aide d'un viscosimètre capillaire approprié, déterminez le temps d'écoulement t_2 de cette solution. Calculez la viscosité cinématique ν_2 du solvant d'après l'expression suivante :

$$t_2\,(k_2)$$

dans laquelle k_2 est la constante du viscosimètre.

Déterminez la viscosité relative η_{rel} de l'échantillon de poudre de cellulose, d'après l'expression suivante :

$$\nu_1/\nu_2$$

Déterminez la viscosité intrinsèque $[\eta]_c$ par interpolation, en utilisant la table de viscosité intrinsèque (tableau 0315.-1).

Calculez le degré de polymérisation *P* à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{95\,[\eta]_c}{m\,[(100-b)\,/100]}$$

dans laquelle *m* est la masse en grammes de la prise d'essai et *b* est la valeur obtenue dans l'essai de perte à la dessiccation en pour cent.

Tableau 0315.-1. – *Table de viscosité intrinsèque*

Viscosité intrinsèque $[\eta]_c$ en fonction de la valeur de la viscosité relative η_{rel}										
					$[\eta]_c$					
η_{rel}	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
1,1	0,098	0,106	0,115	0,125	0,134	0,143	0,152	0,161	0,170	0,180
1,2	0,189	0,198	0,207	0,216	0,225	0,233	0,242	0,250	0,259	0,268
1,3	0,276	0,285	0,293	0,302	0,310	0,318	0,326	0,334	0,342	0,350
1,4	0,358	0,367	0,375	0,383	0,391	0,399	0,407	0,414	0,422	0,430
1,5	0,437	0,445	0,453	0,460	0,468	0,476	0,484	0,491	0,499	0,507
1,6	0,515	0,522	0,529	0,536	0,544	0,551	0,558	0,566	0,573	0,580
1,7	0,587	0,595	0,602	0,608	0,615	0,622	0,629	0,636	0,642	0,649
1,8	0,656	0,663	0,670	0,677	0,683	0,690	0,697	0,704	0,710	0,717
1,9	0,723	0,730	0,736	0,743	0,749	0,756	0,762	0,769	0,775	0,782
2,0	0,788	0,795	0,802	0,809	0,815	0,821	0,827	0,833	0,840	0,846
2,1	0,852	0,858	0,864	0,870	0,876	0,882	0,888	0,894	0,900	0,906
2,2	0,912	0,918	0,924	0,929	0,935	0,941	0,948	0,953	0,959	0,965
2,3	0,971	0,976	0,983	0,988	0,994	1,000	1,006	1,011	1,017	1,022
2,4	1,028	1,033	1,039	1,044	1,050	1,056	1,061	1,067	1,072	1,078
2,5	1,083	1,089	1,094	1,100	1,105	1,111	1,116	1,121	1,126	1,131
2,6	1,137	1,142	1,147	1,153	1,158	1,163	1,169	1,174	1,179	1,184
2,7	1,190	1,195	1,200	1,205	1,210	1,215	1,220	1,225	1,230	1,235
2,8	1,240	1,245	1,250	1,255	1,260	1,265	1,270	1,275	1,280	1,285
2,9	1,290	1,295	1,300	1,305	1,310	1,314	1,319	1,324	1,329	1,333
3,0	1,338	1,343	1,348	1,352	1,357	1,362	1,367	1,371	1,376	1,381
3,1	1,386	1,390	1,395	1,400	1,405	1,409	1,414	1,418	1,423	1,427
3,2	1,432	1,436	1,441	1,446	1,450	1,455	1,459	1,464	1,468	1,473
3,3	1,477	1,482	1,486	1,491	1,496	1,500	1,504	1,508	1,513	1,517
3,4	1,521	1,525	1,529	1,533	1,537	1,542	1,546	1,550	1,554	1,558
3,5	1,562	1,566	1,570	1,575	1,579	1,583	1,587	1,591	1,595	1,600
3,6	1,604	1,608	1,612	1,617	1,621	1,625	1,629	1,633	1,637	1,642
3,7	1,646	1,650	1,654	1,658	1,662	1,666	1,671	1,675	1,679	1,683
3,8	1,687	1,691	1,695	1,700	1,704	1,708	1,712	1,715	1,719	1,723
3,9	1,727	1,731	1,735	1,739	1,742	1,746	1,750	1,754	1,758	1,762
4,0	1,765	1,769	1,773	1,777	1,781	1,785	1,789	1,792	1,796	1,800
4,1	1,804	1,808	1,811	1,815	1,819	1,822	1,826	1,830	1,833	1,837
4,2	1,841	1,845	1,848	1,852	1,856	1,859	1,863	1,867	1,870	1,874
4,3	1,878	1,882	1,885	1,889	1,893	1,896	1,900	1,904	1,907	1,911
4,4	1,914	1,918	1,921	1,925	1,929	1,932	1,936	1,939	1,943	1,946
4,5	1,950	1,954	1,957	1,961	1,964	1,968	1,971	1,975	1,979	1,982
4,6	1,986	1,989	1,993	1,996	2,000	2,003	2,007	2,010	2,013	2,017
4,7	2,020	2,023	2,027	2,030	2,033	2,037	2,040	2,043	2,047	2,050
4,8	2,053	2,057	2,060	2,063	2,067	2,070	2,073	2,077	2,080	2,083

Monographies C

Viscosité intrinsèque $[\eta]_c$ en fonction de la valeur de la viscosité relative η_{rel}

					$[\eta]_c$					
η_{rel}	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
4,9	2,087	2,090	2,093	2,097	2,100	2,103	2,107	2,110	2,113	2,116
5,0	2,119	2,122	2,125	2,129	2,132	2,135	2,139	2,142	2,145	2,148
5,1	2,151	2,154	2,158	2,160	2,164	2,167	2,170	2,173	2,176	2,180
5,2	2,183	2,186	2,190	2,192	2,195	2,197	2,200	2,203	2,206	2,209
5,3	2,212	2,215	2,218	2,221	2,224	2,227	2,230	2,233	2,236	2,240
5,4	2,243	2,246	2,249	2,252	2,255	2,258	2,261	2,264	2,267	2,270
5,5	2,273	2,276	2,279	2,282	2,285	2,288	2,291	2,294	2,297	2,300
5,6	2,303	2,306	2,309	2,312	2,315	2,318	2,320	2,324	2,326	2,329
5,7	2,332	2,335	2,338	2,341	2,344	2,347	2,350	2,353	2,355	2,358
5,8	2,361	2,364	2,367	2,370	2,373	2,376	2,379	2,382	2,384	2,387
5,9	2,390	2,393	2,396	2,400	2,403	2,405	2,408	2,411	2,414	2,417
6,0	2,419	2,422	2,425	2,428	2,431	2,433	2,436	2,439	2,442	2,444
6,1	2,447	2,450	2,453	2,456	2,458	2,461	2,464	2,467	2,470	2,472
6,2	2,475	2,478	2,481	2,483	2,486	2,489	2,492	2,494	2,497	2,500
6,3	2,503	2,505	2,508	2,511	2,513	2,516	2,518	2,521	2,524	2,526
6,4	2,529	2,532	2,534	2,537	2,540	2,542	2,545	2,547	2,550	2,553
6,5	2,555	2,558	2,561	2,563	2,566	2,568	2,571	2,574	2,576	2,579
6,6	2,581	2,584	2,587	2,590	2,592	2,595	2,597	2,600	2,603	2,605
6,7	2,608	2,610	2,613	2,615	2,618	2,620	2,623	2,625	2,627	2,630
6,8	2,633	2,635	2,637	2,640	2,643	2,645	2,648	2,650	2,653	2,655
6,9	2,658	2,660	2,663	2,665	2,668	2,670	2,673	2,675	2,678	2,680
7,0	2,683	2,685	2,687	2,690	2,693	2,695	2,698	2,700	2,702	2,705
7,1	2,707	2,710	2,712	2,714	2,717	2,719	2,721	2,724	2,726	2,729
7,2	2,731	2,733	2,736	2,738	2,740	2,743	2,745	2,748	2,750	2,752
7,3	2,755	2,757	2,760	2,762	2,764	2,767	2,769	2,771	2,774	2,776
7,4	2,779	2,781	2,783	2,786	2,788	2,790	2,793	2,795	2,798	2,800
7,5	2,802	2,805	2,807	2,809	2,812	2,814	2,816	2,819	2,821	2,823
7,6	2,826	2,828	2,830	2,833	2,835	2,837	2,840	2,842	2,844	2,847
7,7	2,849	2,851	2,854	2,856	2,858	2,860	2,863	2,865	2,868	2,870
7,8	2,873	2,875	2,877	2,879	2,881	2,884	2,887	2,889	2,891	2,893
7,9	2,895	2,898	2,900	2,902	2,905	2,907	2,909	2,911	2,913	2,915
8,0	2,918	2,920	2,922	2,924	2,926	2,928	2,931	2,933	2,935	2,937
8,1	2,939	2,942	2,944	2,946	2,948	2,950	2,952	2,955	2,957	2,959
8,2	2,961	2,963	2,966	2,968	2,970	2,972	2,974	2,976	2,979	2,981
8,3	2,983	2,985	2,987	2,990	2,992	2,994	2,996	2,998	3,000	3,002
8,4	3,004	3,006	3,008	3,010	3,012	3,015	3,017	3,019	3,021	3,023
8,5	3,025	3,027	3,029	3,031	3,033	3,035	3,037	3,040	3,042	3,044
8,6	3,046	3,048	3,050	3,052	3,054	3,056	3,058	3,060	3,062	3,064
8,7	3,067	3,069	3,071	3,073	3,075	3,077	3,079	3,081	3,083	3,085
8,8	3,087	3,089	3,092	3,094	3,096	3,098	3,100	3,102	3,104	3,106
8,9	3,108	3,110	3,112	3,114	3,116	3,118	3,120	3,122	3,124	3,126

Viscosité intrinsèque $[\eta]_c$ en fonction de la valeur de la viscosité relative η_{rel}

	$[\eta]_c$									
η_{rel}	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
9,0	3,128	3,130	3,132	3,134	3,136	3,138	3,140	3,142	3,144	3,146
9,1	3,148	3,150	3,152	3,154	3,156	3,158	3,160	3,162	3,164	3,166
9,2	3,168	3,170	3,172	3,174	3,176	3,178	3,180	3,182	3,184	3,186
9,3	3,188	3,190	3,192	3,194	3,196	3,198	3,200	3,202	3,204	3,206
9,4	3,208	3,210	3,212	3,214	3,215	3,217	3,219	3,221	3,223	3,225
9,5	3,227	3,229	3,231	3,233	3,235	3,237	3,239	3,241	3,242	3,244
9,6	3,246	3,248	3,250	3,252	3,254	3,256	3,258	3,260	3,262	3,264
9,7	3,266	3,268	3,269	3,271	3,273	3,275	3,277	3,279	3,281	3,283
9,8	3,285	3,287	3,289	3,291	3,293	3,295	3,297	3,298	3,300	3,302
9,9	3,304	3,305	3,307	3,309	3,311	3,313	3,316	3,318	3,320	3,321

Viscosité intrinsèque $[\eta]_c$ en fonction de la valeur de la viscosité relative η_{rel}

	$[\eta]_c$									
η_{rel}	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
10	3,32	3,34	3,36	3,37	3,39	3,41	3,43	3,45	3,46	3,48
11	3,50	3,52	3,53	3,55	3,56	3,58	3,60	3,61	3,63	3,64
12	3,66	3,68	3,69	3,71	3,72	3,74	3,76	3,77	3,79	3,80
13	3,80	3,83	3,85	3,86	3,88	3,89	3,90	3,92	3,93	3,95
14	3,96	3,97	3,99	4,00	4,02	4,03	4,04	4,06	4,07	4,09
15	4,10	4,11	4,13	4,14	4,15	4,17	4,18	4,19	4,20	4,22
16	4,23	4,24	4,25	4,27	4,28	4,29	4,30	4,31	4,33	4,34
17	4,35	4,36	4,37	4,38	4,39	4,41	4,42	4,43	4,44	4,45
18	4,46	4,47	4,48	4,49	4,50	4,52	4,53	4,54	4,55	4,56
19	4,57	4,58	4,59	4,60	4,61	4,62	4,63	4,64	4,65	4,66

ESSAI

Solubilité. Dissolvez 50 mg de cellulose en poudre dans 10 mL de *solution ammoniacale de tétramminecuivre R*. La substance se dissout complètement sans laisser de résidu.

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,5 pour le surnageant.

Mélangez 10 g de cellulose en poudre et 90 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et laissez reposer pendant 1 h en agitant de temps à autre.

Substances solubles dans l'éther : au maximum 0,15 pour cent (15 mg) pour la différence entre la masse du résidu et celle correspondant au blanc.

Dans une colonne de chromatographie d'un diamètre intérieur d'environ 20 mm, placez 10,0 g de cellulose en poudre. Faites passer 50 mL d'*éther exempt de peroxydes R* à travers la colonne. Evaporez l'éluat à siccité dans une capsule d'évaporation préalablement séchée et pesée, dans un courant d'air, sous une hotte. Quand tout l'éther s'est évaporé, desséchez le résidu à 105 °C pendant 30 min puis laissez refroidir dans un dessiccateur et pesez. Effectuez un essai à blanc.

Substances solubles dans l'eau : au maximum 1,5 pour cent (15,0 mg) pour la différence entre la masse du résidu et celle correspondant au blanc.

Agitez 6,0 g de cellulose en poudre avec 90 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 10 min. Filtrez sous vide et recueillez le filtrat dans un vase taré. Eliminez les 10 premiers mL du filtrat et passez le filtrat à travers le même filtre une 2de fois, si nécessaire, pour obtenir un filtrat limpide. Evaporez à siccité sans calcination 15,0 mL de ce filtrat dans une capsule d'évaporation préalablement pesée. Desséchez à 105 °C pendant 1 h, laissez refroidir dans un dessiccateur et pesez. Effectuez un essai à blanc dans les mêmes conditions.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de cellulose en poudre satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 6,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de cellulose en poudre.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,3 pour cent (substance desséchée), déterminé sur 1,0 g de cellulose en poudre.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de *Pseudomonas aeruginosa* (*2.6.13*).

Absence de *Staphylococcus aureus* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour

démontrer que la substances satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour la cellulose en poudre utilisée comme diluant ou désagrégeant.

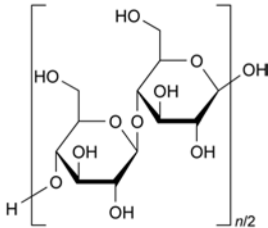
Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

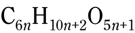
Aptitude à l'écoulement des poudres (*2.9.36*).

01/2009:0316

CELLULOSE MICROCRISTALLINE

Cellulosum microcristallinum




$C_{6n}H_{10n+2}O_{5n+1}$

DÉFINITION

Cellulose purifiée, partiellement dépolymérisée, préparée par traitement avec des acides minéraux de l'alpha-cellulose obtenue sous forme de pulpe à partir de matière végétale fibreuse.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou granuleuse.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre, dans le toluène, dans les acides dilués et dans une solution d'hydroxyde de sodium à 50 g/L.

IDENTIFICATION

A. Sur un verre de montre, placez environ 10 mg de cellulose microcristalline et dispersez dans 2 mL de *solution de chlorure de zinc iodée R*. La substance se colore en bleu-violet.

B. Le degré de polymérisation est au maximum de 350.

Dans une fiole conique de 125 mL, placez 1,300 g de cellulose microcristalline. Ajoutez 25,0 mL d'*eau R* et 25,0 mL de *solution d'hydroxyde de cupriéthylènediamine R*. Faites passer immédiatement un courant d'*azote R*, bouchez la fiole et agitez jusqu'à dissolution complète. Transvasez un volume approprié de la solution dans un viscosimètre capillaire approprié (*2.2.9*). Equilibrez la solution à 25 ± 0,1 °C pendant au moins 5 min. Chronométrez le temps d'écoulement entre 2 graduations du viscosimètre et exprimez en secondes le temps t_1 mesuré. Calculez la viscosité cinématique ν_1 de la solution d'après l'expression suivante :

$$t_1\ (k_1)$$

dans laquelle k_1 est la constante du viscosimètre.

Prélevez un volume approprié de *solution d'hydroxyde de cupriéthylènediamine R* et diluez avec le même volume d'*eau R*. A l'aide d'un viscosimètre capillaire approprié, déterminez le temps d'écoulement t_2 de cette solution. Calculez la viscosité cinématique ν_2 du solvant d'après l'expression suivante :

$$t_2\ (k_2)$$

dans laquelle k_2 est la constante du viscosimètre.

Déterminez la viscosité relative η_{rel} de l'échantillon de cellulose microcristalline, d'après l'expression suivante :

$$\nu_1/\nu_2$$

Déterminez la viscosité intrinsèque $[\eta]_c$ par extrapolation, en utilisant la table de viscosité intrinsèque (tableau 0316.-1).

Calculez le degré de polymérisation P d'après l'expression suivante :

$$\frac{95\ [\eta]_c}{m\ [(100-b)\ /100]}$$

dans laquelle m est la masse en grammes de la prise d'essai et b est la valeur obtenue dans l'essai de perte à la dessiccation en pour cent.

Tableau 0316.-1. – *Table de viscosité intrinsèque*

Viscosité intrinsèque $[\eta]_c$ en fonction de la valeur de la viscosité relative η_{rel}

	$[\eta]_c$									
η_{rel}	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
1,1	0,098	0,106	0,115	0,125	0,134	0,143	0,152	0,161	0,170	0,180
1,2	0,189	0,198	0,207	0,216	0,225	0,233	0,242	0,250	0,259	0,268
1,3	0,276	0,285	0,293	0,302	0,310	0,318	0,326	0,334	0,342	0,350
1,4	0,358	0,367	0,375	0,383	0,391	0,399	0,407	0,414	0,422	0,430
1,5	0,437	0,445	0,453	0,460	0,468	0,476	0,484	0,491	0,499	0,507
1,6	0,515	0,522	0,529	0,536	0,544	0,551	0,558	0,566	0,573	0,580
1,7	0,587	0,595	0,602	0,608	0,615	0,622	0,629	0,636	0,642	0,649
1,8	0,656	0,663	0,670	0,677	0,683	0,690	0,697	0,704	0,710	0,717
1,9	0,723	0,730	0,736	0,743	0,749	0,756	0,762	0,769	0,775	0,782
2,0	0,788	0,795	0,802	0,809	0,815	0,821	0,827	0,833	0,840	0,846
2,1	0,852	0,858	0,864	0,870	0,876	0,882	0,888	0,894	0,900	0,906
2,2	0,912	0,918	0,924	0,929	0,935	0,941	0,948	0,953	0,959	0,965

Viscosité intrinsèque $[\eta]_c$ en fonction de la valeur de la viscosité relative η_{rel}

	$[\eta]_c$									
η_{rel}	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
2,3	0,971	0,976	0,983	0,988	0,994	1,000	1,006	1,011	1,017	1,022
2,4	1,028	1,033	1,039	1,044	1,050	1,056	1,061	1,067	1,072	1,078
2,5	1,083	1,089	1,094	1,100	1,105	1,111	1,116	1,121	1,126	1,131
2,6	1,137	1,142	1,147	1,153	1,158	1,163	1,169	1,174	1,179	1,184
2,7	1,190	1,195	1,200	1,205	1,210	1,215	1,220	1,225	1,230	1,235
2,8	1,240	1,245	1,250	1,255	1,260	1,265	1,270	1,275	1,280	1,285
2,9	1,290	1,295	1,300	1,305	1,310	1,314	1,319	1,324	1,329	1,333
3,0	1,338	1,343	1,348	1,352	1,357	1,362	1,367	1,371	1,376	1,381
3,1	1,386	1,390	1,395	1,400	1,405	1,409	1,414	1,418	1,423	1,427
3,2	1,432	1,436	1,441	1,446	1,450	1,455	1,459	1,464	1,468	1,473
3,3	1,477	1,482	1,486	1,491	1,496	1,500	1,504	1,508	1,513	1,517
3,4	1,521	1,525	1,529	1,533	1,537	1,542	1,546	1,550	1,554	1,558
3,5	1,562	1,566	1,570	1,575	1,579	1,583	1,587	1,591	1,595	1,600
3,6	1,604	1,608	1,612	1,617	1,621	1,625	1,629	1,633	1,637	1,642
3,7	1,646	1,650	1,654	1,658	1,662	1,666	1,671	1,675	1,679	1,683
3,8	1,687	1,691	1,695	1,700	1,704	1,708	1,712	1,715	1,719	1,723
3,9	1,727	1,731	1,735	1,739	1,742	1,746	1,750	1,754	1,758	1,762
4,0	1,765	1,769	1,773	1,777	1,781	1,785	1,789	1,792	1,796	1,800
4,1	1,804	1,808	1,811	1,815	1,819	1,822	1,826	1,830	1,833	1,837
4,2	1,841	1,845	1,848	1,852	1,856	1,859	1,863	1,867	1,870	1,874
4,3	1,878	1,882	1,885	1,889	1,893	1,896	1,900	1,904	1,907	1,911
4,4	1,914	1,918	1,921	1,925	1,929	1,932	1,936	1,939	1,943	1,946
4,5	1,950	1,954	1,957	1,961	1,964	1,968	1,971	1,975	1,979	1,982
4,6	1,986	1,989	1,993	1,996	2,000	2,003	2,007	2,010	2,013	2,017
4,7	2,020	2,023	2,027	2,030	2,033	2,037	2,040	2,043	2,047	2,050
4,8	2,053	2,057	2,060	2,063	2,067	2,070	2,073	2,077	2,080	2,083
4,9	2,087	2,090	2,093	2,097	2,100	2,103	2,107	2,110	2,113	2,116
5,0	2,119	2,122	2,125	2,129	2,132	2,135	2,139	2,142	2,145	2,148
5,1	2,151	2,154	2,158	2,160	2,164	2,167	2,170	2,173	2,176	2,180
5,2	2,183	2,186	2,190	2,192	2,195	2,197	2,200	2,203	2,206	2,209
5,3	2,212	2,215	2,218	2,221	2,224	2,227	2,230	2,233	2,236	2,240
5,4	2,243	2,246	2,249	2,252	2,255	2,258	2,261	2,264	2,267	2,270
5,5	2,273	2,276	2,279	2,282	2,285	2,288	2,291	2,294	2,297	2,300
5,6	2,303	2,306	2,309	2,312	2,315	2,318	2,320	2,324	2,326	2,329
5,7	2,332	2,335	2,338	2,341	2,344	2,347	2,350	2,353	2,355	2,358
5,8	2,361	2,364	2,367	2,370	2,373	2,376	2,379	2,382	2,384	2,387
5,9	2,390	2,393	2,396	2,400	2,403	2,405	2,408	2,411	2,414	2,417
6,0	2,419	2,422	2,425	2,428	2,431	2,433	2,436	2,439	2,442	2,444
6,1	2,447	2,450	2,453	2,456	2,458	2,461	2,464	2,467	2,470	2,472
6,2	2,475	2,478	2,481	2,483	2,486	2,489	2,492	2,494	2,497	2,500
6,3	2,503	2,505	2,508	2,511	2,513	2,516	2,518	2,521	2,524	2,526

Viscosité intrinsèque $[\eta]_c$ en fonction de la valeur de la viscosité relative η_{rel}

	$[\eta]_c$									
η_{rel}	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
6,4	2,529	2,532	2,534	2,537	2,540	2,542	2,545	2,547	2,550	2,553
6,5	2,555	2,558	2,561	2,563	2,566	2,568	2,571	2,574	2,576	2,579
6,6	2,581	2,584	2,587	2,590	2,592	2,595	2,597	2,600	2,603	2,605
6,7	2,608	2,610	2,613	2,615	2,618	2,620	2,623	2,625	2,627	2,630
6,8	2,633	2,635	2,637	2,640	2,643	2,645	2,648	2,650	2,653	2,655
6,9	2,658	2,660	2,663	2,665	2,668	2,670	2,673	2,675	2,678	2,680
7,0	2,683	2,685	2,687	2,690	2,693	2,695	2,698	2,700	2,702	2,705
7,1	2,707	2,710	2,712	2,714	2,717	2,719	2,721	2,724	2,726	2,729
7,2	2,731	2,733	2,736	2,738	2,740	2,743	2,745	2,748	2,750	2,752
7,3	2,755	2,757	2,760	2,762	2,764	2,767	2,769	2,771	2,774	2,776
7,4	2,779	2,781	2,783	2,786	2,788	2,790	2,793	2,795	2,798	2,800
7,5	2,802	2,805	2,807	2,809	2,812	2,814	2,816	2,819	2,821	2,823
7,6	2,826	2,828	2,830	2,833	2,835	2,837	2,840	2,842	2,844	2,847
7,7	2,849	2,851	2,854	2,856	2,858	2,860	2,863	2,865	2,868	2,870
7,8	2,873	2,875	2,877	2,879	2,881	2,884	2,887	2,889	2,891	2,893
7,9	2,895	2,898	2,900	2,902	2,905	2,907	2,909	2,911	2,913	2,915
8,0	2,918	2,920	2,922	2,924	2,926	2,928	2,931	2,933	2,935	2,937
8,1	2,939	2,942	2,944	2,946	2,948	2,950	2,952	2,955	2,957	2,959
8,2	2,961	2,963	2,966	2,968	2,970	2,972	2,974	2,976	2,979	2,981
8,3	2,983	2,985	2,987	2,990	2,992	2,994	2,996	2,998	3,000	3,002
8,4	3,004	3,006	3,008	3,010	3,012	3,015	3,017	3,019	3,021	3,023
8,5	3,025	3,027	3,029	3,031	3,033	3,035	3,037	3,040	3,042	3,044
8,6	3,046	3,048	3,050	3,052	3,054	3,056	3,058	3,060	3,062	3,064
8,7	3,067	3,069	3,071	3,073	3,075	3,077	3,079	3,081	3,083	3,085
8,8	3,087	3,089	3,092	3,094	3,096	3,098	3,100	3,102	3,104	3,106
8,9	3,108	3,110	3,112	3,114	3,116	3,118	3,120	3,122	3,124	3,126
9,0	3,128	3,130	3,132	3,134	3,136	3,138	3,140	3,142	3,144	3,146
9,1	3,148	3,150	3,152	3,154	3,156	3,158	3,160	3,162	3,164	3,166
9,2	3,168	3,170	3,172	3,174	3,176	3,178	3,180	3,182	3,184	3,186
9,3	3,188	3,190	3,192	3,194	3,196	3,198	3,200	3,202	3,204	3,206
9,4	3,208	3,210	3,212	3,214	3,215	3,217	3,219	3,221	3,223	3,225
9,5	3,227	3,229	3,231	3,233	3,235	3,237	3,239	3,241	3,242	3,244
9,6	3,246	3,248	3,250	3,252	3,254	3,256	3,258	3,260	3,262	3,264
9,7	3,266	3,268	3,269	3,271	3,273	3,275	3,277	3,279	3,281	3,283
9,8	3,285	3,287	3,289	3,291	3,293	3,295	3,297	3,298	3,300	3,302
9,9	3,304	3,305	3,307	3,309	3,311	3,313	3,316	3,318	3,320	3,321

Viscosité intrinsèque $[\eta]_c$ en fonction de la valeur de la viscosité relative η_{rel}

	$[\eta]_c$									
η_{rel}	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
10	3,32	3,34	3,36	3,37	3,39	3,41	3,43	3,45	3,46	3,48
11	3,50	3,52	3,53	3,55	3,56	3,58	3,60	3,61	3,63	3,64
12	3,66	3,68	3,69	3,71	3,72	3,74	3,76	3,77	3,79	3,80

Viscosité intrinsèque $[\eta]_c$ en fonction de la valeur de la viscosité relative η_{rel}

	$[\eta]_c$									
η_{rel}	0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
13	3,80	3,83	3,85	3,86	3,88	3,89	3,90	3,92	3,93	3,95
14	3,96	3,97	3,99	4,00	4,02	4,03	4,04	4,06	4,07	4,09
15	4,10	4,11	4,13	4,14	4,15	4,17	4,18	4,19	4,20	4,22
16	4,23	4,24	4,25	4,27	4,28	4,29	4,30	4,31	4,33	4,34
17	4,35	4,36	4,37	4,38	4,39	4,41	4,42	4,43	4,44	4,45
18	4,46	4,47	4,48	4,49	4,50	4,52	4,53	4,54	4,55	4,56
19	4,57	4,58	4,59	4,60	4,61	4,62	4,63	4,64	4,65	4,66

ESSAI

Solubilité. Dissolvez 50 mg de cellulose microcristalline dans 10 mL de *solution ammoniacale de tétramminecuivre R*. La substance se dissout complètement sans laisser de résidu.

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,5 pour le surnageant.

Agitez 5 g de cellulose microcristalline avec 40 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 20 min et centrifugez.

Conductivité (*2.2.38*). La conductivité de la solution à examiner n'excède pas la conductivité de l'eau de plus de 75 µS·cm^{-1}.

Utilisez comme solution à examiner le surnageant obtenu dans l'essai du pH. Mesurez la conductivité du surnageant après avoir obtenu une stabilisation des valeurs et mesurez la conductivité de l'eau utilisée pour préparer la solution à examiner.

Substances solubles dans l'éther : au maximum 0,05 pour cent (5 mg) pour la différence entre la masse du résidu et celle correspondant au blanc.

Dans une colonne de chromatographie d'un diamètre intérieur d'environ 20 mm, placez 10,0 g de cellulose microcristalline. Faites passer 50 mL d'*éther exempt de peroxydes R* à travers la colonne. Evaporez l'éluat à siccité, séchez le résidu à 105 °C pendant 30 min, laissez refroidir dans un dessiccateur et pesez. Effectuez un essai à blanc.

Substances solubles dans l'eau : au maximum 0,25 pour cent (12,5 mg) pour la différence entre la masse du résidu et celle correspondant au blanc.

Agitez 5,0 g de cellulose microcristalline avec 80 mL d'*eau R* pendant 10 min. Filtrez sur papier filtre sous vide et recueillez le filtrat dans un vase taré. Evaporez au bain-marie à siccité en évitant la carbonisation. Desséchez à 105 °C pendant 1 h, laissez reposer dans un dessiccateur et pesez. Effectuez un essai à blanc.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de cellulose microcristalline satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 7,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de cellulose microcristalline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de cellulose microcristalline.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de *Pseudomonas aeruginosa* (*2.6.13*).

Absence de *Staphylococcus aureus* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substances satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour la cellulose microcristalline utilisée comme liant, diluant ou désagrégeant.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Aptitude à l'écoulement des poudres (*2.9.36*).

01/2008:2050
corrigé 7.0

CELLULOSE MICROCRISTALLINE ET CARMELLOSE SODIQUE

Cellulosum microcristallinum et carmellosum natricum

DÉFINITION

Mélange pulvérulent, constitué de particules de taille colloïdale, de *Cellulose microcristalline (0316)* et de 5 pour cent à 22 pour cent de *Carmellose sodique (0472)*.

Teneur : 75,0 pour cent à 125,0 pour cent de la teneur nominale en carmellose sodique indiquée sur l'étiquette (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, fine ou grossière.

Solubilité : dispersible dans l'eau en donnant une dispersion colloïdale blanche, opaque ; pratiquement insoluble dans les solvants organiques et dans les acides dilués.

IDENTIFICATION

A. Mélangez 6 g de substance à examiner avec 300 mL d'*eau R* et agitez à 18 000 tr/min pendant 5 min. Il se forme une dispersion blanche opaque qui ne donne pas de surnageant liquide.

B. A une *solution de chlorure d'aluminium R* à 10 pour cent *V/V*, ajoutez plusieurs gouttes de la dispersion obtenue dans l'identification A. Chaque goutte forme un globule blanc opaque qui ne se disperse pas au repos.

C. Ajoutez 2 mL de *solution d'iodure de potassium iodée R* à la dispersion obtenue dans l'identification A. Il n'apparaît pas de coloration bleue ou pourpre.

D. La substance à examiner satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solubilité. A 50 mg de substance à examiner, ajoutez 10 mL de *solution ammoniacale de tétramminecuivre R* et agitez. La substance se dissout sans laisser de résidu.

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 8,0 pour la dispersion obtenue dans l'identification A.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 8,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 7,4 pour cent, déterminé sur 2,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Chauffez à reflux 2,00 g de substance à examiner avec 75 mL d'*acide acétique anhydre R* pendant 2 h, refroidissez et titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 29,6 mg de carmellose sodique.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la teneur nominale en carmellose sodique, en pourcentage *m/m*.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substances satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour la cellulose microcristalline et carmellose sodique utilisée comme agent de suspension.

Viscosité apparente (*2.2.10*) : 60 pour cent à 140 pour cent de la valeur nominale.

Calculez la masse (*x* g) de substance à examiner requise pour préparer exactement 600 g de la dispersion de teneur pour cent *m/m* indiquée sur l'étiquette (substance desséchée). Introduisez (600 - *x*) g d'*eau R* à 23-25 °C dans le bol d'un broyeur rapide de 1000 mL, puis ajoutez *x* g de la substance à examiner en brassant à vitesse réduite et en veillant à éviter tout contact de la poudre avec les parois latérales du bol. Poursuivez le brassage à faible vitesse pendant 15 s après l'addition de la poudre, puis à 18 000 tr/min pendant exactement 2 min.

Déterminez la viscosité avec un viscosimètre rotatif approprié, dans les conditions suivantes :

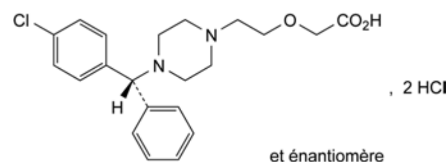
– mobile : comme approprié,
– vitesse : 20 tr/min.

Immergez le mobile dans la suspension immédiatement après sa préparation puis mettez-le en rotation après 30 s ; après encore 30 s effectuez la lecture et calculez la viscosité suivant les instructions du manuel d'utilisation du viscosimètre.

07/2010:1084

CÉTIRIZINE (DICHLORHYDRATE DE)

Cetirizini dihydrochloridum



$C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$ M_r 461,8
[83881-52-1]

DÉFINITION

Dichlorhydrate d'acide (*RS*)-2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]pipérazin-1-yl]éthoxy]acétique.

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de dichlorhydrate de cétirizine dans 50 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L.

Région spectrale : 210-350 nm.

Maximum d'absorption : à 231 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 359 à 381.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *dichlorhydrate de cétirizine SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de dichlorhydrate de cétirizine dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *dichlorhydrate de cétirizine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *maléate de chlorphénamine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant. Mélangez 1 mL de cette solution et 1 mL de solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:10:90 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air froid.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme obtenu présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Le dichlorhydrate de cétirizine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de dichlorhydrate de cétirizine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 1,2 à 1,8 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de dichlorhydrate de cétirizine dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de *dichlorhydrate de cétirizine SCR* et 2 mg d'*impureté A de cétirizine SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.
Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés de cétirizine SCR* (impuretés B, C, D, E et F) dans 1,0 mL de phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire : gel de silice pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : *acide sulfurique dilué R, eau R, acétonitrile R* (0,4:6,6:93 *V/V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la cétirizine.

Identification des impuretés :

– utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés de cétirizine SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C, D, E et F.
– utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport à la cétirizine (temps de rétention = environ 10 min) ; impureté D = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté E = environ 1,2 ; impureté F = environ 1,37 ; impureté A = environ 1,42.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à la cétirizine et à l'impureté A,
– *facteur de symétrie* : au maximum 2,0.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum 0,75 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de dichlorhydrate de cétirizine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dichlorhydrate de cétirizine.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de dichlorhydrate de cétirizine dans 70 mL d'un mélange de 30 volumes d'*eau R* et de 70 volumes d'*acétone R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'au 2e point d'inflexion. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 15,39 mg de $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$.

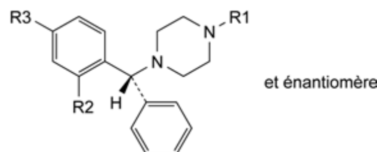
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *G.*



A. R1 = R2 = H, R3 = Cl : (*RS*)-1-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]pipérazine,

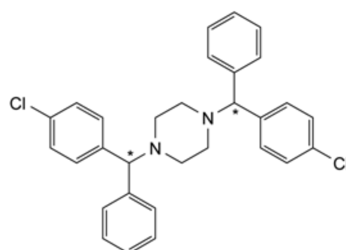
B. R1 = CH_2-CO_2H, R2 = H, R3 = Cl : acide (*RS*)-2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]pipérazin-1-yl]acétique,

C. R1 = CH_2-CH_2-O-CH_2-CO_2H, R2 = Cl, R3 = H : acide (*RS*)-2-[2-[4-[(2-chlorophényl)phénylméthyl]pipérazin-1-yl]éthoxy]acétique,

E. R1 = CH_2-[CH_2-O-CH_2]$_2$-CO_2H, R2 = H, R3 = Cl : acide (*RS*)-2[2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]pipérazin-1-yl]éthoxy]éthoxy]acétique (éthoxycétirizine),

F. R1 = CH_2-CH_2-O-CH_2-CO_2H, R2 = R3 = H : acide [2-[4-(diphénylméthyl)pipérazin-1-yl]éthoxy]acétique,

G. R1 = CH_2-CH_2-OH, R2 = H, R3 = Cl : 2-[4-[(*RS*)-(4-chlorophényl)phénylméthyl]pipérazin-1-yl]éthanol,



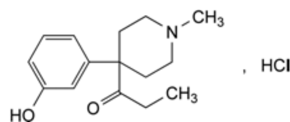
D. 1,4-bis[(4-chlorophényl)phénylméthyl]pipérazine.

Monographies C

01/2008:1746
corrigé 7.0

CÉTOBÉMIDONE (CHLORHYDRATE DE)

Cetobemidoni hydrochloridum



$C_{15}H_{22}ClNO_2$ M_r 283,8

[5965-49-1]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 1-[4-(3-hydroxyphényl)-1-méthylpipéridin-4-yl]propan-1-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *spectre de référence du chlorhydrate de cétobémidone de la Ph. Eur.*

B. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de cétobémidone dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_8 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 5,5 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A : solution d'*acétate d'ammonium R* à 1,54 g/L ajustée à pH 8,0 avec de l'*ammoniaque diluée R1*.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de cétobémidone dans la solution A et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (a). Dissolvez 1 mg d'*impureté B de cétobémidone SCR* et 1 mg d'*impureté C de cétobémidone SCR* dans la solution A et complétez à 25 mL avec la même solution.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la solution A. Prélevez 20,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice phénylhexylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R*, solution A (20:80 *V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 278 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4,5 fois le temps de rétention de la cétobémidone.

Rétention relative par rapport à la cétobémidone (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,6 ; impureté C = environ 0,7 ; impureté D = environ 3,5.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'impureté C.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,7 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g de chlorhydrate de cétobémidone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de cétobémidone.

DOSAGE

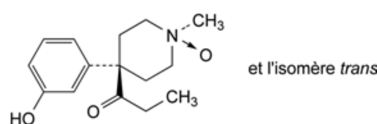
Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de cétobémidone dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 28,38 mg de $C_{15}H_{22}ClNO_2$.

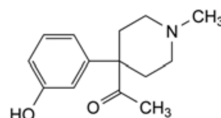
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D.*

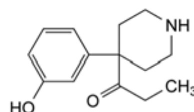
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *E.*



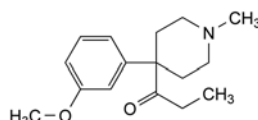
A. 1-[4-(3-hydroxyphényl)-1-méthyl-1-oxydopipéridin-4-yl]propan-1-one (isomères *cis* et *trans*),



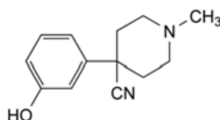
B. 1-[4-(3-hydroxyphényl)-1-méthylpipéridin-4-yl]éthanone,



C. 1-[4-(3-hydroxyphényl)pipéridin-4-yl]propan-1-one,



D. 1-[4-(3-méthoxyphényl)-1-méthylpipéridin-4-yl]propan-1-one,



E. 4-(3-hydroxyphényl)-1-méthylpipéridin-4-carbonitrile.

01/2008:1085

CÉTOSTÉARYLE (ISONONANOATE DE)

Cetostearylis isononanoas

DÉFINITION

Mélange d'esters de l'alcool cétostéarylique et de l'acide isononanoïque, principalement de l'acide 3,5,5-triméthylhexanoïque.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore ou légèrement jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans l'éther de pétrole, miscible aux huiles grasses et aux paraffines liquides.

Viscosité : 15 mPa·s à 30 mPa·s.

Densité : 0,85 à 0,86.

Indice de réfraction : 1,44 à 1,45.

IDENTIFICATION

A. Lors du refroidissement, une turbidité apparaît au-dessous de 15 °C.

B. Indice de saponification (voir Essai).

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence de l'isononanoate de cétostéaryle de la Ph. Eur.*

ESSAI

Aspect de la substance. L'isononanoate de cétostéaryle est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé I*).

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 1,0, déterminé sur 5,0 g d'isononanoate de cétostéaryle.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : au maximum 5,0.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 1,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 135 à 148, déterminé sur 1,0 g d'isononanoate de cétostéaryle.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'isononanoate de cétostéaryle satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 10,0 g d'isononanoate de cétostéaryle.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 2,0 g d'isononanoate de cétostéaryle.

01/2008:0847

CÉTOSTÉARYLE (SULFATE DE) SODIQUE

Natrii cetylo- et stearylosulfas

DÉFINITION

Mélange de sulfate de cétyle sodique ($C_{16}H_{33}NaO_4S$; M_r 344,5) et de sulfate de stéaryle sodique ($C_{18}H_{37}NaO_4S$; M_r 372,5). Un tampon approprié peut être ajouté.

Teneur :

– *sulfate de cétostéaryle sodique* : au minimum 90,0 pour cent (susbtance anhydre),
– *sulfate de cétyle sodique* : au minimum 40,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou amorphe, blanche ou jaune pâle.

Solubilité : soluble dans l'eau chaude en formant une solution opalescente, pratiquement insoluble dans l'eau froide, partiellement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D, F.

Seconde identification : A, C, D, E, F.

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de sulfate de cétostéaryle sodique dans 10 mL d'*éthanol à 70 pour cent V/V R*, en chauffant au bain-marie.
Solution témoin. Dissolvez 50 mg de *sulfate de cétostéaryle sodique SCR* dans 10 mL d'*éthanol à 70 pour cent V/V R*, en chauffant au bain-marie.
Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R*.
Phase mobile : *eau R, acétone R, méthanol R* (20:40:40 *V/V/V*).
Dépôt : 2 µL.
Développement : sur un parcours de 12 cm.
Séchage : à l'air.
Détection : pulvérisez une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 50 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et chauffez à 120 °C jusqu'à apparition des taches (environ 3 h).
Résultats : les taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position et leur coloration aux taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.
Résultats : les 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (c) sont semblables quant à leur temps de rétention aux 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dissolvez 0,1 g de sulfate de cétostéaryle sodique dans 10 mL d'*eau R* et agitez. Il se forme une mousse.

D. Le sulfate de cétostéaryle sodique colore en jaune une flamme non lumineuse.

E. A 0,1 mL de la solution obtenue dans l'identification C, ajoutez 0,1 mL d'une solution de *bleu de méthylène R* à 1 g/L et 2 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Ajoutez 2 mL de *chlorure de méthylène R* et agitez. Il se développe une coloration bleu intense dans la couche de chlorure de méthylène.

F. Mélangez environ 10 mg de sulfate de cétostéaryle sodique avec 10 mL d'*éthanol anhydre R*. Chauffez au bain-marie jusqu'à ébullition en agitant fréquemment. Filtrez immédiatement et évaporez à siccité. Dissolvez le résidu dans 7 mL d'*eau R*, ajoutez 3 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et évaporez la solution à la moitié de son volume, puis laissez refroidir. Filtrez. Au filtrat, ajoutez 1 mL de *solution de chlorure de baryum R1*. Il se forme un précipité cristallin blanc.

ESSAI

Acidité ou alcalinité. Dissolvez en chauffant 0,5 g de sulfate de cétostéaryle sodique dans un mélange de 10 mL d'*eau R* et de 15 mL d'*éthanol à 90 pour cent V/V R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R1* ; la solution est incolore. Ajoutez 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* ; la solution est rouge.

Chlorure de sodium et sulfate de sodium : au maximum 8,0 pour cent pour la somme des teneurs pour cent.

Chlorure de sodium. Dissolvez 5,00 g de sulfate de cétostéaryle sodique dans 50 mL d'*eau R*. Ajoutez, goutte à goutte, de

Monographies C

l'*acide nitrique dilué R* jusqu'à ce que la solution soit neutre au *papier tournesol bleu R*. Ajoutez 2 mL de *solution de chromate de potassium R* et titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 5,844 mg de NaCl.

Sulfate de sodium. Dissolvez 0,500 g de sulfate de cétostéaryle sodique dans 20 mL d'*eau R*, en chauffant doucement si nécessaire et ajoutez 1 mL d'une solution de *dithizone R* à 0,5 g/L dans de l'*acétone R*. Si la solution est rouge, ajoutez goutte à goutte de l'*acide nitrique 1 M* jusqu'à virage au vert-bleu. Ajoutez 2,0 mL de *solution d'acide dichloracétique R* et 80 mL d'*acétone R*. Titrez par le *nitrate de plomb 0,01 M* jusqu'à obtention d'une coloration rouge-orangé persistante.

1 mL de *nitrate de plomb 0,01 M* correspond à 1,420 mg de Na_2SO_4.

Alcool cétostéarylique libre : au maximum 4,0 pour cent.

A partir du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) dans le dosage, calculez la teneur pour cent en alcool cétostéarylique libre dans la substance à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$S\frac{100 \times m_H}{S_{Ha(corr)} \times m}$$

S = somme de la surface des pics dus aux alcools cétylique et stéarylique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

m_H = masse d'étalon interne ajouté au cours de la préparation de la solution à examiner (a), en milligrammes,

$S_{Ha(corr)}$ = surface corrigée du pic dû à l'étalon interne, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

m = masse de sulfate de cétostéaryle sodique utilisé pour la préparation de la solution à examiner (a), en milligrammes.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 5,00 g de sulfate de cétostéarylique sodique.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,20 g d'*heptadécanol SCR* dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,300 g de sulfate de cétostéaryle sodique dans 50 mL d'*éthanol anhydre R*, ajoutez 2 mL de solution d'étalon interne et 48 mL d'*eau R*. Agitez avec 4 fois 25 mL de *pentane R*, en ajoutant si nécessaire du *chlorure de sodium R* pour faciliter la séparation des phases. Réunissez les phases organiques. Réservez la phase hydro-alcoolique pour la préparation de la solution à examiner (c) et de la solution à examiner (d). Lavez la phase organique avec 2 fois 30 mL d'*eau R*, séchez-la sur du *sulfate de sodium anhydre R* et filtrez.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,300 g de sulfate de cétostéaryle sodique dans 50 mL d'*éthanol anhydre R*. Ajoutez 50 mL d'*eau R*. Agitez avec 4 fois 25 mL de *pentane R*, en ajoutant si nécessaire du *chlorure de sodium R* pour faciliter la séparation des phases. Réunissez les phases organiques. Lavez-les avec 2 fois 30 mL d'*eau R*, séchez-les sur du *sulfate de sodium anhydre R* et filtrez.

Solution à examiner (c). Dans un ballon de 200 mL pouvant s'adapter à un réfrigérant à reflux, introduisez 25 mL de solution hydro-alcoolique obtenue au cours de la préparation de la solution à examiner (a). Ajoutez 20 mL d'*acide chlorhydrique R* et 10 mL de solution d'étalon interne. Chauffez à reflux pendant 2 h. Laissez refroidir et agitez avec 4 fois 20 mL de *pentane R*. Réunissez les couches organiques. Lavez-les avec 2 fois 20 mL d'*eau R*, séchez-les sur du *sulfate de sodium anhydre R* et filtrez.

Solution à examiner (d). Dans un ballon de 200 mL pouvant s'adapter à un réfrigérant à reflux, introduisez 25 mL de solution hydro-alcoolique obtenue au cours de la préparation de la solution à examiner (a). Ajoutez 20 mL d'*acide chlorhydrique R* et 10 mL d'*éthanol anhydre R*. Chauffez à reflux pendant 2 h. Laissez refroidir et agitez avec 4 fois 20 mL de *pentane R*. Réunissez les couches organiques. Lavez-les avec 2 fois 20 mL d'*eau R*, séchez-les sur du *sulfate de sodium anhydre R* et filtrez.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg d'*alcool cétylique SCR* et 50 mg d'*alcool stéarylique SCR* dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : l = 25 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* ou autre phase polaire appropriée.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	**Température (°C)**
Colonne	0 - 20	150 → 250
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Ordre d'élution : alcool cétylique, heptadécanol (étalon interne) et alcool stéarylique.

Injectez 1 µL de solution à examiner (a) et de solution à examiner (b). S'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b), un pic ayant le même temps de rétention que le pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), calculez le rapport r à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{S_{ci}}{S_i}$$

S_{ci} = surface du pic dû à l'alcool cétylique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),

S_i = surface du pic ayant le même temps de rétention que le pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a).

Si r est inférieur à 300, calculez la surface corrigée $S_{Ha(corr)}$ du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) à l'aide de l'expression suivante :

$$S'_{Ha} - \frac{S_i \times S_c}{S_{ci}}$$

S'_{Ha} = surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

S_c = surface du pic dû à l'alcool cétylique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a).

Injectez 1 µL de solution à examiner (c) et de solution à examiner (d). Effectuez la correction d'interférence de la même manière que pour la solution à examiner (a) et calculez la surface corrigée $S_{Hc(corr)}$ du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (c).

Injectez des volumes égaux de la solution témoin, de la solution à examiner (c) et de la solution à examiner (d). Identifiez les pics des chromatogrammes obtenus avec les solutions à examiner

par comparaison de leur temps de rétention à celui des pics du chromatogramme obtenu avec la solution témoin et déterminez la surface de chacun des pics.

Calculez la teneur pour cent en sulfate de cétyle sodique dans la substance à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(A \times 1,421) \times m'_H \times 100}{S_{Hc(corr)} \times m'}$$

A = surface du pic dû à l'alcool cétylique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (c),

m'_H = masse d'étalon interne ajouté au cours de la préparation de la solution à examiner (c), en milligrammes,

$S_{Hc(corr)}$ = surface corrigée du pic dû à l'étalon interne, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (c),

m′ = masse de sulfate de cétostéaryle sodique dans la solution à examiner (c), en milligrammes.

Calculez la teneur pour cent en sulfate de stéaryle sodique dans la substance à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(B \times 1,377) \times m'_H \times 100}{S_{Hc(corr)} \times m'}$$

B = surface du pic dû à l'alcool stéarylique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (c).

La teneur pour cent en sulfate de cétostéaryle sodique correspond à la somme des teneurs pour cent en sulfate de cétyle sodique et en sulfate de stéaryle sodique.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, le nom et la concentration de tout tampon ajouté.

01/2008:0702

CÉTOSTÉARYLIQUE (ALCOOL)

Alcohol cetylicus et stearylicus

DÉFINITION

Mélange d'alcools aliphatiques solides, principalement de l'octadécan-1-ol (alcool stéarylique ; $C_{18}H_{38}O$; M_r 270,5) et de l'hexadécan-1-ol (alcool cétylique ; $C_{16}H_{34}O$; M_r 242,4), d'origine animale ou végétale.

Teneur :

– *alcool stéarylique* : au minimum 40,0 pour cent,
– *somme des teneurs en alcools stéarylique et cétylique* : au minimum 90,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : granulés, flocons, plaques ou masse cireuse, blanc ou jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans l'éther de pétrole. L'alcool cétostéarylique fondu est miscible à la graisse de laine fondue, aux huiles grasses et à la paraffine liquide.

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : les 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention aux pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,50 g d'alcool cétostéarylique dans 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* chauffé à ébullition.

Point de fusion (*2.2.14*) : 49 °C à 56 °C.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 1,0.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 208 à 228.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 2,0.

Dissolvez 2,00 g d'alcool cétostéarylique dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Indice de saponification (*2.5.6*) : au maximum 2,0.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'alcool cétostéarylique dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 60 mg d'*alcool cétylique SCR* et 40 mg d'*alcool stéarylique SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (1 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 20	150 → 250
	20 - 40	250
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'alcool cétylique et à l'alcool stéarylique.

Calculez les teneurs pour cent en $C_{16}H_{34}O$ et en $C_{18}H_{38}O$.

07/2008:0801
corrigé 6.2

CÉTOSTÉARYLIQUE (ALCOOL) ÉMULSIFIANT (TYPE A)

Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans A

DÉFINITION

Mélange d'alcool cétostéarylique et de sulfate de cétostéaryle sodique. Un tampon approprié peut être ajouté.

Teneur :

– *alcool cétostéarylique* : au minimum 80,0 pour cent (substance anhydre),
– *sulfate de cétostéaryle sodique* : au minimum 7,0 pour cent (substance anhydre).

Monographies C

CARACTÈRES

Aspect : granulés, flocons, plaques ou masse cireuse, blancs ou jaune pâle.

Solubilité : soluble dans l'eau chaude en formant une solution opalescente, pratiquement insoluble dans l'eau froide, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C, D.

Seconde identification : A, C.

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,1 g de substance à examiner dans 10 mL de *triméthylpentane R*, en chauffant au bain-marie. Agitez la solution avec 2 mL d'*éthanol à 70 pour cent V/V R*, puis laissez séparer les couches. Conservez la couche inférieure pour la solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de la couche supérieure et complétez à 8 mL avec du *triméthylpentane R*.

Solution à examiner (b). Utilisez la couche inférieure obtenue au cours de la préparation de la solution à examiner (a).

Solution témoin (a). Dissolvez 24 mg d'*alcool cétylique SCR* et 16 mg d'*alcool stéarylique SCR* dans 10 mL de *triméthylpentane R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *sulfate de cétostéaryle sodique R* dans 10 mL d'*éthanol à 70 pour cent V/V R* en chauffant au bain-marie.

Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, acétone R, méthanol R* (20:40:40 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 50 g/L dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et chauffez à 120 °C jusqu'à apparition des taches (environ 3 h).

Résultats :

– les 2 taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) sont semblables quant à leur position et leur coloration aux taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– 2 des taches du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) sont semblables quant à leur position et leur coloration aux taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : les 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) sont semblables quant à leur temps de rétention aux 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. La substance à examiner colore en jaune une flamme non lumineuse.

D. Mélangez 0,3 g de substance à examiner avec 20 mL d'*éthanol anhydre R*. Chauffez au bain-marie jusqu'à ébullition en agitant. Filtrez immédiatement, évaporez à siccité et reprenez le résidu par 7 mL d'*eau R*. A 1 mL de solution, ajoutez 0,1 mL d'une solution de *bleu de méthylène R* à 1 g/L, 2 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 2 mL de *chlorure de méthylène R* et agitez. Il se développe une coloration bleue dans la couche inférieure.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 3,0.

Dissolvez 2,00 g de substance à examiner dans 25 mL de *chlorure de méthylène R*.

Indice de saponification (*2.5.6*) : au maximum 2,0.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 2,50 g de substance à examiner.

DOSAGE

Alcool cétostéarylique. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,60 g d'*heptadécanol SCR* dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 150 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,300 g de substance à examiner dans 50 mL de solution d'étalon interne. Ajoutez 50 mL d'*eau R* et agitez avec 4 fois 25 mL de *pentane R*, en ajoutant, si nécessaire, du *chlorure de sodium R* pour faciliter la séparation des couches. Réunissez les couches organiques, lavez-les avec 2 fois 30 mL d'*eau R*, séchez-les sur du *sulfate de sodium anhydre R* et filtrez.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,300 g de substance à examiner dans 50 mL d'*éthanol anhydre R*. Ajoutez 50 mL d'*eau R* et agitez avec 4 fois 25 mL de *pentane R*, en ajoutant, si nécessaire, du *chlorure de sodium R* pour faciliter la séparation des couches. Réunissez les couches organiques, lavez-les avec 2 fois 30 mL d'*eau R*, séchez-les sur du *sulfate de sodium anhydre R* et filtrez.

Solution témoin. Dissolvez un mélange de 50 mg d'*alcool cétylique SCR* et de 50 mg d'*alcool stéarylique SCR* dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : l = 25 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R*.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 20	150 → 250
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Ordre d'élution : alcool cétylique, heptadécanol, alcool stéarylique.

Injectez 1 µL de solution à examiner (a) et 1 µL de solution à examiner (b). S'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b), un pic ayant le même temps de rétention que le pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), calculez le rapport r à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{S_{ci}}{S_i}$$

S_{ci} = surface du pic dû à l'alcool cétylique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),

S_i = surface du pic ayant le même temps de rétention que le pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a).

Si r est inférieur à 300, calculez la surface corrigée $S_{Ha(corr)}$ du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) à l'aide de l'expression suivante :

$$S'_{Ha} - \frac{S_i \times S_c}{S_{ci}}$$

S'_{Ha} = surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

S_c = surface du pic dû à l'alcool cétylique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a).

En opérant dans les mêmes conditions, injectez des volumes égaux de la solution témoin et de la solution à examiner (a). Identifiez les pics du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), en comparant leurs temps de rétention à ceux des pics dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin et déterminez la surface de chacun des pics.

Calculez la teneur pour cent en alcool cétylique dans la substance à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$S_A \frac{100 \times m_H}{S_{Ha(corr)} \times m}$$

S_A = surface du pic dû à l'alcool cétylique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

m_H = masse d'étalon interne dans la solution à examiner (a), en milligrammes,

$S_{Ha(corr)}$ = surface corrigée du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

m = masse de la substance à examiner dans la solution à examiner (a), en milligrammes.

Calculez la teneur pour cent en alcool stéarylique dans la substance à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$S_B \frac{100 \times m_H}{S_{Ha(corr)} \times m}$$

S_B = surface du pic dû à l'alcool stéarylique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a).

La teneur pour cent en alcool cétostéarylique correspond à la somme des teneurs pour cent en alcool cétylique et en alcool stéarylique.

Sulfate de cétostéaryle sodique. Dispersez 0,300 g de substance à examiner dans 25 mL de *chlorure de méthylène R*. Ajoutez 50 mL d'*eau R* et 10 mL d'*indicateur mixte au bromure de dimidium-bleu sulfan R*. Titrez par le *chlorure de benzéthonium 0,004 M,* en utilisant les ultrasons, en chauffant et en laissant les couches se séparer avant chaque addition, jusqu'à virage de la couche inférieure du rose au gris.

1 mL de *chlorure de benzéthonium 0,004 M* correspond à 1,434 mg de sulfate de cétostéaryle sodique.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, le nom et la concentration de tout tampon ajouté.

07/2008:0802
corrigé 6.2

CÉTOSTÉARYLIQUE (ALCOOL) ÉMULSIFIANT (TYPE B)

Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans B

DÉFINITION

Mélange d'alcool cétostéarylique et de laurilsulfate de sodium. Un tampon approprié peut être ajouté.

Teneur :

– *alcool cétostéarylique* : au minimum 80,0 pour cent (substance anhydre),
– *laurilsulfate de sodium* : au minimum 7,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : granulés, flocons, plaques ou masse cireuse, blancs ou jaune pâle.

Solubilité : soluble dans l'eau chaude en formant une solution opalescente, pratiquement insoluble dans l'eau froide, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C, D.

Seconde identification : A, C.

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,1 g de substance à examiner dans 10 mL de *triméthylpentane R* en chauffant au bain-marie. Agitez la solution avec 2 mL d'*éthanol à 70 pour cent V/V R*, puis laissez séparer les couches. Conservez la couche inférieure pour la solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de la couche supérieure et complétez à 8 mL avec du *triméthylpentane R*.

Solution à examiner (b). Utilisez la couche inférieure obtenue au cours de la préparation de la solution à examiner (a).

Solution témoin (a). Dissolvez 24 mg d'*alcool cétylique SCR* et 16 mg d'*alcool stéarylique SCR* dans 10 mL de *triméthylpentane R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *laurilsulfate de sodium SCR* dans 10 mL d'*éthanol à 70 pour cent V/V R* en chauffant au bain-marie.

Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, acétone R, méthanol R* (20:40:40 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 50 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R*. Chauffez à 120 °C jusqu'à apparition des taches (environ 3 h).

Résultats :

– les 2 taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) sont semblables quant à leur position et leur coloration aux taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– 1 des taches du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et sa coloration à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : les 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) sont semblables quant à leur temps de rétention aux 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. La substance à examiner colore en jaune une flamme non lumineuse.

D. Mélangez 0,3 g de substance à examiner avec 20 mL d'*éthanol anhydre R*. Chauffez au bain-marie jusqu'à ébullition en agitant. Filtrez immédiatement, évaporez à siccité et reprenez le résidu par 7 mL d'*eau R*. A 1 mL de solution, ajoutez 0,1 mL d'une solution de *bleu de méthylène R* à 1 g/L, 2 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 2 mL de *chlorure de méthylène R* et agitez. Il se développe une coloration bleue dans la couche inférieure.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 3,0.

Dissolvez 2,00 g de substance à examiner dans 25 mL de *chlorure de méthylène R*.

Indice de saponification (*2.5.6*) : au maximum 2,0.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 2,50 g de substance à examiner.

DOSAGE

Alcool cétostéarylique. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,60 g d'*heptadécanol SCR* dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 150 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,300 g de substance à examiner dans 50 mL de solution d'étalon interne. Ajoutez 50 mL d'*eau R* et agitez avec 4 fois 25 mL de *pentane R*, en ajoutant, si nécessaire, du *chlorure de sodium R* pour faciliter la séparation des couches. Réunissez les couches organiques, lavez-les avec 2 fois 30 mL d'*eau R*, séchez-les sur du *sulfate de sodium anhydre R* et filtrez.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,300 g de substance à examiner dans 50 mL d'*éthanol anhydre R*, ajoutez 50 mL d'*eau R* et agitez avec 4 fois 25 mL de *pentane R*, en ajoutant, si nécessaire, du *chlorure de sodium R* pour faciliter la séparation des couches. Réunissez les couches organiques, lavez-les avec 2 fois 30 mL d'*eau R*, puis séchez-les sur du *sulfate de sodium anhydre R* et filtrez.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg d'*alcool cétylique SCR* et 50 mg d'*alcool stéarylique SCR* dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Colonne :

- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : l = 25 m, Ø = 0,25 mm,
- *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R*.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 20	150 → 250
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Ordre d'élution : alcool cétylique, heptadécanol, alcool stéarylique.

Injectez 1 µL de solution à examiner (a) et 1 µL de solution à examiner (b). S'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b), un pic ayant le même temps de rétention que le pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), calculez le rapport r à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{S_{ci}}{S_i}$$

S_{ci} = surface du pic dû à l'alcool cétylique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),

S_i = surface du pic ayant le même temps de rétention que le pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a).

Si r est inférieur à 300, calculez la surface corrigée $S_{Ha(corr)}$ du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) à l'aide de l'expression suivante :

$$S'_{Ha} - \frac{S_i \times S_c}{S_{ci}}$$

S'_{Ha} = surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

S_c = surface du pic dû à l'alcool cétylique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a).

En opérant dans les mêmes conditions, injectez des volumes égaux de la solution témoin et de la solution à examiner (a). Identifiez les pics du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), en comparant leurs temps de rétention à ceux des pics dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, et déterminez la surface de chacun des pics.

Calculez la teneur pour cent en alcool cétylique dans la substance à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$S_A \frac{100 \times m_H}{S_{Ha(corr)} \times m}$$

S_A = surface du pic dû à l'alcool cétylique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

m_H = masse d'étalon interne dans la solution à examiner (a), en milligrammes,

$S_{Ha(corr)}$ = surface corrigée du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

m = masse de la substance à examiner dans la solution à examiner (a), en milligrammes.

Calculez la teneur pour cent en alcool stéarylique dans la substance à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$S_B \frac{100 \times m_H}{S_{Ha(corr)} \times m}$$

S_B = surface du pic dû à l'alcool stéarylique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a).

La teneur pour cent en alcool cétostéarylique correspond à la somme des teneurs pour cent en alcool cétylique et en alcool stéarylique.

Laurilsulfate de sodium. Dispersez 0,300 g de substance à examiner dans 25 mL de *chlorure de méthylène R*. Ajoutez 50 mL d'*eau R* et 10 mL d'*indicateur mixte au bromure de dimidium-bleu sulfan R*. Titrez par le *chlorure de benzéthonium 0,004 M*, en utilisant les ultrasons, en chauffant et en laissant les couches se séparer avant chaque addition, jusqu'à virage de la couche inférieure du rose au gris.

1 mL de *chlorure de benzéthonium 0,004 M* correspond à 1,154 mg de laurilsulfate de sodium.

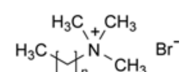
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, le nom et la concentration de tout tampon ajouté.

01/2008:0378
corrigé 6.0

CÉTRIMIDE

Cetrimidum



DÉFINITION

Le cétrimide est constitué de bromure de triméthyltétradécylammonium et peut contenir des quantités moindres de bromures de dodécyltriméthylammonium et d'hexadécyltriméthylammonium.

Teneur : 96,0 pour cent à 101,0 pour cent de bromures d'alkyltriméthylammonium, calculé en $C_{17}H_{38}BrN$ (M_r 336,4) (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, légère et glissante.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 0,25 g de cétrimide dans de l'*alcool R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. L'absorbance (*2.2.25*) mesurée de 260 nm à 280 nm est au maximum de 0,05.

B. Dissolvez environ 5 mg de cétrimide dans 5 mL de *solution tampon pH 8,0 R*. Ajoutez environ 10 mg de *ferricyanure de potassium R*. Un précipité jaune se forme. Préparez un blanc en opérant de la même manière mais en omettant la substance à examiner : une solution jaune est observée, mais aucun précipité ne se forme.

C. La solution S (voir Essai) forme une mousse abondante par agitation.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de cétrimide dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,10 g de *bromure de triméthyltétradécylammonium SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice silanisée F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acétone R*, solution d'*acétate sodique R* à 270 g/L, *méthanol R* (20:35:45 *V/V/V*).

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : laissez la plaque refroidir ; exposez-la à des vapeurs d'iode et examinez-la à la lumière du jour.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

E. Le cétrimide donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de cétrimide dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 50 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de pourpre de bromocrésol R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Amines et sels d'amines. Dissolvez 5,0 g de cétrimide dans 30 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 99 volumes de *méthanol R*. Ajoutez 100 mL de *2-propanol R*. Faites passer lentement un courant d'*azote R* dans la solution. Ajoutez progressivement 15,0 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* et tracez la courbe du titrage potentiométrique (*2.2.20*). Si la courbe présente 2 points d'inflexion, le volume de solution titrante ajouté entre le premier et le second point d'inflexion est au maximum de 2,0 mL.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de cétrimide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent déterminé sur 1,0 g de cétrimide.

DOSAGE

Dissolvez 2,000 g de cétrimide dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Dans une ampoule à décantation, introduisez 25,0 mL de cette solution, 25 mL de *chloroforme R*, 10 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et 10,0 mL d'une solution récemment préparée d'*iodure de potassium R* à 50 g/L. Agitez, laissez reposer et rejetez la phase chloroformique. Agitez avec 3 fois 10 mL de *chloroforme R* et rejetez les couches chloroformiques. Ajoutez ensuite 40 mL d'*acide chlorhydrique R* et laissez refroidir. Titrez par l'*iodate de potassium 0,05 M* jusqu'à quasi-disparition de la coloration brun foncé. Ajoutez 2 mL de *chloroforme R* et, en agitant énergiquement, continuez le titrage jusqu'à ce que la coloration de la couche chloroformique ne change plus. Effectuez un titrage à blanc sur un mélange de 10,0 mL de la solution récemment préparée de solution d'*iodure de potassium R* à 50 g/L, de 20 mL d'*eau R* et de 40 mL d'*acide chlorhydrique R*.

1 mL d'*iodate de potassium 0,05 M* correspond à 33,64 mg de $C_{17}H_{38}BrN$.

01/2008:1906

CÉTYLE (PALMITATE DE)

Cetylis palmitas

DÉFINITION

Mélange d'esters C_{14}-C_{18} des acides laurique (dodécanoïque), myristique (tétradécanoïque), palmitique (héxadécanoïque) et stéarique (octadécanoïque) (« Cire d'esters cétyliques »).

Teneur (exprimée en hexadécanoate d'hexadécyle) : 10,0 pour cent à 20,0 pour cent pour le palmitate de cétyle 15, 60,0 pour cent à 70,0 pour cent pour le palmitate de cétyle 65 et au minimum 90,0 pour cent pour le palmitate de cétyle 95.

CARACTÈRES

Aspect : paillettes, plaques ou poudre cireuses et blanches ou sensiblement blanches.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydre bouillant et dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éther de pétrole, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

F : environ 45 °C pour le palmitate de cétyle 15 et le palmitate de cétyle 65 et environ 52 °C pour le palmitate de cétyle 95.

IDENTIFICATION

A. Le palmitate de cétyle satisfait aux limites du dosage et le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente le(s) pic(s) principal(aux) typique(s) du produit.

B. Indice de saponification (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 4,0 g de palmitate de cétyle dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 4,0.

Dissolvez 10,0 g de palmitate de cétyle dans 50 mL du mélange de solvants prescrit, en chauffant à reflux au bain-marie pendant 5 min.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : au maximum 20,0.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 2,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 105 à 120.

Chauffez à reflux pendant 2 h.

Impuretés à réaction alcaline. Dissolvez en chauffant doucement 2,0 g de palmitate de cétyle dans un mélange de 1,5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 3 mL de *toluène R*. Ajoutez 0,05 mL d'une solution de *bleu de bromophénol R* à 0,4 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Nickel (*2.4.31*) : au maximum 1 ppm.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 1,0 g de palmitate de cétyle en utilisant un mélange à volumes égaux de *méthanol anhydre R* et de *chlorure de méthylène R* comme solvant.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de palmitate de cétyle.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de palmitate de cétyle dans de l'*hexane R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *palmitate de cétyle 95 SCR* dans de l'*hexane R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg de *palmitate de cétyle 15 SCR* dans de l'*hexane R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *matériau* : acier inoxydable,
– *dimensions* : *l* = 10 m, Ø = 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film 2,65 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 6,5 mL/min.

Rapport de division : 1:10.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 10	100 → 300
	10 - 15	300
Chambre à injection		350
Détecteur		350

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Rétention relative par rapport au palmitate de cétyle (temps de rétention = environ 9 min) : alcool cétylique = environ 0,3 ; acide palmitique = environ 0,4 ; ester laurique = environ 0,8 ; ester myristique = environ 0,9 ; ester stéarique = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus au palmitate de cétyle et au stéarate de cétyle.

CONSERVATION

A une température ne dépassant pas 25 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type de palmitate de cétyle.

01/2008:0540

CÉTYLIQUE (ALCOOL)

Alcohol cetylicus

DÉFINITION

Mélange d'alcools solides, principalement d'hexadécan-1-ol ($C_{16}H_{34}O$; M_r 242,4), d'origine animale ou végétale.

Teneur : au minimum 95,0 pour cent de $C_{16}H_{34}O$.

CARACTÈRES

Aspect : poudre, masse, paillettes ou granules blancs ou sensiblement blancs, onctueux.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble ou assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. L'alcool cétylique fondu est miscible aux huiles végétales et animales, à la paraffine liquide et à la graisse de laine fondue.

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,50 g d'alcool cétylique dans 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* chauffé à ébullition. Laissez refroidir.

Point de fusion (*2.2.14*) : 46 °C à 52 °C.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 1,0.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 218 à 238.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 2,0.

Dissolvez 2,00 g d'alcool cétylique dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Indice de saponification (*2.5.6*) : au maximum 2,0.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'alcool cétylique dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg d'*alcool cétylique SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 50 mg d'*alcool stéarylique R* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Mélangez 1 mL de solution témoin (a) et 1 mL de solution témoin (b) puis complétez à 10 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (1 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 20	150 → 250
	20 - 40	250
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Conformité du système : solution témoin (c) :

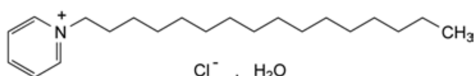
– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'alcool cétylique et à l'alcool stéarylique.

Calculez la teneur pour cent en $C_{16}H_{34}O$.

01/2008:0379
corrigé 6.0

CÉTYLPYRIDINIUM (CHLORURE DE)

Cetylpyridinii chloridum



$C_{21}H_{38}ClN,H_2O$ M_r 358,0
[6004-24-6]

DÉFINITION

Le chlorure de cétylpyridinium contient au minimum 96,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorure de 1-hexadécylpyridinium, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre blanche ou sensiblement blanche, légèrement savonneuse au toucher, soluble dans l'eau et dans l'alcool. Une solution de chlorure de cétylpyridinium dans l'eau forme une mousse abondante par agitation.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 0,10 g de chlorure de cétylpyridinium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Examinée de 240 nm à 300 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 259 nm, ainsi que 2 épaulements à 254 nm environ et à 265 nm environ. Calculée par rapport à la substance anhydre, l'absorbance spécifique au maximum est de 126 à 134.

B. Examinez le chlorure de cétylpyridinium par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorure de cétylpyridinium SCR*. Examinez les substances à l'état solide.

C. A 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromophénol R1* et 5 mL de *chloroforme R*. Agitez. La couche chloroformique est incolore. Ajoutez 0,1 mL de solution S (voir Essai) et agitez. Il se développe une coloration bleue dans la couche chloroformique.

D. La solution S donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de chlorure de cétylpyridinium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et elle est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 50 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 2,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M*.

Amines et sels d'amines. Dissolvez en chauffant 5,0 g de chlorure de cétylpyridinium dans 20 mL d'un mélange de 3 volumes d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 97 volumes de *méthanol R*. Ajoutez 100 mL de *2-propanol R*. Faites passer lentement un courant d'*azote R* dans la solution. Titrez en ajoutant progressivement 12,0 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* et tracez la courbe du titrage potentiométrique (*2.2.20*). Si la courbe de titrage présente 2 points d'inflexion, le volume de solution titrante ajouté entre ces 2 points n'est pas supérieur à 5,0 mL. Si la courbe de titrage ne présente pas de point d'inflexion, la substance à examiner ne satisfait pas à l'essai. Si la courbe de titrage ne présente qu'un seul point d'inflexion, répétez l'essai en ajoutant 3,0 mL d'une solution de *diméthyldécylamine R* à 25,0 g/L dans du *2-propanol R* avant d'effectuer le titrage. Si la courbe de ce titrage, après addition de 12,0 mL de solution titrante, ne présente qu'un seul point d'inflexion, la substance à examiner ne satisfait pas à l'essai.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 0,300 g de chlorure de cétylpyridinium, la teneur en eau est de 4,5 pour cent à 5,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorure de cétylpyridinium, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,2 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 2,00 g de chlorure de cétylpyridinium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Dans une ampoule à décantation, introduisez 25,0 mL de cette solution, ajoutez 25 mL de *chloroforme R*, 10 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et 10,0 mL d'une solution récemment préparée d'*iodure de potassium R* à 50 g/L. Agitez énergiquement. Laissez reposer et rejetez la couche chloroformique. Agitez 3 fois avec 10 mL de *chloroforme R* et rejetez les couches chloroformiques. A la couche aqueuse, ajoutez 40 mL d'*acide chlorhydrique R*. Laissez refroidir et titrez par l'*iodate de potassium 0,05 M* jusqu'à quasi-disparition de la coloration brun foncé. Ajoutez 2 mL de *chloroforme R* et continuez le titrage en agitant énergiquement jusqu'à ce que la coloration de la couche chloroformique ne change plus. Effectuez un titrage à blanc sur un mélange de 10,0 mL de la solution récemment préparée d'*iodure de potassium R* à 50 g/L, de 20 mL d'*eau R* et de 40 mL d'*acide chlorhydrique R*.

1 mL d'*iodate de potassium 0,05 M* correspond à 34,0 mg de $C_{21}N_{38}ClN$.

01/2009:0313
corrigé 7.0

CHARBON ACTIVÉ

Carbo activatus

DÉFINITION

Obtenu à partir de matières végétales par des procédés de carbonisation capables de lui conférer un pouvoir adsorbant élevé.

CARACTÈRES

Aspect : poudre noire, légère, exempte de particules granuleuses.

Solubilité : pratiquement insoluble dans tous les solvants usuels.

IDENTIFICATION

A. Chauffé au rouge, le charbon activé brûle lentement sans flamme.

B. Pouvoir absorbant (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dans une fiole conique à col rodé, introduisez 2,0 g de charbon activé, puis ajoutez 50 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Portez lentement la solution à ébullition en chauffant à reflux pendant 1 h. Filtrez et lavez le filtre à l'*acide chlorhydrique dilué R*. Réunissez le filtrat et le liquide de lavage, puis évaporez au bain-marie à siccité. Dissolvez le résidu dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 50,0 mL avec le même acide.

Acidité ou alcalinité. Chauffez à ébullition pendant 5 min, 2,0 g de charbon activé avec 40 mL d'*eau R*. Refroidissez, ramenez à la masse initiale avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et filtrez. Rejetez les 20 premiers millilitres du filtrat. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,25 mL de *solution de bleu de bromothymol R1* et 0,25 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M*. La solution est bleue. Le virage au jaune de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,75 mL d'*acide chlorhydrique 0,02 M*.

Substances solubles dans les acides : au maximum 3 pour cent.

Chauffez à ébullition pendant 5 min 1,0 g de charbon activé avec 25 mL d'*acide nitrique dilué R*. Filtrez à chaud sur un filtre de verre fritté (10) (*2.1.2*) et lavez avec 10 mL d'*eau R* chaude. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage, puis évaporez au bain-marie à siccité. Reprenez le résidu par 1 mL d'*acide chlorhydrique R* et renouvelez l'évaporation au bain-marie. Desséchez le résidu à 100-105 °C jusqu'à masse constante. La masse du résidu est au maximum de 30 mg.

Substances colorées solubles dans les alcalis. Chauffez à ébullition 0,25 g de charbon activé avec 10 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* pendant 1 min. Refroidissez, filtrez et complétez le filtrat à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances solubles dans l'éthanol à 96 pour cent : au maximum 0,5 pour cent.

Dans une fiole munie d'un réfrigérant à reflux, chauffez 2,0 g de charbon activé avec 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Après 10 min d'ébullition, filtrez immédiatement, refroidissez et complétez à 50 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Le filtrat n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin J_6 ou JB_6 (*2.2.2, Procédé II*). Evaporez 40 mL du filtrat et desséchez le résidu à 100-105 °C jusqu'à masse constante. La masse du résidu est au maximum de 8 mg.

Substances fluorescentes. Dans un appareil à extraction intermittente, traitez 10,0 g de charbon activé par 100 mL de *cyclohexane R1* pendant 2 h. Recueillez le liquide et complétez à 100 mL avec du *cyclohexane R1*. Examinez la solution en lumière ultraviolette à 365 nm. La fluorescence n'est pas plus intense que celle d'une solution de 83 µg de *quinine R* dans 1000 mL d'*acide sulfurique 0,005 M* examinée dans les mêmes conditions.

Sulfures. Dans une fiole conique, chauffez à ébullition 1,0 g de charbon activé avec 5 mL d'*acide chlorhydrique R1* et 20 mL d'*eau R*. Les vapeurs qui se dégagent ne brunissent pas le *papier à l'acétate de plomb R*.

Cuivre : au maximum 25 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Utilisez la solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 0,1 pour cent de cuivre (Cu) R* en la diluant avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Source : lampe à cathode creuse au cuivre.

Longueur d'onde : 325,0 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Plomb : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Utilisez la solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* en la diluant avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 283,3 nm ; 217,0 nm peut être utilisée selon l'appareil.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Zinc : au maximum 25 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Utilisez la solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de zinc (Zn) R* en la diluant avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Source : lampe à cathode creuse au zinc.

Longueur d'onde : 214,0 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 15 pour cent, déterminé à l'étuve à 120 °C pendant 4 h sur 1,00 g de charbon activé.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de charbon activé.

Pouvoir adsorbant. Dans une fiole conique de 100 mL à bouchon rodé, agitez énergiquement pendant 15 min 0,300 g de charbon activé avec 25,0 mL d'une solution extemporanée de 0,5 g de *phénazone R* dans 50 mL d'*eau R*. Filtrez et rejetez les 5 premiers millilitres du filtrat. Prélevez 10,0 mL du filtrat, ajoutez 1,0 g de *bromure de potassium R* et 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Titrez ensuite par le *bromate de potassium 0,0167 M* en présence de 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* jusqu'à disparition de la coloration rouge. Titrez lentement, vers la fin du titrage, à raison d'une goutte toutes les 15 s. Effectuez un essai à blanc avec 10,0 mL de solution de phénazone.

Calculez la quantité de phénazone adsorbée par 100 g de charbon activé à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{2,353\,(a-b)}{m}$$

a = nombre de millilitres de *bromate de potassium 0,0167 M* utilisés dans l'essai à blanc,

b = nombre de millilitres de *bromate de potassium 0,0167 M* utilisés dans l'essai,

m = masse en grammes de la prise d'essai.

La quantité de phénazone adsorbée, calculée par rapport à 100 g de charbon activé desséché, est au minimum de 40 g.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

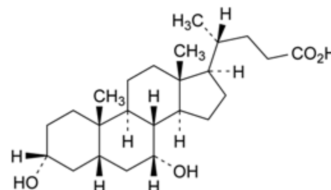
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:1189
corrigé 6.0

CHÉNODÉSOXYCHOLIQUE (ACIDE)

Acidum chenodeoxycholicum



$C_{24}H_{40}O_4$ M_r 392,6
[474-25-9]

DÉFINITION

L'acide chénodésoxycholique contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide 3α,7α-dihydroxy-5β-cholan-24-oïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre blanche ou sensiblement blanche, très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, soluble dans l'acétone, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Examinez l'acide chénodésoxycholique par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*acide chénodésoxycholique SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles à base de *bromure de potassium R*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 10 mg environ d'acide chénodésoxycholique dans 1 mL d'*acide sulfurique R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de formaldéhyde R* et laissez reposer pendant 5 min. Ajoutez 5 mL d'*eau R*. La suspension obtenue est colorée en bleu-vert.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 0,500 g d'acide chénodésoxycholique dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 11,0 à + 13,0.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,40 g d'acide chénodésoxycholique dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes d'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes d'*acétone R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 40 mg d'*acide chénodésoxycholique SCR* dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes d'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg d'*acide lithocholique SCR* dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes d'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 2 mL de solution et complétez à 100 mL avec un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes d'*acétone R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 20 mg d'*acide ursodésoxycholique SCR* dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes d'*acétone R* et complétez à 50 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 20 mg d'*acide cholique SCR* dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes d'*acétone R* et complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (e). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20 mL avec un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes d'*acétone R*. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes d'*acétone R*.

Solution témoin (f). Dissolvez 10 mg d'*acide chénodésoxycholique SCR* dans la solution témoin (c) et complétez à 25 mL avec la même solution.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez dans une cuve non saturée sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 1 volume d'*acide acétique glacial R*, de 30 volumes d'*acétone R* et de 60 volumes de *chlorure de méthylène R*. Séchez la plaque à l'étuve à 120 °C pendant 10 min. Pulvérisez immédiatement une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 47,6 g/L dans un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique R* et de 20 volumes d'*acide acétique glacial R*, puis chauffez à 120 °C jusqu'à apparition de taches bleues sur fond plus clair. S'il apparaît une tache correspondant à l'acide lithocholique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent). S'il apparaît une tache correspondant à l'acide ursodésoxycholique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1 pour cent). S'il apparaît une tache correspondant à l'acide cholique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,5 pour cent). S'il apparaît d'autres taches que la tache principale et les taches correspondant à l'acide lithocholique, l'acide ursodésoxycholique et l'acide cholique, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,25 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) présente 2 taches principales nettement séparées.

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g d'acide chénodésoxycholique satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acide chénodésoxycholique, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,5 pour cent.

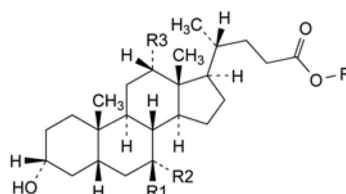
Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'acide chénodésoxycholique, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g d'acide chénodésoxycholique dans 50 mL d'*alcool R*, préalablement neutralisé en présence de 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Ajoutez 50 mL d'*eau R* et titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à virage au rose.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 39,26 mg de $C_{24}H_{40}O_4$.

IMPURETÉS



A. R = H, R1 = OH, R2 = H, R3 = H : acide 3α,7β-dihydroxy-5β-cholan-24-oïque (acide ursodésoxycholique),

B. R = H, R1 = H, R2 = OH, R3 = OH : acide 3α,7α,12α-trihydroxy-5β-cholan-24-oïque (acide cholique),

C. R = H, R1 = H, R2 = H, R3 = H : acide 3α-hydroxy-5β-cholan-24-oïque (acide lithocholique),

D. R = H, R1 = OH, R2 = H, R3 = OH : acide 3α,7β,12α-trihydroxy-5β-cholan-24-oïque (acide ursocholique),

E. R = H, R1 = H, R2 = H, R3 = OH : acide 3α,12α-dihydroxy-5β-cholan-24-oïque (acide désoxycholique),

F. R = H, R1 + R2 = O, R3 = H : acide 3α-hydroxy-7-oxo-5β-cholan-24-oïque,

G. R = CH_3, R1 = OH, R2 = H, R3 = H : 3α,7β-dihydroxy-5β-cholan-24-oate de méthyle.

Monographies C

01/2008:1774
corrigé 6.5

CHITOSANE (CHLORHYDRATE DE)

Chitosani hydrochloridum

DÉFINITION

Le chlorhydrate de chitosane est le sel de chlorure d'un hétéropolyoside binaire non ramifié, constitué de deux unités *N*-acétyl-D-glucosamine et D-glucosamine, obtenu par désacétylation partielle de la chitine entraînant normalement un degré de désacétylation de 70,0 pour cent à 95,0 pour cent. La chitine est extraite des carapaces de crevette et de crabe.

PRODUCTION

Les animaux, à partir desquels le chlorhydrate de chitosane est obtenu, répondent aux exigences de santé requises par les autorités compétentes pour les animaux destinés à la consommation humaine. Il doit être établi dans quelle mesure le procédé de production permet d'inactiver ou d'éliminer toute contamination par des virus ou d'autres agents infectieux.

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Préparation : pastilles.
   Comparaison : *chlorhydrate de chitosane SCR*.
B. Le chlorhydrate de chitosane donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).
C. Prélevez 50 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 250 mL avec une solution d'*ammoniaque R* à 25 pour cent *V/V*. Il se forme une masse gélatineuse volumineuse.
D. A 10 mL de solution S, ajoutez 90 mL d'*acétone R*. Il se forme une masse gélatineuse volumineuse.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de chitosane dans 100 mL d'*eau R* et maintenez sous agitation mécanique vigoureuse pendant 20 min.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Matières insolubles dans l'eau : au maximum 0,5 pour cent.

Ajoutez 2,00 g de chlorhydrate de chitosane à 400,0 mL d'*eau R* en agitant jusqu'à dissolution complète du sel. Versez la solution dans un vase à précipiter d'une contenance de 2 L, puis ajoutez 200 mL d'*eau R*. Faites bouillir doucement pendant 2 h, en recouvrant le vase à précipiter durant l'opération. Filtrez sur un filtre de verre fritté (40) (*2.1.2*), lavez le résidu à l'eau et séchez à masse constante à l'étuve à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 10 mg.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 6,0 pour la solution S.

Viscosité (*2.2.10*) : 80 pour cent à 120 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette, déterminé avec la solution S.

Déterminez la viscosité avec un viscosimètre rotatif à 20 °C, équipé d'une broche dont la vitesse de rotation est de 20 tr/min. Veillez à ce que la broche soit appropriée à l'intervalle de viscosité attendue.

Degré de désacétylation

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de chitosane dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant en agitant vigoureusement. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Déterminez l'absorbance (*2.2.25*) entre 200 nm et 205 nm comme la dérivée première de la courbe d'absorbance. Déterminez le pH de la solution.

Solutions de référence. Préparez des solutions de *N-acétylglucosamine R* à 1,0 µg/mL, 5,0 µg/mL, 15,0 µg/mL et 35,0 µg/mL dans de l'*eau R*. Déterminez l'absorbance (*2.2.25*) entre 200 nm et 205 nm pour chaque solution comme la dérivée première de la courbe d'absorbance. Tracez la courbe d'étalonnage à partir de la dérivée première à 202 nm en fonction de la concentration en *N*-acétylglucosamine, et calculez la pente de la courbe par analyse de la régression linéaire (méthode des moindres carrés). Utilisez la courbe d'étalonnage pour déterminer la quantité équivalente de *N*-acétylglucosamine dans la substance à examiner.

Calculez le degré de désacétylation (molaire) à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{100 \times M_1 \times (C_1 - C_2)}{(M_1 \times C_1) - [(M_1 - M_3) \times C_2]}$$

C_1 = concentration en chlorhydrate de chitosane dans la solution à examiner, en microgrammes par millilitre,

C_2 = concentration en *N*-acétylglucosamine dans la solution à examiner, déterminée d'après la courbe d'étalonnage établie avec la solution de référence, en microgrammes par millilitre,

M_1 = 203 (masse moléculaire relative de l'unité *N*-acétylglucosamine ($C_8H_{13}NO_5$) dans le polymère),

M_3 = masse moléculaire relative du chlorhydrate de chitosane.

M_3 est calculé à partir du pH en solution, en prenant 6,8 comme valeur de pKa et en utilisant les équations suivantes :

$$M_3 = f \times M_2 + (1 - f) \times (M_2 + 36,5)$$

$$f = \frac{p}{1 + p}$$

$$p = 10^{(\mathrm{pH} - \mathrm{pKa})}$$

M_2 = 161 (masse moléculaire relative de l'unité désacétylée (glucosamine) ($C_6H_{11}NO_4$) dans le polymère).

Chlorures : 10,0 pour cent à 20,0 pour cent.

Introduisez 0,200 g de chlorhydrate de chitosane dans une fiole borosilicatée de 250 mL munie d'un réfrigérant à reflux. Ajoutez 40 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide nitrique R* et de 2 volumes d'*eau R*. Faites bouillir doucement à reflux pendant 5 min. Refroidissez et ajoutez 25 mL d'*eau R* à travers le réfrigérant. Ajoutez 16,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* puis agitez vigoureusement. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M*, en présence de 1 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2*, en agitant énergiquement à l'approche du virage. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 3,55 mg de Cl.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 40 ppm.

1,0 g de chlorhydrate de chitosane satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 4 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 10 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de chitosane.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de chitosane.

CONSERVATION

A une température de 2 °C à 8 °C, à l'abri de l'humidité et de la lumière.

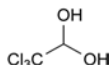
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la viscosité nominale, en millipascals-secondes, pour une solution à 10 g/L dans de l'*eau R*.

01/2008:0265

CHLORAL (HYDRATE DE)

Chlorali hydras



$C_2H_3Cl_3O_2$ M_r 165,4
[302-17-0]

DÉFINITION

2,2,2-Trichloroéthane-1,1-diol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : cristaux incolores, transparents.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. A 10 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il se forme un mélange trouble qui dégage une odeur de chloroforme par chauffage.

B. A 1 mL de solution S, ajoutez 2 mL de *solution de sulfure de sodium R*. Il se développe une coloration jaune virant rapidement au brun-rouge. Après quelques instants de repos, il peut se former un précipité rouge.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 3,0 g d'hydrate de chloral dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 30 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 5,5 pour la solution S.

Alcoolate de chloral. Chauffez 1,0 g d'hydrate de chloral avec 10 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Filtrez la couche supérieure et ajoutez, goutte à goutte, de l'*iode 0,05 M* jusqu'à coloration jaune. Laissez reposer pendant 1 h. Il ne se forme pas de précipité.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Résidu non volatile : au maximum 0,1 pour cent.

Evaporez au bain-marie 2,000 g d'hydrate de chloral. La masse du résidu est au maximum de 2 mg.

DOSAGE

Dissolvez 4,000 g d'hydrate de chloral dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 40,0 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*. Laissez reposer pendant exactement 2 min. Titrez par l'*acide sulfurique 0,5 M* en présence de 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Titrez la solution neutralisée par le *nitrate d'argent 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de chromate de potassium R*. Calculez le nombre de millilitres d'*hydroxyde de sodium 1 M* utilisés en soustrayant du nombre de millilitres d'*hydroxyde de sodium 1 M*, ajoutés au début de l'opération, le volume d'*acide sulfurique 0,5 M* utilisé dans le 1er titrage augmenté des 2/15 du volume de *nitrate d'argent 0,1 M* utilisé dans le 2e titrage.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 0,1654 g de $C_2H_3Cl_3O_2$.

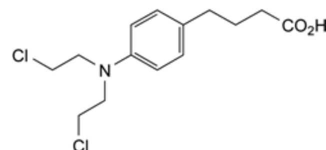
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0137
corrigé 6.0

CHLORAMBUCIL

Chlorambucilum



$C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$ M_r 304,2
[305-03-3]

DÉFINITION

Le chlorambucil contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide 4-[4-[di(2-chloroéthyl)amino]phényl]butyrique, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) du chlorambucil est de 64 °C à 67 °C.

B. Examinez le chlorambucil par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorambucil SCR*.

C. Mélangez 0,4 g de chlorambucil avec 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, puis laissez reposer pendant 30 min en agitant de temps en temps. Filtrez et lavez le précipité avec 2 fois 10 mL d'*eau R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage. A 10 mL du liquide obtenu, ajoutez 0,5 mL de *solution de tétraiodomercurate de potassium R*. Il se forme un précipité brun pâle. A 10 autres millilitres du liquide obtenu, ajoutez 0,2 mL de *solution de permanganate de potassium R*. La coloration de celle-ci disparaît immédiatement.

D. Dissolvez 50 mg de chlorambucil dans 5 mL d'*acétone R* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 0,05 mL d'*acide nitrique dilué R* et 0,2 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. Il ne se forme immédiatement aucune opalescence. Chauffez la solution au bain-marie, elle présente une opalescence.

ESSAI

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R. Effectuez toutes les opérations aussi rapidement que possible et à l'abri de la lumière. Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,2 g de chlorambucil dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de la solution à examiner et complétez à 50 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (b). Prélevez 25 mL de la solution témoin (a) et complétez à 100 mL avec de l'*acétone R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 40 volumes de *toluène R*, de 25 volumes de

Monographies C

méthanol R, de 20 volumes d'*heptane R* et de 20 volumes de *méthyléthylcétone R*. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,0 pour cent) et une seule d'entre elles peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 1,000 g de chlorambucil, la teneur en eau n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorambucil, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorambucil dans 10 mL d'*acétone R* et ajoutez 10 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 30,42 mg de $C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$.

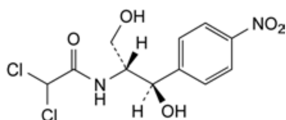
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0071
corrigé 6.0

CHLORAMPHÉNICOL

Chloramphenicolum



$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ M_r 323,1
[56-75-7]

DÉFINITION

Le chloramphénicol, 2,2-dichloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)-2-(4-nitrophényl)éthyl]acétamide, est une substance élaborée par certaines souches de *Streptomyces venezuelae* dans un milieu approprié. Le chloramphénicol est généralement préparé par synthèse. Il contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre fine, cristalline, blanche à blanc grisâtre ou blanc jaunâtre ou cristaux fins, aiguilles ou cristaux plats allongés, peu solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'alcool et dans le propylèneglycol.

La solution dans l'éthanol est dextrogyre et la solution dans l'acétate d'éthyle est lévogyre.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) du chloramphénicol est de 149 °C à 153 °C.

B. Examinez le chloramphénicol par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chloramphénicol SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec 1 µL de la solution à examiner est semblable, quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez 10 mg environ de chloramphénicol dans 1 mL d'*alcool à 50 pour cent V/V R*. Ajoutez 3 mL d'une solution de *chlorure de calcium R* à 10 g/L et 50 mg de *poudre de zinc R*. Chauffez au bain-marie pendant 10 min, puis filtrez la solution chaude et laissez refroidir. Ajoutez 0,1 mL de *chlorure de benzoyle R* et agitez pendant 1 min. Ajoutez ensuite 0,5 mL de *solution de chlorure ferrique R1* et 2 mL de *chloroforme R*, puis agitez. La couche aqueuse est colorée en rouge-violet clair à pourpre.

E. Dans un creuset de porcelaine, introduisez 50 mg de chloramphénicol. Ajoutez 0,5 g de *carbonate de sodium anhydre R*. Chauffez à feu nu pendant 10 min. Laissez refroidir et reprenez le résidu par 5 mL d'*acide nitrique dilué R*. Filtrez. A 1 mL du filtrat, ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Acidité ou alcalinité. Agitez 0,1 g de chloramphénicol dans 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, puis ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*acide chlorhydrique 0,02 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,02 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 1,50 g de chloramphénicol dans de l'*éthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Le pouvoir rotatoire spécifique est de + 18,5 à + 20,5.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de chloramphénicol dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a) Dissolvez 0,10 g de *chloramphénicol SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 0,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 100 mL avec de l'*acétone R*.

Déposez séparément sur la plaque 1 µL et 20 µL de solution à examiner, 1 µL de solution témoin (a) et 20 µL de solution témoin (b). Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 1 volume d'*eau R*, de 10 volumes de *méthanol R* et de 90 volumes de *chloroforme R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec 20 µL de la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*). Agitez 1,00 g de chloramphénicol avec un mélange de 20 mL d'*eau R* et de 10 mL d'*acide nitrique R* pendant 5 min. Filtrez sur un filtre préalablement lavé à l'*eau R*, par fractions de 5 mL jusqu'à ce que 5 mL des eaux de lavage ne donnent aucune opalescence par addition de 0,1 mL d'*acide nitrique R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate d'argent R1*. 15 mL du filtrat satisfont à l'essai limite des chlorures (100 ppm).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chloramphénicol, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 2,0 g de chloramphénicol, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

Pyrogènes (*2.6.8*). Le chloramphénicol destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes satisfait également à l'essai des pyrogènes. Injectez à chaque lapin par kilogramme de masse corporelle, 2,5 mL d'une solution contenant 2 mg de chloramphénicol par millilitre.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de chloramphénicol dans de l'*eau R* et complétez à 500,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum à 278 nm. Calculez la teneur en $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ en prenant 297 comme valeur de l'absorbance spécifique.

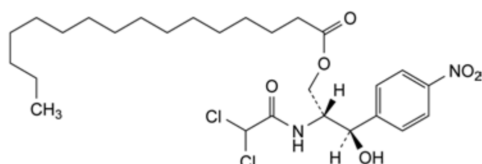
CONSERVATION

A l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche et inviolable.

01/2008:0473
corrigé 6.0

CHLORAMPHÉNICOL (PALMITATE DE)

Chloramphenicoli palmitas



$C_{27}H_{42}Cl_2N_2O_6$ — M_r 561,6
[530-43-8]

DÉFINITION

Le palmitate de chloramphénicol contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent d'hexadécanoate de (2*R*,3*R*)-2-[(dichloroacétyl)amino]-3-hydroxy-3-(4-nitrophényl)propyle, calculé par rapport à la substance desséchée.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

CARACTÈRES

Poudre blanche ou sensiblement blanche, fine, onctueuse, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans l'hexane.

Le point de fusion du palmitate de chloramphénicol est de 87 °C à 95 °C.

Le palmitate de chloramphénicol présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*). La forme stable du point de vue thermodynamique possède une faible biodisponibilité après administration orale.

IDENTIFICATION

A. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice silanisé pour CCM R*.

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de palmitate de chloramphénicol dans un mélange de 1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et de 5 mL d'*acétone R*, puis laissez reposer pendant 30 min. Ajoutez 1,1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et 3 mL d'*acétone R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *chloramphénicol SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acide palmitique R* dans de l'*acétone R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de palmitate de chloramphénicol dans de l'*acétone R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Déposez sur la plaque 4 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 30 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 100 g/L et de 70 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez une solution à 0,2 g/L de *dichlorofluorescéine R* et à 0,1 g/L de *rhodamine B R* dans l'*éthanol à 96 pour cent R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente 3 taches qui correspondent quant à leur position à la tache principale des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (a), (b) et (c).

B. Dissolvez 0,2 g de palmitate de chloramphénicol dans 2 mL de *pyridine R*. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 100 g/L et chauffez au bain-marie. Il se développe une coloration rouge.

C. Dissolvez environ 10 mg de palmitate de chloramphénicol dans 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 4,5 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 50 mg de *poudre de zinc R*. Laissez reposer pendant 10 min, puis décantez le surnageant ou filtrez si nécessaire. Refroidissez dans l'eau glacée et ajoutez 0,5 mL de solution de *nitrite de sodium R*. Laissez reposer pendant 2 min. Ajoutez 1 g d'*urée R*, 2 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et 1 mL de *solution de β-naphtol R*. Il se développe une coloration rouge.

ESSAI

Acidité. Dissolvez 1,0 g de palmitate de chloramphénicol, en chauffant à 35 °C, dans 5 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et d'*éther R*. Ajoutez 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur au rose persistant pendant 30 s ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 1,25 g de palmitate de chloramphénicol dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Le pouvoir rotatoire spécifique est de + 22,5 à + 25,5.

Chloramphénicol libre. Dissolvez 1,0 g de palmitate de chloramphénicol dans 80 mL de *xylène R* en chauffant doucement. Refroidissez et agitez avec 3 fois 15 mL d'*eau R*. Réunissez les couches aqueuses et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Agitez avec 10 mL de *toluène R*. Laissez décanter et éliminez la couche de toluène. Centrifugez une partie de la solution aqueuse et mesurez l'absorbance (*A*) (*2.2.25*) au maximum à 278 nm en utilisant comme liquide de compensation un essai à blanc dont l'absorbance n'est pas supérieure à 0,05.

Calculez la teneur en chloramphénicol libre en parties par million à l'aide de l'expression :

$$\frac{A \times 10^4}{5,96}$$

La teneur en chloramphénicol libre n'est pas supérieure à 450 ppm.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g de palmitate de chloramphénicol dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*isomère du palmitate de chloramphénicol SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *dipalmitate de chloramphénicol SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *chloramphénicol SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes de *méthanol R*, de 40 volumes de *chloroforme R* et de 50 volumes de *cyclohexane R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez

Monographies C

en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît une tache due à l'isomère du palmitate de chloramphénicol et une tache due au dipalmitate de chloramphénicol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elles ne sont pas plus intenses que la tache correspondante des chromatogrammes obtenus respectivement avec les solutions témoins (a) et (b) (2,0 pour cent). S'il apparaît d'autres taches que la tache principale et que les taches dues à l'isomère du palmitate de chloramphénicol et au dipalmitate de chloramphénicol, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée sous une pression ne dépassant pas 0,1 kPa sur du *pentoxyde de diphosphore R* à 80 °C pendant 3 h sur 1,000 g de palmitate de chloramphénicol, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de palmitate de chloramphénicol, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

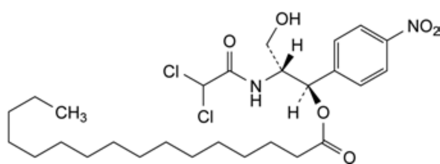
Dissolvez 90,0 mg de palmitate de chloramphénicol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 250,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution au maximum d'absorption à 271 nm.

Calculez la teneur en $C_{27}H_{42}Cl_2N_2O_6$ en prenant 178 comme valeur de l'absorbance spécifique.

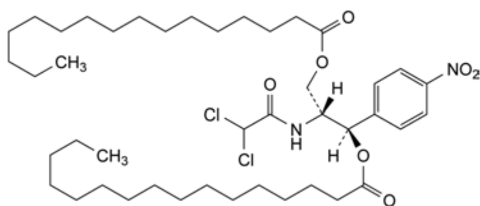
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. hexadécanoate de (1*R*,2*R*)-2-[(dichloroacétyl)amino]-3-hydroxy-1-(4-nitrophényl)propyle (isomère du palmitate de chloramphénicol),

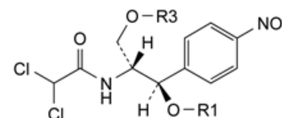


B. bishexadécanoate de (1*R*,2*R*)-2-[(dichloroacétyl)amino]-1-(4-nitrophényl)propane-1,3-diyle (dipalmitate de chloramphénicol).

01/2008:0709
corrigé 6.0

CHLORAMPHÉNICOL (SUCCINATE SODIQUE DE)

Chloramphenicoli natrii succinas



$C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$ M_r 445,2

DÉFINITION

Mélange en quantité variable d'isomère 3, butanedioate de (2*R*, 3*R*)-2-[(dichloroacétyl)amino]-3-hydroxy-3-(4-nitrophényl)propyle et de sodium et d'isomère 1, butanedioate de (1*R*,2*R*)-2-[(dichloroacétyl)amino]-3-hydroxy-1-(4-nitrophényl)propyle et de sodium.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de succinate sodique de chloramphénicol dans 2 mL d'*acétone R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *succinate sodique de chloramphénicol SCR* dans 2 mL d'*acétone R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *chloramphénicol SCR* dans 2 mL d'*acétone R*.

Plaque : *plaque au gel de silice* GF_{254} *pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique dilué R*, *méthanol R*, *chloroforme R* (1:14:85 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : les 2 taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position et leurs dimensions aux 2 taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et leur position est différente de celle de la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

B. Dissolvez environ 10 mg de succinate sodique de chloramphénicol dans 1 mL d'*éthanol à 50 pour cent V/V R*. Ajoutez 3 mL d'une solution de *chlorure de calcium R* à 10 g/L et 50 mg de *poudre de zinc R*. Chauffez au bain-marie pendant 10 min, puis filtrez la solution chaude et laissez refroidir. Ajoutez 0,1 mL de *chlorure de benzoyle R* et agitez pendant 1 min. Ajoutez 0,5 mL de *solution de chlorure ferrique R1* et 2 mL de *chloroforme R*, puis agitez. La phase supérieure est rouge-violet clair ou pourpre.

C. Dissolvez 50 mg de succinate sodique de chloramphénicol dans 1 mL de *pyridine R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 1,5 mL d'*eau R*. Chauffez au bain-marie pendant 3 min. Il se développe une coloration rouge. Ajoutez 2 mL d'*acide nitrique R* et refroidissez sous l'eau courante. Ajoutez 1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M*. Il se forme lentement un précipité blanc.

D. Le succinate sodique de chloramphénicol donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 6,4 à 7,0.

Dissolvez 2,50 g de succinate sodique de chloramphénicol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 5,0 à + 8,0 (substance anhydre).

Dissolvez 0,50 g de succinate sodique de chloramphénicol dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Chloramphénicol et disuccinate de chloramphénicol disodique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de succinate sodique de chloramphénicol dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *chloramphénicol SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile (solution A). Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg de *disuccinate de chloramphénicol disodique SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile (solution B). Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 25 mg de succinate sodique de chloramphénicol dans la phase mobile, ajoutez 5 mL de solution A et 5 mL de solution B et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : solution d'*acide phosphorique R* à 20 g/L, *méthanol R, eau R* (5:40:55 *V/V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 275 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– les 2 pics correspondant aux pics des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (a) et (b) sont nettement séparés des pics correspondant aux 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ; si nécessaire, ajustez la concentration en méthanol de la phase mobile.

Limites :

– *chloramphénicol* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,0 pour cent),
– *disuccinate de chloramphéricol disodique* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de succinate sodique de chloramphénicol.

Pyrogènes (*2.6.8*). Le succinate sodique de chloramphénicol destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes satisfait à l'essai des pyrogènes. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 2,5 mL d'une solution contenant 2 mg de succinate sodique de chloramphénicol par millilitre d'*eau pour préparations injectables R*.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de succinate sodique de chloramphénicol dans de l'*eau R* et complétez à 500,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 276 nm.

Calculez la teneur en $C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$ en prenant 220 comme valeur de l'absorbance spécifique.

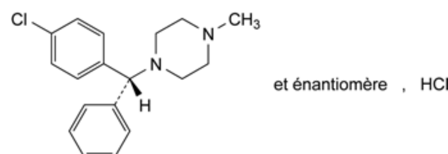
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable, à l'abri de la lumière.

01/2008:1086
corrigé 7.0

CHLORCYCLIZINE (CHLORHYDRATE DE)

Chlorcyclizini hydrochloridum



$C_{18}H_{22}Cl_2N_2$ M_r 337,3
[14362-31-3]

DÉFINITION

Le chlorhydrate de chlorcyclizine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorhydrate de (*RS*)-1-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-4-méthylpipérazine, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, facilement soluble dans l'eau et dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 10,0 mg de chlorhydrate de chlorcyclizine dans une solution d'*acide sulfurique R* à 5 g/L et complétez à 100,0 mL avec la même solution. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide sulfurique R* à 5 g/L. Examinée de 215 nm à 300 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 231 nm. Calculée par rapport à la substance desséchée, l'absorbance spécifique au maximum est de 475 à 525.

B. Examinez le chlorhydrate de chlorcyclizine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate de chlorcyclizine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées (voir Essai). La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Le chlorhydrate de chlorcyclizine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

Monographies C

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de chlorcyclizine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de chlorcyclizine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Le pH de la solution est de 5,0 à 6,0.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g de chlorhydrate de chlorcyclizine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de chlorcyclizine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *méthylpipérazine R* dans du *méthanol R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 25 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate d'hydroxyzine SCR* et 10 mg de *chlorhydrate de chlorcyclizine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, de 13 volumes de *méthanol R* et de 85 volumes de *chlorure de méthylène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Exposez la plaque aux vapeurs d'iode pendant 10 min. S'il apparaît une tache correspondant à la méthylpipérazine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). S'il apparaît d'autres taches que la tache principale et la tache correspondant à la méthylpipérazine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) présente 2 taches nettement séparées.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 130 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de chlorcyclizine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de chlorcyclizine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

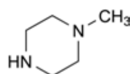
Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de chlorcyclizine dans un mélange de 1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et de 50 mL de *méthanol R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 33,73 mg de $C_{18}H_{22}Cl_2N_2$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

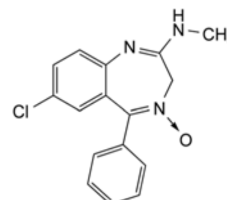


A. *N*-méthylpipérazine.

01/2008:0656
corrigé 6.0

CHLORDIAZÉPOXIDE

Chlordiazepoxidum



$C_{16}H_{14}ClN_3O$ — M_r 299,8

[58-25-3]

DÉFINITION

4-Oxyde de 7-chloro-*N*-méthyl-5-phényl-3*H*-1,4-benzodiazépin-2-amine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, sensiblement blanche ou jaune clair.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le chlordiazépoxide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlordiazépoxide SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *chlorure de méthylène R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri d'une lumière vive et préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlordiazépoxide dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté A de chlordiazépoxide SCR* dans la phase mobile, ajoutez 25,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 4,0 mg d'*aminochlorobenzophénone R* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention du chlordiazépoxide.

Rétention relative par rapport au chlordiazépoxide (temps de rétention = environ 3,6 min) : impureté A = environ 0,7 ; impureté B = environ 2,3 ; impureté C = environ 3,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté A et au chlordiazépoxide.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),

– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),

– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlordiazépoxide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlordiazépoxide.

DOSAGE

Dissolvez, en chauffant si nécessaire, 0,250 g de chlordiazépoxide dans 80 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

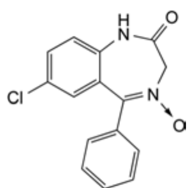
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 29,98 mg de $C_{16}H_{14}ClN_3O$.

CONSERVATION

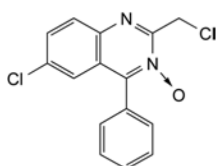
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

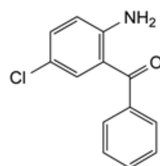
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. 4-oxyde de 7-chloro-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one,



B. 3-oxyde de 6-chloro-2-(chlorométhyl)-4-phénylquinazoline,

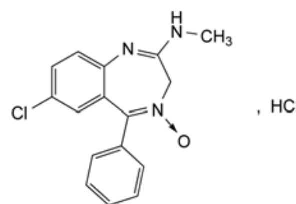


C. (2-amino-5-chlorophényl)phénylméthanone (aminochlorobenzophénone).

01/2008:0474

CHLORDIAZÉPOXIDE (CHLORHYDRATE DE)

Chlordiazepoxidi hydrochloridum



$C_{16}H_{15}Cl_2N_3O$ M_r 336,2

[438-41-5]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 4-oxyde de 7-chloro-*N*-méthyl-5-phényl-3*H*-1,4-benzodiazépin-2-amine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou légèrement jaunâtre.

Solubilité : soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le chlorhydrate de chlordiazépoxide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de chlordiazépoxide SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez 100 mg de chlorhydrate de chlordiazépoxide dans 9 mL d'*eau R* et ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Agitez avec 10 mL de *chlorure de méthylène R* dans une ampoule à décantation. Evaporez la phase organique et séchez le résidu obtenu à 100-105 °C. Procédez de même avec la substance de référence. Enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de chlordiazépoxide dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*ammoniaque diluée R1*, mélangez, laissez reposer pendant 5 min et filtrez. Acidifiez le filtrat par de l'*acide nitrique dilué R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,5 g de chlorhydrate de chlordiazépoxide dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière vive et préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de chlordiazépoxide dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté A de chlordiazépoxide SCR* dans la phase mobile, ajoutez 25,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 4,0 mg d'*aminochlorobenzophénone R* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention du chlordiazépoxide.

Rétention relative par rapport au chlordiazépoxide (temps de rétention = environ 3,6 min) : impureté A = environ 0,7 ; impureté B = environ 2,3 ; impureté C = environ 3,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté A et au chlordiazépoxide.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 4 h sur 1,000 g de chlorhydrate de chlordiazépoxide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de chlordiazépoxide.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de chlordiazépoxide dans 50 mL d'*eau R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

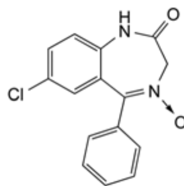
1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 33,62 mg de $C_{16}H_{15}Cl_2N_3O$.

CONSERVATION

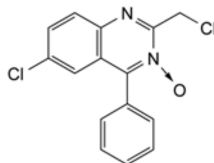
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

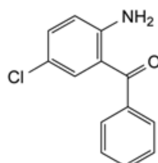
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. 4-oxyde de 7-chloro-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one,



B. 3-oxyde de 6-chloro-2-(chlorométhyl)-4-phénylquinazoline,

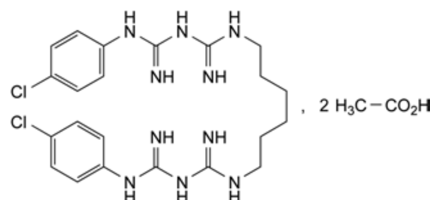


C. (2-amino-5-chlorophényl)phénylméthanone (aminochlorobenzophénone).

01/2008:0657
corrigé 7.0

CHLORHEXIDINE (DIACÉTATE DE)

Chlorhexidini diacetas



$C_{26}H_{38}Cl_2N_{10}O_4$ M_r 625,6
[56-95-1]

DÉFINITION

Diacétate de 1,1′-(hexane-1,6-diyl)bis[5-(4-chlorophényl)-biguanide].

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre microcristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans le glycérol et dans le propylèneglycol.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *diacétate de chlorhexidine SCR.*

B. Dissolvez environ 5 mg de diacétate de chlorhexidine dans 5 mL d'une solution chaude de *cétrimide R* à 10 g/L. Ajoutez 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et 1 mL d'*eau de brome R*. Il apparaît une coloration rouge foncé.

C. Dissolvez 0,3 g de diacétate de chlorhexidine dans 10 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide chlorhydrique R* et d'*eau R*. Ajoutez 40 mL d'*eau R*, filtrez si nécessaire et refroidissez dans de l'eau glacée. Ajoutez, goutte à goutte

et en agitant, de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* jusqu'à ce que la solution soit alcaline au *papier au jaune titane R*. Ajoutez 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* en excès. Filtrez, lavez le précipité avec de l'*eau R* jusqu'à ce que les eaux de lavage ne présentent plus de réaction alcaline. Faites recristalliser dans de l'*éthanol à 70 pour cent V/V R*, puis séchez à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) du résidu est de 132 °C à 136 °C.

D. Le diacétate de chlorhexidine donne la réaction (a) des acétates (*2.3.1*).

ESSAI

Chloraniline : au maximum 500 ppm.

Dissolvez 0,20 g de diacétate de chlorhexidine dans 25 mL d'*eau R* en agitant si nécessaire. Ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R* et complétez à 30 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez rapidement et successivement, en agitant après chaque addition, 2,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, 0,35 mL de *solution de nitrite de sodium R*, 2 mL d'une solution de *sulfamate d'ammonium R* à 50 g/L, 5 mL d'une solution de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 1,0 g/L et 1 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer pendant 30 min. S'il se développe une coloration bleu-rouge, elle n'est pas plus intense que celle d'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière en utilisant un mélange de 10,0 mL d'une solution de *chloraniline R* à 0,010 g/L dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et de 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* au lieu de la solution de la substance à examiner.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de diacétate de chlorhexidine dans la phase mobile et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 15 mg de *chlorhexidine pour essai de validité SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 2,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,2 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : solution de 2,0 g d'*octanesulfonate sodique R* dans un mélange de 120 mL d'*acide acétique glacial R*, de 270 mL d'*eau R* et de 730 mL de *méthanol R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant au moins 1 h.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention de la chlorhexidine.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec la *chlorhexidine pour essai de validité SCR* en ce sens que les pics dus à l'impureté A et à l'impureté B précèdent celui dû à la chlorhexidine ; si nécessaire, ajustez la teneur en acide acétique dans la phase mobile (un accroissement de concentration diminue les temps de rétention).

Limites :

– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dont le temps de rétention relatif par rapport à la chlorhexidine est inférieur ou égal à 0,25.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de diacétate de chlorhexidine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,15 pour cent, déterminé sur 1,0 g de diacétate de chlorhexidine.

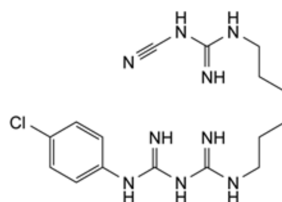
Monographies C

DOSAGE

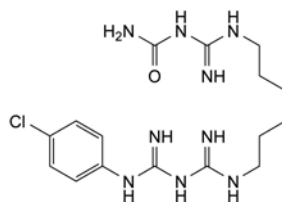
Dissolvez 0,140 g de diacétate de chlorhexidine dans 100 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 15,64 mg de $C_{26}H_{38}Cl_2N_{10}O_4$.

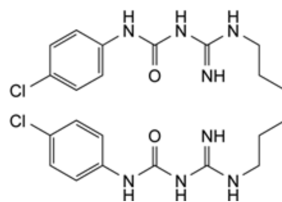
IMPURETÉS



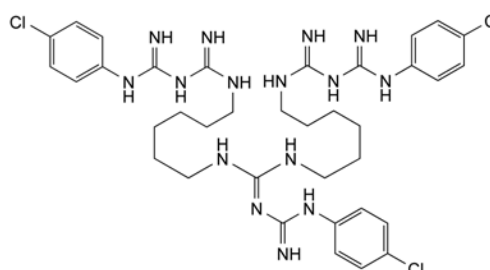
A. 1-(4-chlorophényl)-5-[6-[(cyanocarbamimidoyl)amino]-hexyl]biguanide,



B. [[6-[[[(4-chlorophényl)carbamimidoyl]carbamimidoyl]-amino]hexyl]carbamimidoyl]urée,



C. 1,1′-[hexane-1,6-diylbis(iminocarbonimidoyl)]bis[3-(4-chlorophényl)urée],

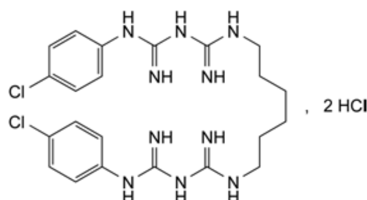


D. 1,1′-[[[[(4-chlorophényl)carbamimidoyl]imino]méthylène]-bis[imino(hexane-1,6-diyl)]]bis[5-(4-chlorophényl)biguanide].

01/2008:0659
corrigé 7.0

CHLORHEXIDINE (DICHLORHYDRATE DE)

Chlorhexidini dihydrochloridum



$C_{22}H_{32}Cl_4N_{10}$ M_r 578,4
[3697-42-5]

DÉFINITION

Dichlorhydrate de 1,1′-(hexane-1,6-diyl)bis[5-(4-chlorophényl)biguanide].

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau et dans le propylèneglycol, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *dichlorhydrate de chlorhexidine SCR*.

B. Dissolvez environ 5 mg de dichlorhydrate de chlorhexidine dans 5 mL de solution chaude de *cétrimide R* à 10 g/L. Ajoutez 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et 1 mL d'*eau de brome R*. Il apparaît une coloration rouge foncé.

C. Dissolvez 0,3 g de dichlorhydrate de chlorhexidine dans 10 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide chlorhydrique R* et d'*eau R*. Ajoutez 40 mL d'*eau R*, filtrez si nécessaire et refroidissez dans de l'eau glacée. Ajoutez, goutte à goutte et en agitant, de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* jusqu'à ce que la solution soit alcaline au *papier au jaune titane R*. Ajoutez 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* en excès. Filtrez, lavez le précipité avec de l'*eau R* jusqu'à ce que les produits de lavage ne présentent plus de réaction alcaline. Faites recristalliser dans de l'*éthanol à 70 pour cent V/V R*, puis séchez à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) du résidu est de 132 °C à 136 °C.

D. Le dichlorhydrate de chlorhexidine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Chloraniline : au maximum 500 ppm.

A 0,20 g de dichlorhydrate de chlorhexidine, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R*, agitez pendant environ 30 s, complétez à 30 mL avec de l'*eau R* et agitez jusqu'à obtention d'une solution limpide. Ajoutez en succession rapide, en agitant après chaque addition, 2,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, 0,35 mL de *solution de nitrite de sodium R*, 2 mL d'une solution de *sulfamate d'ammonium R* à 50 g/L, 5 mL d'une solution de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 1,0 g/L et 1 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer pendant 30 min. S'il se développe une coloration bleu-rouge, elle n'est pas plus intense que celle d'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière en utilisant un mélange de 10,0 mL d'une solution de *chloraniline R* à 0,010 g/L dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et de 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* au lieu de la solution de la substance à examiner.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de dichlorhydrate de chlorhexidine dans la phase mobile et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 15 mg de *chlorhexidine pour essai de validité SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 2,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,2 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : solution de 2,0 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans un mélange de 120 mL d'*acide acétique glacial R*, de 270 mL d'*eau R* et de 730 mL de *méthanol R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant au moins 1 h.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention de la chlorhexidine.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec la *chlorhexidine pour essai de validité SCR* en ce sens que les pics dus à l'impureté A et à l'impureté B précèdent celui dû à la chlorhexidine ; si nécessaire, ajustez la teneur en acide acétique de la phase mobile (un accroissement de concentration diminue les temps de rétention).

Limites :

– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dont le temps de rétention relatif par rapport à la chlorhexidine est inférieur ou égal à 0,25.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de dichlorhydrate de chlorhexidine.

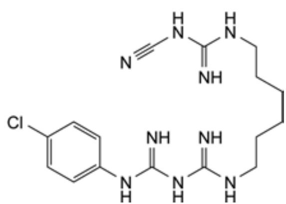
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dichlorhydrate de chlorhexidine.

DOSAGE

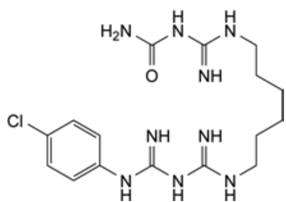
Dissolvez 100,0 mg de dichlorhydrate de chlorhexidine dans 5 mL d'*acide formique anhydre R*, ajoutez 70 mL d'*anhydride acétique R* et titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 14,46 mg de $C_{22}H_{32}Cl_4N_{10}$.

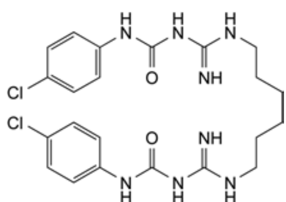
IMPURETÉS



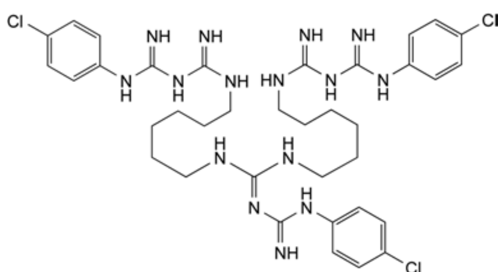
A. 1-(4-chlorophényl)-5-[6-[(cyanocarbamimidoyl)amino]-hexyl]biguanide,



B. [[6-[[[(4-chlorophényl)carbamimidoyl]carbamimidoyl]-amino]hexyl]carbamimidoyl]urée,



C. 1,1′-[hexane-1,6-diylbis(iminocarbonimidoyl)]bis[3-(4-chlorophényl)urée],

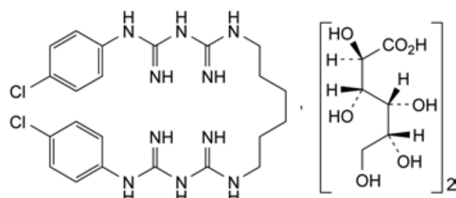


D. 1,1′-[[[[(4-chlorophényl)carbamimidoyl]imino]méthylène]-bis[imino(hexane-1,6-diyl)]]bis[5-(4-chlorophényl)biguanide].

01/2008:0658
corrigé 7.0

CHLORHEXIDINE (DIGLUCONATE DE), SOLUTION DE

Chlorhexidini digluconatis solutio



$C_{34}H_{54}Cl_2N_{10}O_{14}$ M_r 898
[18472-51-0]

DÉFINITION

Solution aqueuse de di-D-gluconate de 1,1′-(hexane-1,6-diyl)bis[5-(4-chlorophényl)biguanide].

Teneur : 190 g/L à 210 g/L.

CARACTÈRES

Aspect : liquide pratiquement incolore ou jaune pâle.

Solubilité : miscible à l'eau, avec au maximum 3 parties d'acétone et avec au maximum 5 parties d'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : à 1 mL de solution de digluconate de chlorhexidine, ajoutez 40 mL d'*eau R*, refroidissez dans de l'eau glacée et ajoutez, goutte à goutte et en mélangeant, de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* jusqu'à ce que la solution soit alcaline au *papier au jaune titane R*. Ajoutez 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* en excès. Filtrez, lavez le précipité à l'*eau R* jusqu'à ce que les eaux de lavage ne présentent plus de réaction alcaline. Faites recristalliser dans de l'*éthanol à 70 pour cent V/V R*, puis séchez à 100-105 °C. Examinez le résidu.

Comparaison: *chlorhexidine SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Prélevez 10,0 mL de solution de digluconate de chlorhexidine et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *gluconate de calcium SCR* dans 1 mL d'*eau R*.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, acétate d'éthyle R, eau R, éthanol à 96 pour cent R* (10:10:30:50 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à 100 °C pendant 20 min et laissez refroidir.

Détection : pulvérisez une solution de *dichromate de potassium R* à 50 g/L dans une solution d'*acide sulfurique R* à 40 pour cent *m/m*.

Résultats : après 5 min, la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. A 1 mL de solution de digluconate de chlorhexidine, ajoutez 40 mL d'*eau R* et refroidissez dans de l'eau glacée. Ajoutez, goutte à goutte et en agitant, de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* jusqu'à ce que la solution soit alcaline au *papier au jaune titane R*. Ajoutez 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* en excès. Filtrez, lavez le précipité à l'*eau R* jusqu'à ce que les eaux de lavage ne présentent plus de réaction alcaline. Faites recristalliser dans de l'*éthanol à 70 pour cent V/V R*, puis séchez à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) du résidu est de 132 °C à 136 °C.

D. A 0,05 mL de solution de digluconate de chlorhexidine, ajoutez 5 mL d'une solution de *cétrimide R* à 10 g/L, 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et 1 mL d'*eau de brome R*. Il apparaît une coloration rouge foncé.

ESSAI

Densité (*2.2.5*) : 1,06 à 1,07.

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 7,0.

Prélevez 5,0 mL de solution de digluconate de chlorhexidine et complétez à 100 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Chloraniline : au maximum 0,25 pour cent, calculé par rapport au digluconate de chlorhexidine à une concentration nominale de 200 g/L.

Prélevez 2,0 mL de solution de digluconate de chlorhexidine et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. A 10 mL de cette solution, ajoutez 2,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, puis

Monographies C

complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez rapidement et successivement, en agitant après chaque addition, 0,35 mL de *solution de nitrite de sodium R*, 2 mL d'une solution de *sulfamate d'ammonium R* à 50 g/L, 5 mL d'une solution de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 1 g/L et 1 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer pendant 30 min. S'il se développe une coloration bleu-rouge, elle n'est pas plus intense que celle d'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière en utilisant un mélange de 10,0 mL d'une solution de *chloraniline R* à 0,010 g/L dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et de 10 mL d'*eau R* au lieu de la dilution de la préparation à examiner.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Prélevez 5,0 mL de solution de digluconate de chlorhexidine et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 15 mg de *chlorhexidine pour essai de validité SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 3,0 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 50 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,2 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : solution de 2,0 g d'*octanesulfonate sodique R* dans un mélange de 120 mL d'*acide acétique glacial R*, de 270 mL d'*eau R* et de 730 mL de *méthanol R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant au moins 1 h.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention de la chlorhexidine.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec la *chlorhexidine pour essai de validité SCR* en ce sens que les pics dus à l'impureté A et à l'impureté B précèdent celui dû à la chlorhexidine ; si nécessaire, ajustez la teneur en acide acétique de la phase mobile (un accroissement de concentration diminue les temps de rétention).

Limites :

– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,06 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dont le temps de rétention relatif par rapport au pic principal est inférieur ou égal à 0,25.

DOSAGE

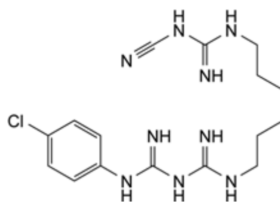
Déterminez la masse volumique (*2.2.5*) de la solution de digluconate de chlorhexidine. Dans un vase à précipiter de 250 mL, transvasez 1,00 g de solution de digluconate de chlorhexidine et ajoutez 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 22,44 mg de $C_{34}H_{54}Cl_2N_{10}O_{14}$.

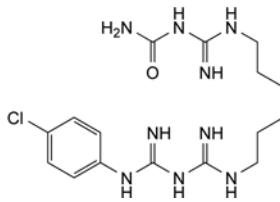
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

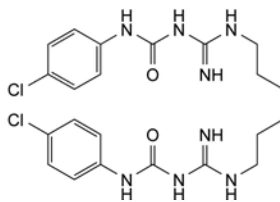
IMPURETÉS



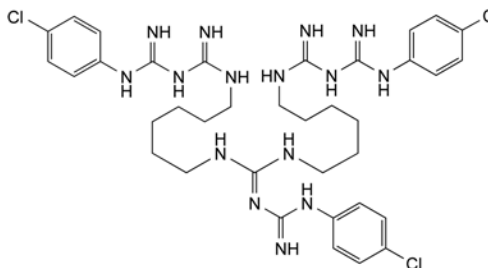
A. 1-(4-chlorophényl)-5-[6-[(cyanocarbamimidoyl)amino]-hexyl]biguanide,



B. [[6-[[[(4-chlorophényl)carbamimidoyl]carbamimidoyl]-amino]hexyl]carbamimidoyl]urée,



C. 1,1′-[hexane-1,6-diylbis(iminocarbonimidoyl)]bis[3-(4-chlorophényl)urée],



D. 1,1′-[[[[(4-chlorophényl)carbamimidoyl]imino]méthylène]-bis[imino(hexane-1,6-diyl)]]bis[5-(4-chlorophényl)biguanide].

01/2008:0002

CHLORHYDRIQUE (ACIDE) CONCENTRÉ

Acidum hydrochloridum concentratum

HCl M_r 36,46

[7647-01-0]

DÉFINITION

Teneur : 35,0 pour cent *m/m* à 39,0 pour cent *m/m*.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide et incolore, fumant à l'air.

Solubilité : miscible à l'eau.

Densité : environ 1,18.

IDENTIFICATION

A. Diluez l'acide chlorhydrique concentré avec de l'*eau R*. La solution est fortement acide (*2.2.4*).

B. L'acide chlorhydrique concentré donne les réactions des chlorures (*2.3.1*).

C. L'acide chlorhydrique concentré satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Aspect de la solution. A 2 mL d'acide chlorhydrique concentré, ajoutez 8 mL d'*eau R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Chlore libre : au maximum 4 ppm.

A 15 mL d'acide chlorhydrique concentré, ajoutez 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, 1 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 100 g/L et 0,5 mL de *solution d'amidon exempte d'iodure R*. Laissez reposer pendant 2 min à l'obscurité. S'il se développe une coloration bleue, elle disparaît par addition de 0,2 mL de *thiosulfate de sodium 0,01 M*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 20 ppm.

A 6,4 mL d'acide chlorhydrique concentré, ajoutez 10 mg de *bicarbonate de sodium R*. Evaporez au bain-marie à siccité. Dissolvez le résidu dans 15 mL d'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 2 ppm.

Dissolvez le résidu obtenu dans l'essai du résidu à l'évaporation dans 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de la solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Résidu à l'évaporation : au maximum 0,01 pour cent.

Evaporez à siccité au bain-marie 100,0 g d'acide chlorhydrique concentré et desséchez à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 10 mg.

DOSAGE

Pesez exactement une fiole à bouchon rodé contenant 30 mL d'*eau R*. Introduisez 1,5 mL d'acide chlorhydrique concentré et pesez à nouveau. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* en présence de *solution de rouge de méthyle R*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 36,46 mg de HCl.

CONSERVATION

En récipient de verre muni d'un bouchon rodé ou dans tout autre récipient en matière inattaquable, à une température inférieure à 30 °C.

01/2008:0003

CHLORHYDRIQUE (ACIDE) DILUÉ

Acidum hydrochloridum dilutum

DÉFINITION

Teneur : 9,5 pour cent *m/m* à 10,5 pour cent *m/m* de HCl (M_r 36,46).

PRÉPARATION

A 726 g d'*eau R*, ajoutez 274 g d'acide chlorhydrique concentré et mélangez.

IDENTIFICATION

A. L'acide chlorhydrique dilué est fortement acide (*2.2.4*).

B. L'acide chlorhydrique dilué donne les réactions des chlorures (*2.3.1*).

C. L'acide chlorhydrique dilué satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Aspect de la substance. L'acide chlorhydrique dilué est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Chlore libre : au maximum 1 ppm.

A 60 mL d'acide chlorhydrique dilué, ajoutez 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, 1 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 100 g/L et 0,5 mL de *solution d'amidon exempte d'iodure R*. Laissez reposer à l'obscurité pendant 2 min. S'il se développe une coloration bleue, elle disparaît par addition de 0,2 mL de *thiosulfate de sodium 0,01 M*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 5 ppm.

A 26 mL d'acide chlorhydrique dilué, ajoutez 10 mg de *bicarbonate de sodium R*. Evaporez au bain-marie à siccité. Dissolvez le résidu dans 15 mL d'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 2 ppm.

Dissolvez le résidu obtenu dans l'essai du résidu à l'évaporation dans 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de la solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Résidu à l'évaporation : au maximum 0,01 pour cent.

Evaporez à siccité au bain-marie 100,0 g d'acide chlorhydrique dilué et desséchez à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 10 mg.

DOSAGE

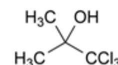
A 6,00 g d'acide chlorhydrique dilué, ajoutez 30 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* en présence de *solution de rouge de méthyle R*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 36,46 mg de HCl.

01/2008:0382
corrigé 6.0

CHLOROBUTANOL ANHYDRE

Chlorobutanolum anhydricum



$C_4H_7Cl_3O$ M_r 177,5
[57-15-8]

DÉFINITION

1,1,1-Trichloro-2-méthylpropan-2-ol.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores, se sublimant facilement.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans le glycérol à 85 pour cent.

F : environ 95 °C (substance non desséchée au préalable).

IDENTIFICATION

A. A un mélange de 1 mL de *pyridine R* et de 2 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*, ajoutez environ 20 mg de chlorobutanol anhydre. Chauffez au bain-marie, agitez et laissez reposer. La couche de pyridine devient rouge.

B. A 5 mL de *solution ammoniacale de nitrate d'argent R*, ajoutez environ 20 mg de chlorobutanol anhydre et chauffez doucement. Il se forme un précipité noir.

C. Dissolvez par agitation environ 20 mg de chlorobutanol anhydre dans 3 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*. Ajoutez 5 mL d'*eau R* et lentement 2 mL de *solution d'iodure de potassium iodé R*. Il se forme un précipité jaune.

D. Eau (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5 g de chlorobutanol anhydre dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Monographies C

Acidité. A 4 mL de solution S, ajoutez 15 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage au bleu de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 300 ppm.

Dissolvez 0,17 g de chlorobutanol anhydre dans 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. Préparez le témoin en remplaçant les 5 mL d'*eau R* par 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 2,00 g de chlorobutanol anhydre.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorobutanol anhydre.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de chlorobutanol anhydre dans 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 10 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min, puis refroidissez. Ajoutez 20 mL d'*acide nitrique dilué R*, 25,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et 2 mL de *phtalate de dibutyle R*. Agitez énergiquement. Ajoutez 2 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2*. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* jusqu'à virage à l'orangé.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 5,92 mg de $C_4H_7Cl_3O$.

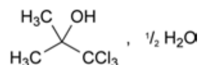
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0383
corrigé 6.0

CHLOROBUTANOL HÉMIHYDRATÉ

Chlorobutanolum hemihydricum



$C_4H_7Cl_3O,{}^1/_2H_2O$ M_r 186,5
[6001-64-5]

DÉFINITION

1,1,1-Trichloro-2-méthylpropan-2-ol hémihydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores, se sublimant facilement.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans le glycérol à 85 pour cent.

F : environ 78 °C (substance non desséchée au préalable).

IDENTIFICATION

A. A un mélange de 1 mL de *pyridine R* et de 2 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*, ajoutez environ 20 mg de chlorobutanol hémihydraté. Chauffez au bain-marie, agitez et laissez reposer. La couche de pyridine devient rouge.

B. A 5 mL de *solution ammoniacale de nitrate d'argent R*, ajoutez environ 20 mg de chlorobutanol hémihydraté et chauffez légèrement. Il se forme un précipité noir.

C. Dissolvez par agitation environ 20 mg de chlorobutanol hémihydraté dans 3 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*. Ajoutez 5 mL d'*eau R* et lentement 2 mL de *solution d'iodure de potassium iodée R*. Il se forme un précipité jaunâtre.

D. Eau (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5 g de chlorobutanol hémihydraté dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 4 mL de solution S, ajoutez 15 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage au bleu de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

A 1 mL de solution S, ajoutez 4 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. Préparez le témoin en remplaçant 5 mL d'*eau R* par 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Eau (*2.5.12*) : 4,5 pour cent à 5,5 pour cent, déterminé sur 0,300 g de chlorobutanol hémihydraté.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorobutanol hémihydraté.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de chlorobutanol hémihydraté dans 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 10 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min, puis refroidissez. Ajoutez 20 mL d'*acide nitrique dilué R*, 25,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et 2 mL de *phtalate de dibutyle R*. Agitez énergiquement. Ajoutez 2 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2*. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* jusqu'à virage à l'orangé.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 5,92 mg de $C_4H_7Cl_3O$.

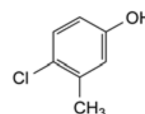
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2011:0384

CHLOROCRÉSOL

Chlorocresolum



C_7H_7ClO M_r 142,6
[59-50-7]

DÉFINITION

4-Chloro-3-méthylphénol.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou masses cristallines blanches ou sensiblement blanches et compactes, se présentant sous la forme de pastilles ou cristaux incolores ou blancs.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, facilement soluble dans les huiles grasses. Le chlorocrésol se dissout dans les solutions d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 64 °C à 67 °C.

B. A 0,1 g de chlorocrésol, ajoutez 0,2 mL de *chlorure de benzoyle R* et 0,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Agitez vigoureusement jusqu'à formation d'un précipité cristallin blanc. Ajoutez 5 mL d'*eau R* et filtrez. Faites cristalliser le précipité dans 5 mL de *méthanol R* et séchez à 70 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) des cristaux est de 85 °C à 88 °C.

C. A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,1 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Il apparaît une coloration bleuâtre.

ESSAI

Solution S. Agitez 3,0 g de chlorocrésol finement pulvérisé avec 60 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 2 min et filtrez.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,25 g de chlorocrésol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Acidité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution devient rouge ou orange. Le virage de l'indicateur au jaune franc ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de chlorocrésol dans de l'*acétone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétone R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétone R*.

Colonne :

- *matériau* : verre,
- *dimensions* : *l* = 1,80 m, Ø = 3-4 mm,
- *phase stationnaire* : *terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R* imprégnée de 3-5 pour cent *m/m* de *polyméthylphénylsiloxane R*.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Température :

- *colonne* : 125 °C,
- *chambre à injection* : 210 °C,
- *détecteur* : 230 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du chlorocrésol.

Temps de rétention : chlorocrésol = environ 8 min.

Limites :

- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent,
- *total* : au maximum 1 pour cent,
- *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05 pour cent).

Résidu à l'évaporation : au maximum 0,1 pour cent.

Evaporez à siccité au bain-marie 2,0 g de chlorocrésol et desséchez le résidu à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 2 mg.

DOSAGE

Dans une fiole à bouchon rodé, dissolvez 70,0 mg de chlorocrésol dans 30 mL d'*acide acétique glacial R*. Ajoutez 25,0 mL de *bromate de potassium 0,0167 M*, 20 mL d'une solution de *bromure de potassium R* à 150 g/L et 10 mL d'*acide chlorhydrique R*. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min. Ajoutez 1 g d'*iodure de potassium R* et 100 mL d'*eau R*. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M*, en agitant énergiquement, en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* ajouté en fin de titrage. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *bromate de potassium 0,0167 M* correspond à 3,565 mg de C_7H_7ClO.

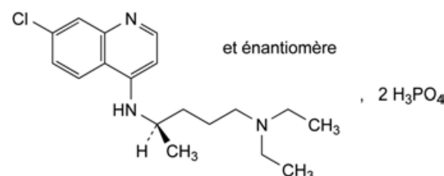
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0544
corrigé 6.0

CHLOROQUINE (PHOSPHATE DE)

Chloroquini phosphas



$C_{18}H_{32}ClN_3O_8P_2$ M_r 515,9
[50-63-5]

DÉFINITION

Le phosphate de chloroquine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de bis(dihydrogénophosphate) de *N*[4]-(7-chloroquinoléin-4-yl)-*N*[1],*N*[1]-diéthylpentane-1,4-diamine, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique, facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool et dans le méthanol.

Le phosphate de chloroquine existe sous 2 formes qui fondent respectivement vers 195 °C et vers 218 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 0,100 g de phosphate de chloroquine dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Examinée de 210 nm à 370 nm (*2.2.25*), la solution présente des maximums d'absorption à 220 nm, 235 nm, 256 nm, 329 nm et 342 nm. Les absorbances spécifiques à ces maximums sont respectivement de 600 à 660, de 350 à 390, de 300 à 330, de 325 à 355 et de 360 à 390.

B. Examinez le phosphate de chloroquine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la base isolée à partir du *sulfate de chloroquine SCR*. Enregistrez les spectres en utilisant des solutions préparées de la manière suivante : dissolvez séparément 0,1 g de substance à examiner et 80 mg de substance de référence dans 10 mL d'*eau R* ; ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et agitez avec 2 fois 20 mL de *chlorure de méthylène R* ; réunissez les phases organiques, lavez avec de l'*eau R* et séchez sur du *sulfate de sodium anhydre R*. Evaporez à siccité et dissolvez séparément les résidus dans 2 mL de *chlorure de méthylène R*.

C. Dissolvez 25 mg de phosphate de chloroquine dans 20 mL d'*eau R*. Ajoutez 8 mL de *solution d'acide picrique R1*. Lavez le précipité obtenu avec de l'*eau R*, de l'*alcool R* puis du *chlorure de méthylène R*. Le point de fusion (*2.2.14*) du précipité est de 206-209 °C.

D. Dissolvez 0,1 g de phosphate de chloroquine dans 10 mL d'*eau R*, ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et agitez avec 2 fois 20 mL de *chlorure de méthylène R*. La phase aqueuse, acidifiée par de l'*acide nitrique R*, donne la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de phosphate de chloroquine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Monographies C

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 ou JV_5 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 3,8 à 4,3.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g de phosphate de chloroquine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Déposez séparément sur la plaque 2 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 12 cm avec un mélange de 10 volumes de *diéthylamine R*, de 40 volumes de *cyclohexane R* et de 50 volumes de *chloroforme R*. Laissez sécher la plaque à l'air et examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) et une seule d'entre elles peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez 2,0 g de phosphate de chloroquine dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*ammoniaque concentrée R* et agitez avec 40 mL de *chlorure de méthylène R*. Recueillez la phase aqueuse, filtrez et neutralisez le filtrat avec de l'*acide acétique glacial R*. Chauffez au bain-marie jusqu'à élimination du chlorure de méthylène. Laissez refroidir. Complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de phosphate de chloroquine.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de phosphate de chloroquine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 25,79 mg de $C_{18}H_{32}ClN_3O_8P_2$.

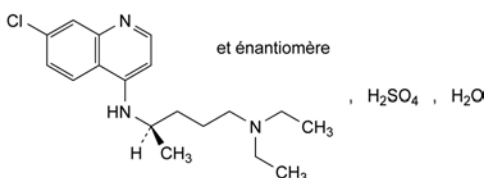
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:0545

CHLOROQUINE (SULFATE DE)

Chloroquini sulfas



$C_{18}H_{28}ClN_3O_4S,H_2O$ M_r 436,0

DÉFINITION

Le sulfate de chloroquine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de sulfate de N^4-(7-chloroquinoléin-4-yl)-N^1,N^1-diéthylpentane-1,4-diamine, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le sulfate de chloroquine fond vers 208 °C (point de fusion instantané).

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 0,100 g de sulfate de chloroquine dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Examinée de 210 nm à 370 nm (*2.2.25*), la solution présente des maximums d'absorption respectivement à 220 nm, à 235 nm, à 256 nm, à 329 nm et à 342 nm. Les absorbances spécifiques à ces maximums sont respectivement de 730 à 810, de 430 à 470, de 370 à 410, de 400 à 440 et de 430 à 470.

B. Examinez le sulfate de chloroquine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la base isolée à partir du *sulfate de chloroquine SCR*. Enregistrez les spectres en utilisant des solutions préparées de la manière suivante : dissolvez séparément 0,1 g de substance à examiner et 0,1 g de substance de référence dans 10 mL d'*eau R* ; ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et agitez avec 2 fois 20 mL de *chlorure de méthylène R* ; réunissez les phases organiques, lavez avec de l'*eau R* et séchez sur du *sulfate de sodium anhydre R*. Evaporez à siccité et dissolvez séparément les résidus dans 2 mL de *chlorure de méthylène R*.

C. Dissolvez 25 mg de sulfate de chloroquine dans 20 mL d'*eau R*. Ajoutez 8 mL de *solution d'acide picrique R1*. Lavez le précipité obtenu avec de l'*eau R*, de l'*éthanol à 96 pour cent R* puis de l'*éther R*. Le point de fusion (*2.2.14*) du précipité est de 206 °C à 209 °C.

D. Le sulfate de chloroquine donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de sulfate de chloroquine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 ou JV_5 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 4,0 à 5,0.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g de sulfate de chloroquine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Déposez séparément sur la plaque 2 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 12 cm avec un mélange de 10 volumes de *diéthylamine R*, de 40 volumes de *cyclohexane R* et de 50 volumes de *chlorure de méthylène R*. Laissez sécher la plaque à l'air et examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) et une seule d'entre elles peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez 2,0 g de sulfate de chloroquine dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*ammoniaque concentrée R* et agitez avec 40 mL d'*éther R*. Recueillez la phase aqueuse, filtrez et neutralisez le filtrat avec de l'*acide acétique glacial R*. Chauffez au bain-marie jusqu'à élimination de l'éther. Laissez refroidir. Complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A (20 ppm). Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*). Déterminée sur 0,500 g de sulfate de chloroquine, la teneur en eau est de 3,0 pour cent à 5,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de sulfate de chloroquine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de sulfate de chloroquine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 41,8 mg de $C_{18}H_{28}ClN_3O_4S$.

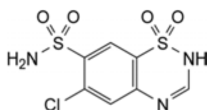
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:0385
corrigé 6.0

CHLOROTHIAZIDE

Chlorothiazidum



$C_7H_6ClN_3O_4S_2$ M_r 295,7
[58-94-6]

DÉFINITION

Le chlorothiazide contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de 1,1-dioxyde de 6-chloro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, très peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'alcool. Le chlorothiazide se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 80,0 mg de chlorothiazide dans 100 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. Examinée de 220 nm à 320 nm (*2.2.25*), la solution présente 2 maximums d'absorption à 225 nm et 292 nm, ainsi qu'un épaulement à environ 310 nm. L'absorbance spécifique à ces maximums est respectivement de 725 à 800 et de 425 à 455.

B. Examinez le chlorothiazide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorothiazide SCR*.

C. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

   Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de chlorothiazide dans de l'*acétone R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

   Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *chlorothiazide SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

   Déposez sur la plaque 2 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec de l'*acétate d'éthyle R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Chauffez fortement 0,1 g de chlorothiazide avec une pastille d'*hydroxyde de sodium R*. Il se dégage des vapeurs qui colorent en bleu le *papier tournesol rouge R*. Après refroidissement, reprenez le résidu par 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Il se dégage des vapeurs qui colorent en noir le *papier à l'acétate de plomb R*.

ESSAI

Solution S. Agitez 1,0 g de chlorothiazide pulvérisé avec 50 mL d'*eau R* pendant 2 min, puis filtrez.

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* et 0,15 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est jaune. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de chlorothiazide dans de l'*acétone R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*acétone R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 15 volumes de *2-propanol R* et de 85 volumes d'*acétate d'éthyle R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air jusqu'à évaporation complète des solvants (environ 10 min). Pulvérisez, par petits volumes, un mélange à volumes égaux de *solution alcoolique d'acide sulfurique R* et d'*alcool R* (environ 10 mL pour une plaque de 200 mm de côté). Laissez évaporer le solvant entre 2 pulvérisations afin d'éviter de trop mouiller la plaque. Chauffez à 100-105 °C pendant 30 min. Dans une cuve à chromatographie en verre contenant 10 mL d'une solution saturée de *nitrite de sodium R*, placez immédiatement la plaque en évitant qu'elle ne soit en contact avec la solution. A la solution de nitrite de sodium, ajoutez avec précaution 0,5 mL d'*acide sulfurique R*. Fermez la cuve et laissez reposer pendant 15 min. Retirez la plaque et chauffez-la dans une étuve ventilée à 40 °C pendant 15 min. Pulvérisez 3 fois 5 mL d'une solution extemporanée de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 5 g/L dans de l'*alcool R*. Examinez la plaque par transparence en lumière indirecte. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1,0 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*). 15 mL de solution S satisfont à l'essai limite des chlorures (160 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de chlorothiazide satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorothiazide, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorothiazide, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

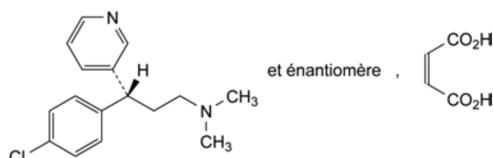
Dissolvez 0,250 g de chlorothiazide dans 50 mL de *diméthylformamide R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M* . Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) au niveau du premier point d'inflexion. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M* correspond à 29,57 mg de $C_7H_6ClN_3O_4S_2$.

04/2008:0386

CHLORPHÉNAMINE (MALÉATE DE)

Chlorphenamini maleas



$C_{20}H_{23}ClN_2O_4$ M_r 390,9
[113-92-8]

DÉFINITION

(*Z*)-Hydrogénobutènedioate de (3*RS*)-3-(4-chlorophényl)-*N*,*N*-diméthyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 130 °C à 135 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
 Comparaison : *maléate de chlorphénamine SCR*.

C. Angle de rotation optique (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de maléate de chlorphénamine dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de maléate de chlorphénamine dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg d'*impureté C de chlorphénamine SCR* dans 5 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 20 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg de *2,2′-dipyridylamine R* (impureté B) dans la phase mobile et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté A de chlorphénamine SCR* dans 2 mL de solution à examiner. Traitez aux ultrasons pendant 5 min.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R* et 80 volumes d'une solution de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* à 8,57 g/L préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention de la chlorphénamine.

Rétention relative par rapport à la chlorphénamine (temps de rétention = environ 11 min) : acide maléique = environ 0,2 ; impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,4 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté D = environ 3,0.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté C et à la chlorphénamine.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,5 ; impureté B = 1,4 ;
– *impureté A* : au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus au blanc et à l'acide maléique.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de maléate de chlorphénamine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de maléate de chlorphénamine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de maléate de chlorphénamine.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de maléate de chlorphénamine dans 25 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

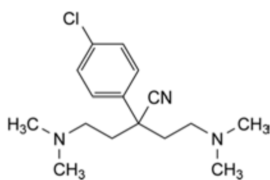
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 19,54 mg de $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$.

CONSERVATION

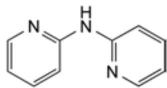
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

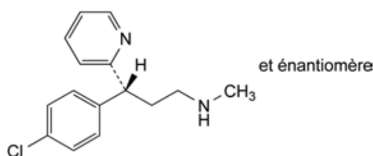
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



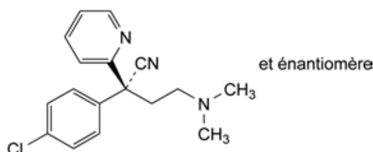
A. 2-(4-chlorophényl)-4-(diméthylamino)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]butanenitrile,



B. *N*-(pyridin-2-yl)pyridin-2-amine (2,2′-dipyridylamine),



C. (3*RS*)-3-(4-chlorophényl)-*N*-méthyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine,

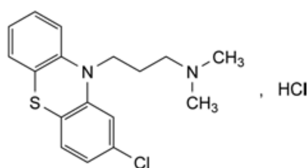


D. (2*RS*)-2-(4-chlorophényl)-4-(diméthylamino)-2-(pyridin-2-yl)butanenitrile.

01/2008:0475
corrigé 7.0

CHLORPROMAZINE (CHLORHYDRATE DE)

Chlorpromazini hydrochloridum



$C_{17}H_{20}Cl_2N_2S$ M_r 355,3
[69-09-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 3-(2-chloro-10*H*-phénothiazin-10-yl)-*N,N*-diméthylpropan-1-amine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le chlorhydrate de chlorpromazine s'altère quand il est exposé à l'air et à la lumière.

F : environ 196 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*). *Préparez les solutions à l'abri d'une lumière vive et effectuez immédiatement la mesure des absorbances.*

Solution à examiner : dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de chlorpromazine dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L et complétez à 500,0 mL avec la même solution. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L.

Région spectrale : 230 nm à 340 nm.

Maximum d'absorption : à 254 nm et 306 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption :

– *à 254 nm* : 890 à 960.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*)

Comparaison : *chlorhydrate de chlorpromazine SCR*.

C. Identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince (*2.3.3*) : utilisez le *chlorhydrate de chlorpromazine SCR* pour préparer la solution témoin.

D. Le chlorhydrate de chlorpromazine donne la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 4,5. *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière et utilisez des solutions récemment préparées.*

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de chlorpromazine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière et utilisez des solutions récemment préparées.*

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de chlorhydrate de chlorpromazine dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 4 mg d'*impureté D de chlorpromazine SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. A 1 mL de cette solution, ajoutez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 4,0 mg d'*impureté A de chlorpromazine SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 4 mg de *chlorhydrate de promazine SCR* (impureté C) et 4,0 mg d'*impureté E de chlorpromazine SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 0,2 volumes de *thiodiéthylèneglycol R*, 50 volumes d'*acétonitrile R* et 50 volumes d'une solution d'*acide trifluoracétique R* à 0,5 pour cent *V/V* préalablement ajustée à pH 5,3 avec de la *tétraméthyléthylènediamine R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de la chlorpromazine.

Rétention relative par rapport à la chlorpromazine (temps de rétention = environ 8 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,7 ; impureté D = environ 0,9 ; impureté E = environ 3,4.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté D et à la chlorpromazine.

Monographies C

Limites :

- *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
- *impuretés B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
- *impureté E* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
- *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

1,0 g de chlorhydrate de chlorpromazine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de chlorpromazine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de chlorpromazine.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de chlorpromazine dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

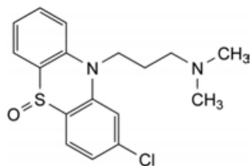
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 35,53 mg de $C_{17}H_{20}Cl_2N_2S$.

CONSERVATION

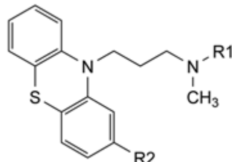
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



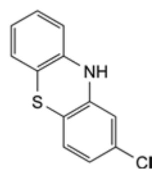
A. *S*-oxyde de 3-(2-chloro-10*H*-phénothiazin-10-yl)-*N,N*-diméthylpropan-1-amine (sulfoxyde de chlorpromazine),



B. R1 = $[CH_2]_3$-$N(CH_3)_2$, R2 = Cl : *N*-[3-(2-chloro-10*H*-phénothiazin-10-yl)propyl]-*N,N′,N′*-triméthylpropane-1,3-diamine,

C. R1 = CH_3, R2 = H: 3-(10*H*-phénothiazin-10-yl)-*N,N*-diméthylpropan-1-amine (promazine),

D. R1 = H, R2 = Cl : 3-(2-chloro-10*H*-phénothiazin-10-yl)-*N*-méthylpropan-1-amine (déméthylchlorpromazine),

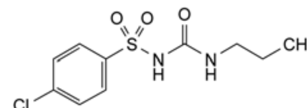


E. 2-chloro-10*H*-phenothiazine.

01/2008:1087
corrigé 6.0

CHLORPROPAMIDE

Chlorpropamidum



$C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$ M_r 276,7

[94-20-2]

DÉFINITION

Le chlorpropamide contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 1-[(4-chlorophényl)sulfonyl]-3-propylurée, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'alcool. Le chlorpropamide se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

Le chlorpropamide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : C, D.

Seconde identification : A, B, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) du chlorpropamide est de 126 °C à 130 °C.

B. Dissolvez 0,10 g de chlorpropamide dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Examinée de 220 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 232 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 570 à 630.

C. Examinez le chlorpropamide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorpropamide SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles. Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez la substance à examiner et la substance de référence dans du *chlorure de méthylène R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

D. Chauffez 0,1 g de chlorpropamide avec 2 g de *carbonate de sodium anhydre R* au rouge faible pendant 10 min. Laissez refroidir, reprenez le résidu par 5 mL environ d'*eau R*, complétez à 10 mL avec de l'*eau R* et filtrez. Le filtrat donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié.

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g de chlorpropamide dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 15 mg de *4-chlorobenzènesulfonamide R* (impureté A de chlorpropamide) dans de l'*acétone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 15 mg d'*impureté B de chlorpropamide SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Prélevez 0,3 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*acétone R.*

Solution témoin (d). Prélevez 5 mL de solution témoin (c) et complétez à 15 mL avec de l'*acétone R.*

Solution témoin (e). Dissolvez 0,10 g de chlorpropamide, 5 mg de *4-chlorobenzènesulfonamide R* et 5 mg d'*impureté B de chlorpropamide SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 11,5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, de 30 volumes de *cyclohexane R*, de 50 volumes de *méthanol R* et de 100 volumes de *chlorure de méthylène R*. Laissez sécher la plaque dans un courant d'air froid, puis chauffez à 110 °C pendant 10 min. Déposez au fond d'une cuve à chromatographie, un vase à précipiter contenant un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique R*, de 1 volume d'*eau R* et de 2 volumes d'une solution de *permanganate de potassium R* à 50 g/L. Fermez la cuve et laissez reposer pendant 15 min. Introduisez la plaque desséchée encore chaude dans la cuve et fermez celle-ci. Laissez la plaque en contact avec les vapeurs de chlore pendant 2 min. Retirez la plaque et exposez-la à un courant d'air froid jusqu'à ce que l'excès de chlore soit éliminé et qu'un échantillon de la couche de gel de silice située en-dessous des points d'application, ne soit plus coloré en bleu par addition d'une goutte de *solution amidonnée d'iodure de potassium R*. Pulvérisez de la *solution amidonnée d'iodure de potassium R*. S'il apparaît une tache correspondant à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent). S'il apparaît une tache correspondant à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent). S'il apparaît d'autres taches que la tache principale et des taches correspondant respectivement aux impuretés A et B dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent) et 2 d'entre elles au plus peuvent être plus intenses que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) présente 3 taches nettement séparées dont les R_F sont de 0,4, 0,6 et 0,9 environ, correspondant respectivement au chlorpropamide et aux impuretés A et B.

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez 2,0 g de chlorpropamide dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*acétone R* et complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite B des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec une solution à 2 ppm de plomb (Pb) obtenue en diluant la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*acétone R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 100-105 °C sur 1,000 g de chlorpropamide, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorpropamide, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

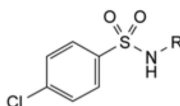
Dissolvez 0,250 g de chlorpropamide dans 50 mL d'*alcool R* préalablement neutralisé en présence de *solution de phénolphtaléine R1*, puis ajoutez 25 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de *solution de phénolphtaléine R1* jusqu'à virage de l'indicateur au rose.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 27,67 mg de $C_{10}H_{13}ClN_2O_3S$.

CONSERVATION

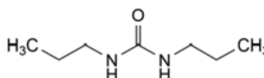
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. R = H : 4-chlorobenzènesulfonamide,

C. R = CO-NH_2 : [(4-chlorophényl)sulfonyl]urée.

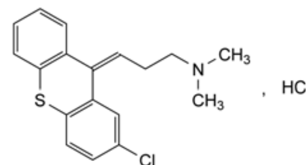


B. 1,3-dipropylurée,

01/2008:0815

CHLORPROTHIXÈNE (CHLORHYDRATE DE)

Chlorprothixeni hydrochloridum



$C_{18}H_{19}Cl_2NS$ M_r 352,3
[6469-93-8]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (*Z*)-3-(2-chloro-9*H*-thioxanthén-9-ylidène)-*N*,*N*-diméthylpropan-1-amine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans l'alcool, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

F : environ 220 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, E.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Préparation : dissolvez 0,25 g de chlorhydrate de chlorprothixène dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Agitez avec 20 mL de *chlorure de méthylène R*. Séparez la couche organique et lavez-la avec 5 mL d'*eau R*. Evaporez la couche organique à siccité et séchez le résidu à 40-50 °C. Examinez les résidus sous formes de pastilles.
   Comparaison : *chlorhydrate de chlorprothixène SCR.*

B. Dissolvez 0,2 g de chlorhydrate de chlorprothixène dans un mélange de 5 mL de *dioxane R* et de 5 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 1,5 g/L. Ajoutez 0,8 mL d'*acide nitrique R*. Après 10 min, ajoutez la solution à 20 mL d'*eau R*. Après 1 h, filtrez le précipité formé. Le filtrat est

immédiatement utilisé pour l'identification C. Dissolvez le précipité à chaud dans environ 15 mL d'*alcool R* et ajoutez la solution à 10 mL d'*eau R*. Filtrez et desséchez le précipité à 100-105 °C pendant 2 h. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 152 °C à 154 °C.

C. A 1 mL de filtrat obtenu dans l'identification B, ajoutez 0,2 mL d'une suspension de 50 mg de *sel de rouge solide B R* dans 1 mL d'*alcool R*. Ajoutez 1 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M*. Il apparaît une coloration rouge foncé. Effectuez un essai à blanc.

D. Dissolvez environ 20 mg de chlorhydrate de chlorprothixène dans 2 mL d'*acide nitrique R*. Il apparaît une coloration rouge. Ajoutez 5 mL d'*eau R*. Examinée sous lumière ultraviolette à 365 nm, la solution présente une fluorescence verte.

E. Le chlorhydrate de chlorprothixène donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,25 g de chlorhydrate de chlorprothixène dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,4 à 5,2 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri d'une lumière vive.*

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de chlorprothixène dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *chlorhydrate de chlorprothixène SCR* (contenant une quantité définie d'isomère *E*) dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 3,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,12 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm ou 5 µm),

Phase mobile : solution contenant 6,0 g/L de *phosphate monopotassique R*, 2,9 g/L de *laurilsulfate de sodium R* et 9 g/L de *bromure de tétrabutylammonium R* dans un mélange de 50 volumes de *méthanol R*, de 400 volumes d'*acétonitrile R* et de 550 volumes d'*eau distillée R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : pendant environ 30 min avec la phase mobile.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du chlorprothixène.

Rétention relative par rapport au chlorprothixène : impureté E = environ 1,55.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *temps de rétention* : chlorprothixène = environ 10 min,
- *rétention relative* par rapport au chlorprothixène : isomère *E* = environ 1,35.

Limites :

- *isomère E* : au maximum 2,0 pour cent, calculé à partir de la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et en tenant compte de la teneur déclarée de cet isomère dans le *chlorhydrate de chlorprothixène SCR*,
- *impureté E* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent en tenant compte d'un facteur de réponse de 3),
- *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
- *total des autres impuretés* : au maximum 2,33 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,7 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,03 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate de chlorprothixène satisfait à l'essai limite F. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 3 h sur 1,000 g de chlorhydrate de chlorprothixène.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de chlorprothixène.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de chlorprothixène dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

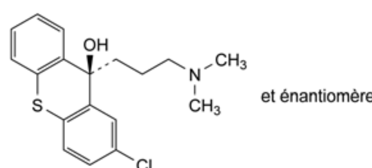
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 35,23 mg de $C_{18}H_{19}Cl_2NS$.

CONSERVATION

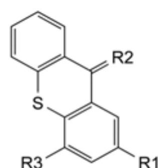
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.



A. (*RS*)-2-chloro-9-[3-(diméthylamino)propyl]-9*H*-thioxanthén-9-ol,

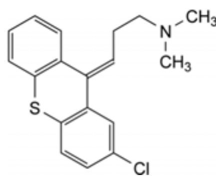


B. R1 = H, R2 = CH-CH_2-CH_2-N$(CH_3)_2$, R3 = H : *N*,*N*-diméthyl-3-(9*H*-thioxanthén-9-ylidène)propan-1-amine,

C. R1 = Cl, R2 = CH-CH_2-CH_2-NH-CH_3, R3 = H : (*Z*)-3-(2-chloro-9*H*-thioxanthén-9-ylidène)-*N*-méthylpropan-1-amine,

D. R1 = H, R2 = CH-CH_2-CH_2-N$(CH_3)_2$, R3 = Cl : (*Z*)-3-(4-chloro-9*H*-thioxanthén-9-ylidène)-*N*,*N*-diméthylpropan-1-amine,

E. R1 = Cl, R2 = O, R3 = H : 2-chloro-9*H*-thioxanthén-9-one,

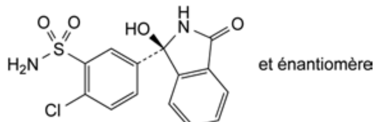


F. (*E*)-3-(2-chloro-9*H*-thioxanthén-9-ylidène)-*N*,*N*-diméthylpropan-1-amine (isomère *E*).

01/2008:0546

CHLORTALIDONE

Chlortalidonum



$C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ M_r 338,8
[77-36-1]

DÉFINITION

2-Chloro-5-[(1*RS*)-1-hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl]benzènesulfonamide.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. La chlortalidone se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

La chlortalidone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlortalidone SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Acidité. Dissolvez en chauffant 1,0 g de chlortalidone dans un mélange de 25 mL d'*acétone R* et de 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Refroidissez, puis titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). L'essai ne consomme pas plus de 0,75 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants. Mélangez 2 volumes d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 2 g/L, 48 volumes de phase mobile B et 50 volumes de phase mobile A.

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de chlortalidone dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *chlortalidone pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés B, G et J) dans 1 mL du mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 50,0 mg de *chlortalidone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 1,32 g de *phosphate d'ammonium R* dans environ 900 mL d'*eau R*, puis ajustez à pH 5,5 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ;
– *phase mobile B* : *méthanol R2* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 16	65	35
16 - 21	65 → 50	35 → 50
21 - 35	50	50
35 - 45	50 → 65	50 → 35

Débit : 1,4 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) et le chromatogramme fourni avec la *chlortalidone pour identification des pics SCR* pour identifier les pics dus aux impuretés B, G et J.

Rétention relative par rapport à la chlortalidone (temps de rétention = environ 7 min) : impureté B = environ 0,7 ; impureté J = environ 0,9 ; impureté G = environ 6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté J et à la chlortalidone.

Limites :

– *impureté B* : au maximum 7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,7 pour cent),
– *impureté J* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impureté G* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 12 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 350 ppm.

Triturez finement 0,3 g de chlortalidone, agitez avec 30 mL d'*eau R* pendant 5 min et filtrez. 15 mL du filtrat satisfont à l'essai. Préparez le témoin avec 10 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlortalidone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlortalidone.

Monographies C

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec la modification suivante.

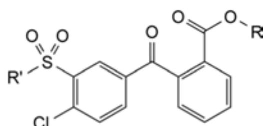
Injection : 20 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (c).

Calculez la teneur en pour cent en $C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$ en tenant compte de la teneur déclarée de la *chlortalidone SCR*.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, G, J.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, C, D, E, F, H, I.*

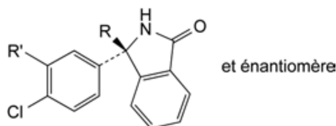


A. R = H, R′ = OH : acide 2-(4-chloro-3-sulfobenzoyl)benzoïque,

B. R = H, R′ = NH_2 : acide 2-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoyl)benzoïque,

C. R = C_2H_5, R′ = NH_2 : 2-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoyl)benzoate d'éthyle,

I. R = $CH(CH_3)_2$, R′ = NH_2 : 2-(4-chloro-3-sulfamoylbenzoyl)-benzoate de 1-méthyléthyle,

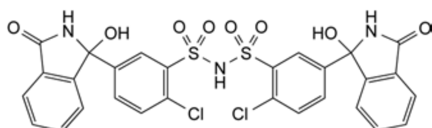


D. R = OC_2H_5, R′ = SO_2-NH_2 : 2-chloro-5-[(1*RS*)-1-éthoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl]benzènesulfonamide,

E. R = H, R′ = SO_2-NH_2 : 2-chloro-5-[(1*RS*)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl]benzènesulfonamide,

G. R = OH, R′ = Cl : (3*RS*)-3-(3,4-dichlorophényl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one,

H. R = $OCH(CH_3)_2$, R′ = SO_2-NH_2 : 2-chloro-5-[(1*RS*)-1-(1-méthyléthoxy)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl]benzènesulfonamide,



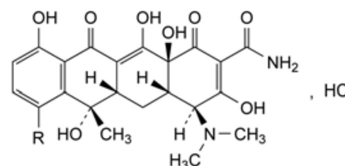
F. bis[2-chloro-5-(1-hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-yl)benzènesulfonyl]amine,

J. impureté de structure inconnue de rétention relative d'environ 0,9.

01/2008:0173

CHLORTÉTRACYCLINE (CHLORHYDRATE DE)

Chlortetracyclini hydrochloridum



Composé	R	Formule brute	M_r
Chlorhydrate de chlortétracycline	Cl	$C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_8$	515,3
Chlorhydrate de tétracycline	H	$C_{22}H_{25}ClN_2O_8$	480,9

DÉFINITION

Mélange d'antibiotiques, le composé principal étant le chlorhydrate de (4*S*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-7-chloro-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (chlorhydrate de chlortétracycline), substance élaborée par certaines souches de *Streptomyces aureofaciens* ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur :

– $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_8$: au minimum 89,5 pour cent (substance anhydre),
– $C_{22}H_{25}ClN_2O_8$: au maximum 8,0 pour cent (substance anhydre),
– 94,5 pour cent à 102,0 pour cent pour la somme des teneurs en chlorhydrate de chlortétracycline et en chlorhydrate de tétracycline (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaune.

Solubilité : peu soluble dans l'eau et dans l'alcool. Le chlorhydrate de chlortétracycline se dissout dans les solutions d'hydroxydes et de carbonates alcalins.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de chlorhydrate de chlortétracycline dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de chlortétracycline SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de chlortétracycline SCR*, 5 mg de *doxycycline R* et 5 mg de *chlorhydrate de déméclocycline R* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R*, 20 volumes de *méthanol R* et 60 volumes d'une solution d'*acide oxalique R* à 63 g/L préalablement ajustée à pH 2 avec de l'*ammoniaque concentrée R*.

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 3 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. A environ 2 mg de chlorhydrate de chlortétracycline, ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration bleu intense virant au vert-bleu. A 2,5 mL d'*eau R*, ajoutez la solution. La coloration devient brunâtre.

C. Le chlorhydrate de chlortétracycline donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 2,3 à 3,3.

Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate de chlortétracycline dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* en chauffant légèrement.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 235 à – 250 (substance anhydre).

Dissolvez 0,125 g de chlorhydrate de chlortétracycline dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,40 à 460 nm.

Dissolvez 0,125 g de chlorhydrate de chlortétracycline dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate de chlortétracycline dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *chlorhydrate de chlortétracycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg de *chlorhydrate de 4-épichlortétracycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (c). Dissolvez 20,0 mg de *chlorhydrate de tétracycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (d). Mélangez 5,0 mL de solution témoin (a) et 10,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 25,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Solution témoin (e). Mélangez 5,0 mL de solution témoin (b) et 5,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 50,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Solution témoin (f). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 20,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.* Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 200,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile : à 500 mL d'*eau R*, ajoutez 50 mL de *solution d'acide perchlorique R*, agitez et ajoutez 450 mL de *diméthylsulfoxyde R.*

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (d), (e) et (f).

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre le pic dû à l'impureté A et à la chlortétracycline ; si nécessaire, ajustez la teneur en diméthylsulfoxyde de la phase mobile,
– *facteur de symétrie* : au maximum 1,3 pour le pic dû à la chlortétracycline.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (4,0 pour cent),
– *total des autres impuretés éluant entre le pic dû au solvant et celui dû à la chlortétracycline* : au maximum 0,25 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

0,5 g de chlorhydrate de chlortétracycline satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de chlorhydrate de chlortétracycline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de chlortétracycline.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 1 UI/mg, si le chlorhydrate de chlortétracycline est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solutions témoins (a) et (e).

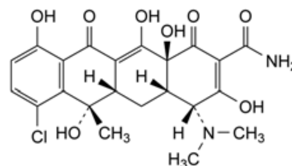
Calculez la teneur pour cent en $C_{22}H_{24}Cl_2N_2O_8$ en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{22}H_{25}ClN_2O_8$ en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e).

CONSERVATION

A l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS



A. (4*R*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-7-chloro-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (4-épichlortétracycline),

B. déméclocycline.

01/2008:1266
corrigé 6.0

CHLORURE STANNEUX DIHYDRATÉ

Stannosi chloridum dihydricum

$SnCl_2,2H_2O$ M_r 225,6

[10025-69-1]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores, efflorescents à l'air.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau (la solution se trouble au repos ou par dilution), facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La substance à examiner se dissout dans l'acide chlorhydrique dilué.

Monographies C

IDENTIFICATION

A. A 1 mL de solution S1 (voir Essai), ajoutez 5 mL d'*eau R* et 0,05 mL de *solution de chlorure mercurique R*. Il se forme un précipité gris-noir.

B. Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans 3,0 mL d'*eau R*. A la solution trouble obtenue, ajoutez 0,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il se forme un précipité floconneux jaunâtre. Ajoutez 6,5 mL d'*eau R*. A 1,0 mL de la suspension préalablement agitée, ajoutez 1,0 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* ; le précipité se dissout et il se forme une solution limpide et incolore.

C. Dissolvez 10 mg de substance à examiner dans 2 mL d'*acide nitrique dilué R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S1. A 0,40 g de substance à examiner, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau distillée R*.

Solution S2. Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 30 mL avec le même acide. Chauffez à ébullition. Ajoutez 30 mL de *solution de thioacétamide R* et chauffez à ébullition pendant 15 min (solution A). Prélevez 5 mL, filtrez et chauffez le filtrat à ébullition. Ajoutez 5 mL de *solution de thioacétamide R*, chauffez à ébullition et maintenez l'ébullition pendant 15 min. S'il se forme un précipité, ajoutez au mélange le reste de la solution A (solution A′). Ajoutez 10 mL de *solution de thioacétamide R* et chauffez à ébullition. Renouvelez la série d'opérations à partir de « Prélevez 5 mL, etc.» jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité par addition de *solution de thioacétamide R* au filtrat obtenu à partir des 5 mL de solution A (respectivement solution A′, solution A″, etc.). S'il ne se forme pas de précipité ou s'il ne se forme plus de précipité, réunissez la solution obtenue et le reste de la solution A (respectivement solution A′, solution A″, etc.), filtrez et lavez le précipité avec 10 mL d'*eau R*. Chauffez le filtrat jusqu'à ce que les vapeurs qui se dégagent ne colorent plus en gris-noir du *papier à l'acétate de plomb R* préalablement humecté. Laissez refroidir et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 10,0 g de substance à examiner dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 20 mL avec le même acide.

Substances non précipitables par le thioacétamide : au maximum 0,2 pour cent.

Evaporez à siccité 25 mL de solution S2 et calcinez à 600 ± 50 °C. La masse du résidu est au maximum de 1 mg.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm, déterminé avec la solution S1.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S2 et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds : au maximum 50 ppm.

Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans 2 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide nitrique R* et de 3 volumes d'*acide chlorhydrique R*. Chauffez au bain-marie jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus de vapeurs nitreuses. Dissolvez le résidu dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant. A 5 mL de cette solution, ajoutez 3 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et 2 mL d'*eau R*. Chauffez jusqu'à obtention d'une solution limpide, puis refroidissez et ajoutez 0,5 mL de *réactif au thioacétamide R*. Laissez reposer pendant 2 min. Si la solution présente une coloration, celle-ci n'est pas plus intense que celle d'un mélange de 1,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*, de 6 mL d'*eau R*, de 3 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et de 0,5 mL de *réactif au thioacétamide R*.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans 50 mL d'*eau R* désoxygénée par barbotage de dioxyde de carbone ou d'azote pendant 15 min. Ajoutez 1,5 mL d'*acide chlorhydrique R1*, 5 g de *tartrate de sodium et de potassium R*, 10 g de *bicarbonate de sodium R* et 1 mL de *solution d'amidon R*. Titrez immédiatement par l'*iode 0,05 M*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 11,28 mg de $SnCl_2,2H_2O$.

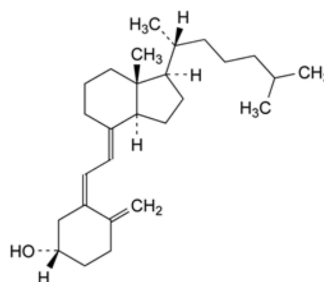
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0072

CHOLÉCALCIFÉROL

Cholecalciferolum



$C_{27}H_{44}O$ M_r 384,6

[67-97-0]

DÉFINITION

(5*Z*,7*E*)-9,10-Sécocholesta-5,7,10(19)-trién-3β-ol.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent.

1 mg de cholécalciférol correspond à 40 000 UI d'activité antirachitique (vitamine D) chez le rat.

CARACTÈRES

Aspect : cristaux blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans le triméthylpentane et dans les huiles grasses.

Le cholécalciférol est sensible à l'air, à la chaleur et à la lumière. Les solutions dans les solvants sans anti-oxydant sont instables et doivent être utilisées immédiatement.

Une isomérisation réversible en précholécalciférol se produit en solution en fonction de la température et du temps. L'activité est due aux 2 composés.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *cholécalciférol SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 105 à + 112, déterminé dans les 30 min qui suivent la mise en solution.

Dissolvez rapidement et sans chauffer 0,200 g de cholécalciférol dans de l'*alcool exempt d'aldéhyde R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi, en évitant l'exposition à la lumière actinique et à l'air.*

Solution à examiner. Dissolvez sans chauffer 10,0 mg de cholécalciférol dans du *triméthylpentane R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez sans chauffer 10,0 mg de *cholécalciférol SCR* dans du *triméthylpentane R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de *cholécalciférol pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté A) et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile. Chauffez à reflux dans un bain-marie à 90 °C pendant 45 min et refroidissez (formation du précholécalciférol).

Solution témoin (c). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : *pentanol R, hexane R* (3:997 *V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 265 nm.

Injection : 5 μL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du cholécalciférol.

Rétention relative par rapport au cholécalciférol (temps de rétention = environ 19 min) : précholécalciférol = environ 0,5 ; impureté A = environ 0,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus au précholécalciférol et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû au précholécalciférol.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en cholécalciférol ($C_{27}H_{44}O$) en tenant compte de la teneur déclarée du *cholécalciférol SCR*.

CONSERVATION

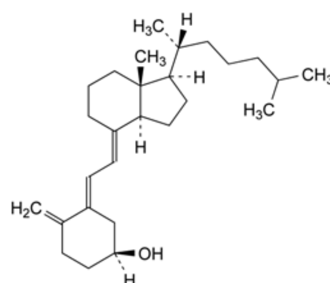
En récipient étanche, sous azote, à l'abri de la lumière et à une température de 2 °C à 8 °C.

Le contenu d'un récipient entamé doit être utilisé immédiatement.

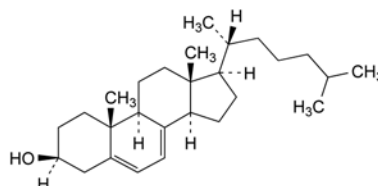
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A.*

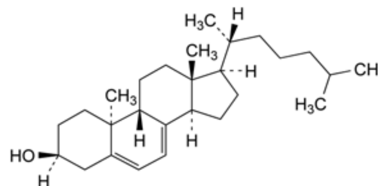
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, D, E.*



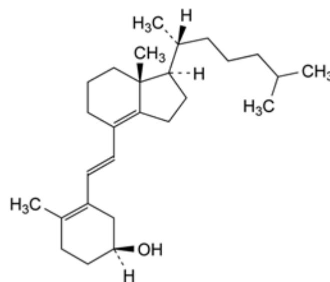
A. (5*E*,7*E*)-9,10-sécocholesta-5,7,10(19)-trién-3β-ol (*trans*-cholécalciférol, *trans*-vitamine D_3),



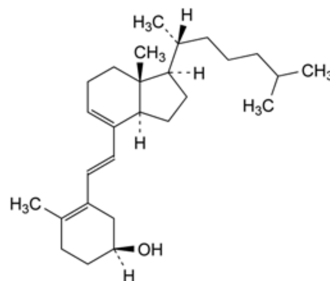
B. cholesta-5,7-dién-3β-ol (7,8-didéshydrocholestérol, provitamin D_3),



C. 9β,10α-cholesta-5,7-dién-3β-ol (lumistérol$_3$),



D. (6*E*)-9,10-sécocholesta-5(10),6,8(14)-trién-3β-ol (iso-tachystérol$_3$),



E. (6*E*)-9,10-sécocholesta-5(10),6,8-trién-3β-ol (tachystérol$_3$).

01/2008:0575
corrigé 6.5

CHOLÉCALCIFÉROL (CONCENTRAT DE), FORME HUILEUSE

Cholecalciferolum densatum oleosum

DÉFINITION

Solution de *Cholécalciférol (0072)* dans une huile végétale appropriée, autorisée par l'Autorité compétente.

Monographies
C

Teneur : 90,0 pour cent à 110,0 pour cent de la teneur en cholécalciférol indiquée sur l'étiquette, teneur qui n'est pas inférieure à 500 000 UI/g.

La préparation à examiner peut renfermer des stabilisants appropriés tels que des antioxydants.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol anhydre, miscible aux solvants des corps gras.

Il peut se produire une solidification partielle en fonction de la température.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B.

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez une quantité de préparation à examiner correspondant à 400 000 UI dans du *chlorure d'éthylène R* contenant 10 g/L de *squalane R* et 0,1 g/L de *butylhydroxytoluène R* et complétez à 4 mL avec la même solution.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *cholécalciférol SCR* dans du *chlorure d'éthylène R* contenant 10 g/L de *squalane R* et 0,1 g/L de *butylhydroxytoluène R* et complétez à 4 mL avec la même solution.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*ergocalciférol SCR* dans du *chlorure d'éthylène R* contenant 10 g/L de *squalane R* et 0,1 g/L de *butylhydroxytoluène R* et complétez à 4 mL avec la même solution.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : une solution de *butylhydroxytoluène R* à 0,1 g/L dans un mélange à volumes égaux de *cyclohexane R* et d'*éther exempt de peroxydes R.*

Dépôt : 20 µL.

Développement : immédiatement et à l'abri de la lumière, sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de l'*acide sulfurique R.*

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente immédiatement une tache principale jaune clair qui vire rapidement au brun orangé, puis progressivement au gris-vert et reste stable pendant 10 min. Cette tache est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). Le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente immédiatement au même niveau une tache principale orangée qui vire progressivement au brun-rouge et reste stable pendant 10 min.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Préparez une solution dans le *cyclohexane R* contenant une quantité de préparation à examiner correspondant à environ 400 UI/mL.

Région spectrale : 250-300 nm.

Maximum d'absorption : à 267 nm.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0.

Dissolvez 5,0 g de préparation à examiner dans 25 mL du mélange des solvants prescrits.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 20.

Substances apparentées

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

DOSAGE

Effectuez le dosage aussi rapidement que possible, en évitant l'exposition à la lumière actinique et à l'air.

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez une quantité de préparation à examiner, pesée à 0,1 pour cent près, correspondant à environ 400 000 UI, dans 10,0 mL de *toluène R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez sans chauffer 10,0 mg de *cholécalciférol SCR* dans 10,0 mL de *toluène R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de *cholécalciférol pour conformité du système SCR* et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile. Chauffez à reflux dans un bain-marie à 90 °C pendant 45 min et refroidissez.

Solution témoin (c). Dissolvez sans chauffer 0,10 g de *cholécalciférol SCR* dans du *toluène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Conservez la solution dans de l'eau glacée.

Solution témoin (e). Dans un ballon jaugé, introduisez 5,0 mL de solution témoin (c). Ajoutez environ 10 mg de *butylhydroxytoluène R*. Chassez l'air au moyen d'*azote R*. Chauffez à reflux dans un bain-marie à 90 °C, à l'abri de la lumière et sous *azote R* pendant 45 min. Refroidissez et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *pentanol R, hexane R* (3:997 *V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : le volume choisi de chaque solution (le même volume de solution témoin (a) et de solution à examiner) ; de préférence injecteur automatique ou injecteur à boucle.

Rétention relative par rapport au cholécalciférol : précholécalciférol = environ 0,4 ; *trans*-cholécalciférol = environ 0,5.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,0 entre les pics dus au précholécalciférol et au *trans*-cholécalciférol ; si nécessaire, ajustez le débit et les proportions des composants de la phase mobile de façon à obtenir cette résolution ;
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent pour le pic dû au cholécalciférol après 6 injections.

Calculez le facteur de conversion f à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{K - L}{M}$$

K = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d),

L = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e),

M = surface (ou hauteur) du pic dû au précholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e).

La valeur de f, déterminée au moyen de 2 injections, à des jours différents, peut être utilisée pendant tout le processus de dosage.

Calculez la teneur en cholécalciférol en Unités Internationales par gramme à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{m'}{V'} \times \frac{V}{m} \times \frac{S_D + (f \times S_p)}{S'_D} \times 40\,000 \times 1000$$

m = masse de préparation à examiner dans la solution à examiner, en milligrammes,

m' = masse de *cholécalciférol SCR* dans la solution témoin (a), en milligrammes,

V = volume de solution à examiner (100 mL),

V' = volume de solution témoin (a) (100 mL),

S_D = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

S'_D = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol, dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

S_p = surface (ou hauteur) du pic dû au précholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

f = facteur de conversion.

CONSERVATION

En récipient étanche et bien rempli, à l'abri de la lumière. Le contenu d'un récipient entamé doit être utilisé rapidement. Toute quantité non utilisée doit être protégée par une atmosphère d'azote.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le nombre d'Unités Internationales par gramme,
– la manière d'homogénéiser la solution en cas de solidification partielle.

01/2008:0598
corrigé 6.5

CHOLÉCALCIFÉROL (CONCENTRAT DE), FORME HYDRODISPERSIBLE

Cholecalciferolum in aqua dispergibile

DÉFINITION

Solution de *Cholécalciférol (0072)* dans une huile végétale appropriée, autorisée par l'Autorité compétente, additionnée d'agents solubilisants appropriés.

Teneur : 90,0 pour cent à 115,0 pour cent de la teneur en cholécalciférol indiquée sur l'étiquette, teneur qui n'est pas inférieure à 100 000 UI/g.

La préparation à examiner peut renfermer des stabilisants appropriés tels que des antioxydants.

CARACTÈRES

Aspect : liquide faiblement jaunâtre, plus ou moins opalescent et visqueux.

Les solutions très concentrées peuvent devenir troubles à des températures basses ou même se présenter sous forme d'un gel à température ambiante.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C, D.

Seconde identification : A, B, D.

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dans un ballon approprié, introduisez 10,0 mL de la solution à examiner préparée sous Dosage. Evaporez à siccité dans un bain-marie à 40 °C sous pression réduite et en agitant. Refroidissez sous l'eau courante et rétablissez la pression normale en introduisant de l'*azote R*. Dissolvez immédiatement le résidu dans 0,4 mL de *chlorure d'éthylène R* contenant 10 g/L de *squalane R* et 0,1 g/L de *butylhydroxytoluène R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *cholécalciférol SCR* dans du *chlorure d'éthylène R* contenant 10 g/L de *squalane R* et 0,1 g/L de *butylhydroxytoluène R* et complétez à 4 mL avec la même solution.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*ergocalciférol SCR* dans du *chlorure d'éthylène R* contenant 10 g/L de *squalane R* et 0,1 g/L de *butylhydroxytoluène R* et complétez à 4 mL avec la même solution.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : une solution de *butylhydroxytoluène R* à 0,1 g/L dans un mélange à volumes égaux de *cyclohexane R* et d'*éther exempt de peroxydes R.*

Dépôt : 20 µL.

Développement : immédiatement et à l'abri de la lumière, sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de l'*acide sulfurique R.*

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente immédiatement une tache principale jaune clair qui vire rapidement au brun orangé, puis progressivement au gris-vert et reste stable pendant 10 min. Cette tache est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). Le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente immédiatement au même niveau une tache principale orangée qui vire progressivement au brun-rouge et reste stable pendant 10 min.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dans un ballon approprié, introduisez 5,0 mL de la solution à examiner préparée sous Dosage. Evaporez à siccité dans un bain-marie à 40 °C sous pression réduite et en agitant. Refroidissez sous l'eau courante et rétablissez la pression normale en introduisant de l'*azote R*. Dissolvez immédiatement le résidu dans 50,0 mL de *cyclohexane R.*

Région spectrale : 250-300 nm.

Maximum d'absorption : à 265 nm.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Mélangez environ 1 g de préparation à examiner avec 10 mL d'*eau R* chauffée au préalable à 50 °C, puis refroidissez à 20 °C. Immédiatement après refroidissement, il se forme une dispersion homogène, faiblement opalescente et légèrement jaune.

ESSAI

Substances apparentées

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

DOSAGE

Effectuez le dosage aussi rapidement que possible, en évitant l'exposition à la lumière actinique et à l'air.

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dans une fiole à saponification, introduisez une quantité de préparation à examiner, pesée à 0,1 pour cent près, correspondant à environ 100 000 UI. Ajoutez 5 mL d'*eau R*, 20 mL d'*éthanol anhydre R*, 1 mL de *solution*

Monographies C

d'ascorbate de sodium R et 3 mL d'une solution récemment préparée d'*hydroxyde de potassium R* à 50 pour cent *m/m*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min. Refroidissez rapidement sous l'eau courante. Transvasez le liquide obtenu dans une ampoule à décantation avec le produit des rinçages de la fiole à saponification, au moyen de 2 fois 15 mL d'*eau R*, 1 fois 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 2 fois 50 mL de *pentane R*. Agitez énergiquement pendant 30 s. Laissez reposer jusqu'à séparation en 2 phases limpides. Dans une 2[e] ampoule à décantation, transvasez la phase hydroalcoolique, puis agitez avec un mélange de 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 50 mL de *pentane R*. Après séparation, transvasez la phase hydroalcoolique dans une 3[e] ampoule à décantation et la phase pentanique dans la 1[re] ampoule. Lavez la 2[e] ampoule avec 2 fois 10 mL de *pentane R* et transvasez-les dans la 1[re] ampoule. Epuisez la phase hydroalcoolique avec 50 mL de *pentane R*. Transvasez la phase pentanique dans la 1[re] ampoule. Lavez la phase pentanique en agitant énergiquement avec 2 fois 50 mL d'une solution extemporanée d'*hydroxyde de potassium R* à 30 g/L dans l'*éthanol à 10 pour cent V/V R*. Lavez ensuite à plusieurs reprises avec chaque fois 50 mL d'*eau R* jusqu'à ce que les eaux de lavage soient neutres à la phénolphtaléine. Transvasez la phase pentanique lavée dans un ballon à bouchon rodé et évaporez à siccité dans un bain-marie à 40 °C sous pression réduite et en agitant. Refroidissez sous l'eau courante et rétablissez la pression normale en introduisant de l'*azote R*. Dissolvez immédiatement le résidu dans 5,0 mL de *toluène R* et ajoutez 20,0 mL de phase mobile afin d'obtenir une solution contenant environ 4000 UI/mL.

Solution témoin (a). Dissolvez sans chauffer 10,0 mg de *cholécalciférol SCR* dans 10,0 mL de *toluène R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de *cholécalciférol pour conformité du système SCR* et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile. Chauffez à reflux dans un bain-marie à 90 °C pendant 45 min et refroidissez.

Solution témoin (c). Dissolvez sans chauffer 0,10 g de *cholécalciférol SCR* dans du *toluène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Conservez la solution dans un bain d'eau glacée.

Solution témoin (e). Dans un ballon jaugé, introduisez 5,0 mL de solution témoin (c). Ajoutez environ 10 mg de *butylhydroxytoluène R*. Chassez l'air au moyen d'*azote R*. Chauffez à reflux dans un bain-marie à 90 °C, à l'abri de la lumière et sous *azote R* pendant 45 min. Refroidissez et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : *pentanol R, hexane R* (3:997 *V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : le volume choisi de chaque solution (même volume de solution témoin (a) et de solution à examiner) ; de préférence injecteur automatique ou injecteur à boucle.

Rétention relative par rapport au cholécalciférol : pré-cholécalciférol = environ 0,4 ; *trans*-cholécalciférol = environ 0,5.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,0 entre les pics dus au précholécalciférol et au *trans*-cholécalciférol ; si nécessaire, ajustez le débit et les proportions des composants de la phase mobile de façon à obtenir cette résolution ;
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent pour le pic dû au cholécalciférol après 6 injections.

Calculez le facteur de conversion *f* à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{K - L}{M}$$

K = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d),

L = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e),

M = surface (ou hauteur) du pic dû au précholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e).

La valeur de *f*, déterminée au moyen de 2 injections, à des jours différents, peut être utilisée pendant tout le processus de dosage.

Calculez la teneur en cholécalciférol en Unités Internationales par gramme à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{m'}{V'} \times \frac{V}{m} \times \frac{S_D + (f \times S_p)}{S'_D} \times 40\,000 \times 1000$$

m = masse de préparation à examiner dans la solution à examiner, en milligrammes,

m' = masse de *cholécalciférol SCR* dans la solution témoin (a), en milligrammes,

V = volume de solution à examiner (25 mL),

V' = volume de solution témoin (a) (100 mL),

S_D = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

S'_D = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol, dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

S_p = surface (ou hauteur) du pic dû au précholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

f = facteur de conversion.

CONSERVATION

En récipient étanche et bien rempli, à l'abri de la lumière, à la température indiquée sur l'étiquette.

Le contenu d'un récipient entamé doit être utilisé rapidement. Toute quantité non utilisée doit être protégée par une atmosphère de gaz inerte.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le nombre d'Unités Internationales par gramme,
– la température de conservation.

01/2008:0574
corrigé 6.5

CHOLÉCALCIFÉROL (CONCENTRAT DE), FORME PULVÉRULENTE

Cholecalciferoli pulvis

DÉFINITION

Concentrat pulvérulent obtenu par dispersion d'une solution huileuse de *Cholécalciférol (0072)* dans une matrice appropriée, généralement à base de gélatine et d'hydrates de carbone de qualité appropriée, autorisée par l'Autorité compétente.

Teneur : 90,0 pour cent à 110,0 pour cent de la teneur en cholécalciférol indiquée sur l'étiquette, teneur qui n'est pas inférieure à 100 000 UI/g.

La préparation à examiner peut renfermer des stabilisants appropriés tels que des antioxydants.

CARACTÈRES

Aspect : petites particules blanches ou blanc-jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble, ou gonflant ou se dispersant dans l'eau, selon la formulation.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B.

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

   Solution à examiner. Dans un ballon approprié, introduisez 10,0 mL de la solution à examiner préparée sous Dosage. Evaporez à siccité dans un bain-marie à 40 °C sous pression réduite en agitant. Refroidissez sous l'eau courante et rétablissez la pression normale en introduisant de l'*azote R*. Dissolvez immédiatement le résidu dans 0,4 mL de *chlorure d'éthylène R* contenant 10 g/L de *squalane R* et 0,1 g/L de *butylhydroxytoluène R*.

   Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *cholécalciférol SCR* dans du *chlorure d'éthylène R* contenant 10 g/L de *squalane R* et 0,1 g/L de *butylhydroxytoluène R* et complétez à 4 mL avec la même solution.

   Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*ergocalciférol SCR* dans du *chlorure d'éthylène R* contenant 10 g/L de *squalane R* et 0,1 g/L de *butylhydroxytoluène R* et complétez à 4 mL avec la même solution.

   Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

   Phase mobile : une solution de *butylhydroxytoluène R* à 0,1 g/L dans un mélange à volumes égaux de *cyclohexane R* et d'*éther exempt de peroxydes R.*

   Dépôt : 20 µL.

   Développement : immédiatement et à l'abri de la lumière, sur un parcours de 15 cm.

   Séchage : à l'air.

   Détection : pulvérisez de l'*acide sulfurique R*.

   Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente immédiatement une tache principale jaune clair qui vire rapidement au brun orangé, puis progressivement au gris-vert et reste stable pendant 10 min. Cette tache est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). Le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente immédiatement au même niveau une tache principale orangée qui vire progressivement au brun-rouge et reste stable pendant 10 min.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

   Solution à examiner. Dans un ballon approprié, introduisez 5,0 mL de la solution à examiner préparée sous Dosage. Evaporez à siccité dans un bain-marie à 40 °C sous pression réduite en agitant. Refroidissez sous l'eau courante et rétablissez la pression normale en introduisant de l'*azote R*. Dissolvez immédiatement le résidu dans 50,0 mL de *cyclohexane R*.

   Région spectrale : 250-300 nm.

   Maximum d'absorption : à 265 nm.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

   Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Substances apparentées

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

DOSAGE

Effectuez le dosage aussi rapidement que possible, en évitant l'exposition à la lumière actinique et à l'air.

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dans une fiole à saponification, introduisez une quantité de préparation à examiner, pesée à 0,1 pour cent près, correspondant à environ 100 000 UI. Ajoutez 5 mL d'*eau R*, 20 mL d'*éthanol anhydre R*, 1 mL de *solution d'ascorbate de sodium R* et 3 mL d'une solution récemment préparée d'*hydroxyde de potassium R* à 50 pour cent *m/m*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min. Refroidissez rapidement sous l'eau courante. Transvasez le liquide obtenu dans une ampoule à décantation avec le produit des rinçages de la fiole à saponification, au moyen de 2 fois 15 mL d'*eau R*, 1 fois 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 2 fois 50 mL de *pentane R*. Agitez énergiquement pendant 30 s. Laissez reposer jusqu'à séparation en 2 phases limpides. Dans une 2e ampoule à décantation, transvasez la phase inférieure hydroalcoolique, puis agitez avec un mélange de 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 50 mL de *pentane R*. Après séparation, transvasez la phase hydroalcoolique dans une 3e ampoule à décantation et la phase pentanique dans la 1re ampoule. Lavez la 2e ampoule avec 2 fois 10 mL de *pentane R* et transvasez-les dans la 1re ampoule. Epuisez la phase hydroalcoolique avec 50 mL de *pentane R*. Transvasez la phase pentanique dans la 1re ampoule. Lavez la phase pentanique en agitant énergiquement avec 2 fois 50 mL d'une solution extemporanée d'*hydroxyde de potassium R* à 30 g/L dans l'*éthanol à 10 pour cent V/V R*. Lavez ensuite à plusieurs reprises avec chaque fois 50 mL d'*eau R* jusqu'à ce que les eaux de lavage soient neutres à la phénolphtaléine. Transvasez la phase pentanique lavée dans un ballon à bouchon rodé et évaporez le contenu à siccité dans un bain-marie à 40 °C sous pression réduite en agitant. Refroidissez sous l'eau courante et rétablissez la pression normale en introduisant de l'*azote R*. Dissolvez immédiatement le résidu dans 5,0 mL de *toluène R* et ajoutez 20,0 mL de phase mobile afin d'obtenir une solution contenant environ 4000 UI/mL.

Solution témoin (a). Dissolvez sans chauffer 10,0 mg de *cholécalciférol SCR* dans 10,0 mL de *toluène R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de *cholécalciférol pour conformité du système SCR* et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile. Chauffez à reflux dans un bain-marie à 90 °C pendant 45 min et refroidissez.

Solution témoin (c). Dissolvez sans chauffer 0,10 g de *cholécalciférol SCR* dans du *toluène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Conservez la solution dans de l'eau glacée.

Solution témoin (e). Dans un ballon jaugé, introduisez 5,0 mL de solution témoin (c). Ajoutez environ 10 mg de *butylhydroxytoluène R*. Chassez l'air au moyen d'*azote R*. Chauffez à reflux dans un bain-marie à 90 °C, à l'abri de la lumière et sous *azote R* pendant 45 min. Refroidissez et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *pentanol R, hexane R* (3:997 *V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Monographies C

Injection : le volume choisi de chaque solution (même volume de solution témoin (a) et de solution à examiner) ; de préférence injecteur automatique ou injecteur à boucle.

Rétention relative par rapport au cholécalciférol : précholécalciférol = environ 0,4 ; *trans*-cholécalciférol = environ 0,5.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,0 entre les pics dûs au précholécalciférol et au *trans*-cholécalciférol ; si nécessaire, ajustez le débit et les proportions des composants de la phase mobile de façon à obtenir cette résolution ;

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent pour le pic dû au cholécalciférol après 6 injections.

Calculez le facteur de conversion *f* à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{K - L}{M}$$

K = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d),

L = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e),

M = surface (ou hauteur) du pic dû au précholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e).

La valeur *f*, déterminée au moyen de 2 injections, à des jours différents, peut être utilisée pendant tout le processus de dosage.

Calculez la teneur en cholécalciférol en Unités Internationales par gramme à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{m'}{V'} \times \frac{V}{m} \times \frac{S_D + (f \times S_p)}{S'_D} \times 40\,000 \times 1000$$

m = masse de préparation à examiner dans la solution à examiner, en milligrammes,

m' = masse de *cholécalciférol SCR* dans la solution témoin (a), en milligrammes,

V = volume de solution à examiner (25 mL),

V' = volume de solution témoin (a) (100 mL),

S_D = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

S'_D = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol, dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

S_p = surface (ou hauteur) du pic dû au précholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

f = facteur de conversion.

CONSERVATION

En récipient étanche et bien rempli, à l'abri de la lumière. Le contenu d'un récipient entamé doit être utilisé rapidement. Toute quantité non utilisée doit être protégée par une atmosphère d'azote.

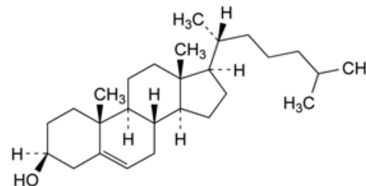
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le nombre d'Unités Internationales par gramme.

01/2008:0993

CHOLESTÉROL

Cholesterolum



$C_{27}H_{46}O$ M_r 386,7

[57-88-5]

DÉFINITION

Cholest-5-én-3β-ol.

Teneur :

– *cholestérol* : au minimum 95,0 pour cent (substance desséchée),

– *stérols totaux* : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le cholestérol est sensible à la lumière.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 147 °C à 150 °C.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de cholestérol dans du *chlorure d'éthylène R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *cholestérol SCR* dans du *chlorure d'éthylène R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *acétate d'éthyle R, toluène R* (33:66 *V/V*).

Dépôt : 20 µL.

Développement : immédiatement et à l'abri de la lumière, sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez à 3 reprises de la *solution de trichlorure d'antimoine R* ; observez dans les 3-4 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dissolvez environ 5 mg de cholestérol dans 2 mL de *chlorure de méthylène R*. Ajoutez 1 mL d'*anhydride acétique R*, puis 0,01 mL d'*acide sulfurique R* et agitez. Il apparaît une coloration rose qui vire rapidement au rouge, puis au bleu et enfin au vert vif.

ESSAI

Solubilité dans l'éthanol à 96 pour cent. Dans une fiole bouchée, dissolvez 0,5 g de cholestérol dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* à 50 °C. Laissez reposer pendant 2 h. Il ne se forme ni dépôt, ni trouble.

Acidité. Dissolvez 1,0 g de cholestérol dans 10 mL d'*éther R*, ajoutez 10,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et agitez pendant environ 1 min. Chauffez doucement pour éliminer l'éther, puis faites bouillir pendant 5 min. Refroidissez, ajoutez 10 mL d'*eau R* et titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* jusqu'à disparition

de la coloration rose, en agitant énergiquement la solution pendant toute la durée du titrage. Effectuez un titrage à blanc. La différence entre le volume de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* nécessaire pour changer la couleur de l'indicateur dans le titrage à blanc et dans l'essai n'est pas supérieure à 0,3 mL.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 4 h sur 1,000 g de cholestérol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de cholestérol.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,100 g d'*isobutyrate de prégnénolone SCR* dans de l'*heptane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de cholestérol dans la solution d'étalon interne et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

Solution témoin. Dissolvez 25,0 mg de *cholestérol SCR* dans la solution d'étalon interne et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film 0,25 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Débit : 2 mL/min.

Rapport de division : 1:25.

Température :

– *colonne* : 275 °C,
– *chambre à injection* : 285 °C,
– *détecteur* : 300 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1,0 μL.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 10,0 entre les pics dus à l'isobutyrate de prégnénolone et au cholesterol.

Calculez la teneur pour cent en cholestérol à l'aide de la teneur déclarée du *cholestérol SCR*. Calculez la teneur pour cent en stérols totaux en additionnant la teneur en cholestérol et celle des autres substances ayant un temps de rétention inférieur ou égal à 1,5 fois celui du cholestérol. Ne tenez pas compte des pics dus à l'étalon interne et au solvant.

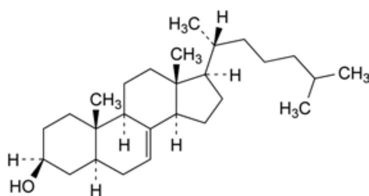
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

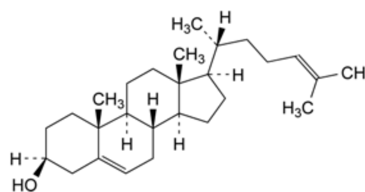
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la matière première utilisée pour la production du cholestérol (par exemple cerveau et moëlle épinière bovins, graisse de laine ou oeufs de poule).

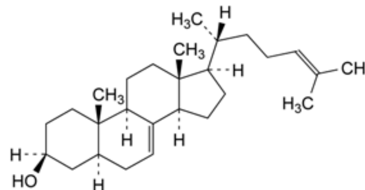
IMPURETÉS



A. 5α-cholest-7-én-3β-ol (lathostérol),



B. cholesta-5,24-dién-3β-ol (desmostérol),

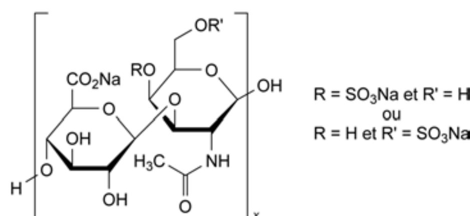


C. 5α-cholesta-7,24-dién-3β-ol.

01/2009:2064

CHONDROÏTINE (SULFATE SODIQUE DE)

Chondroitini natrii sulfas




$H_2O(C_{14}H_{19}NNa_2O_{14}S)_x$

DÉFINITION

Copolymère naturel principalement composé des 2 disaccharides : [4)-(acide β-D-glucopyranosyluronique)-(1→3)-[2-(acétylamino)-2-désoxy-β-D-galactopyranosyl 4-sulfate]-(1→] et [4)-(acide β-D-glucopyranosyluronique)-(1→3)-[2-(acétylamino)-2-désoxy-β-D-galactopyranosyl 6-sulfate]-(1→], sous forme de sel sodique. Son hydrolyse complète libère de la D-galactosamine, de l'acide D-glucuronique, de l'acide acétique et de l'acide sulfurique. Il est obtenu à partir du cartilage d'animaux d'origine terrestre et marine. Les proportions de groupes 4-sulfate et 6-sulfate sont variables selon l'espèce animale source.

Teneur : 95 pour cent à 105 pour cent (substance desséchée).

PRODUCTION

Les animaux à partir desquels le sulfate sodique de chondroïtine est obtenu répondent aux exigences de santé pour les animaux destinés à la consommation humaine.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *bromure de potassium R.*

Comparaison : pour le sulfate sodique de chondroïtine d'origine terrestre, utilisez le *sulfate sodique de chondroïtine SCR* ; pour le sulfate sodique de chondroïtine d'origine marine, utilisez le *sulfate sodique de chondroïtine (marine) SCR.*

B. La solution S1 (voir Essai) donne la réaction (b) du sodium (*2.3.1*).

C. Examinez les électrophorégrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats : la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position à la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S1. Dissolvez 2,500 g de substance à examiner dans 50,0 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Solution S2. Prélevez 1,0 mL de solution S1 et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 7,5 pour la solution S1.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 20 à – 30 (origine terrestre) ou – 12 à – 19 (origine marine) (substance desséchée), déterminé avec la solution S1.

Viscosité intrinsèque : 0,01 m^3/kg à 0,15 m^3/kg.

Solution à examiner (a). Pesez 5,000 g (m_{0p}) de substance à examiner et ajoutez environ 80 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 11,7 g/L à température ambiante. Dissolvez en agitant à température ambiante pendant 30 min. Complétez à 100,0 mL avec une solution de *chlorure de sodium R* à 11,7 g/L. Filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm) et jetez les 10 premiers millilitres de filtrat. La concentration de la solution à examiner (a) n'est qu'indicative et doit être ajustée après mesure préliminaire de sa viscosité.

Solution à examiner (b). A 15,0 mL de solution à examiner (a), ajoutez 5,0 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 11,7 g/L.

Solution à examiner (c). A 10,0 mL de solution à examiner (a), ajoutez 10,0 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 11,7 g/L.

Solution à examiner (d). A 5,0 mL de solution à examiner (a), ajoutez 15,0 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 11,7 g/L.

Déterminez le temps d'écoulement (*2.2.9*) d'une solution de *chlorure de sodium R* à 11,7 g/L (t_0) et des 4 solutions à examiner (t_1, t_2, t_3, t_4), à 25,00 ± 0,03 °C, en utilisant un viscosimètre à niveau suspendu approprié (spécifications : constante du viscosimètre = environ 0,005 mm^2/s^2, plage de viscosité cinématique = 1-5 mm^2/s, diamètre intérieur du tube *R* = 0,53 mm, volume du réservoir *C* = 5,6 mL, diamètre intérieur du tube *N* = 2,8-3,2 mm), possédant un capillaire à extrémité inférieure en forme d'entonnoir. Utilisez le même viscosimètre pour toutes les mesures et effectuez chaque mesure en triple. L'essai n'est valable que si les résultats obtenus ne s'écartent pas de la moyenne de plus de 0,35 pour cent, et si le temps d'écoulement t_1 est compris entre 1,6 × t_0 et 1,8 × t_0. Si tel n'est pas le cas, ajustez la concentration de la solution à examiner (a) et répétez la procédure.

Calcul des viscosités relatives

Les solutions de sulfate de chondroïtine et le solvant étant de densité sensiblement égale, il est possible de calculer les viscosités relatives η_{ri} (soit η_{r1}, η_{r2}, η_{r3}, η_{r4}) à partir du rapport entre les temps d'écoulement t_i respectivement obtenus pour chacune des solutions (soit t_1, t_2, t_3, t_4) et le temps d'écoulement t_0 obtenu pour le solvant, en appliquant une correction d'énergie cinétique liée au capillaire (B = 30 800 s^3), à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{t_i - \frac{B}{t_i^2}}{t_0 - \frac{B}{t_0^2}}$$

Calcul des concentrations

Calculez la concentration c_1 (exprimée en kg/m^3) du sulfate sodique de chondroïtine dans la solution à examiner (a) à l'aide de l'expression suivante :

$$m_{0\mathrm{p}} \times \frac{x}{100} \times \frac{100 - h}{100} \times 10$$

x = teneur pour cent en sulfate sodique de chondroïtine déterminée dans le dosage,

h = perte à la dessiccation, en pour cent.

Calculez la concentration c_2 (exprimée en kg/m^3) du sulfate sodique de chondroïtine dans la solution à examiner (b) à l'aide de l'expression suivante :

$$c_1 \times 0,75$$

Calculez la concentration c_3 (exprimée en kg/m^3) du sulfate sodique de chondroïtine dans la solution à examiner (c) à l'aide de l'expression suivante :

$$c_1 \times 0,50$$

Calculez la concentration c_4 (exprimée en kg/m^3) du sulfate sodique de chondroïtine dans la solution à examiner (d) à l'aide de l'expression suivante :

$$c_1 \times 0,25$$

Calcul de la viscosité intrinsèque

La viscosité spécifique η_{si} des solutions à examiner (soit η_{s1}, η_{s2}, η_{s3}, η_{s4}) est déduite de leur viscosité relative η_{ri} (soit η_{r1}, η_{r2}, η_{r3}, η_{r4}) à l'aide de l'expression suivante :

$$\eta_{\mathrm{r}i} - 1$$

La viscosité intrinsèque [η], définie comme :

$$[\eta] = \lim_{c \to 0} \left(\frac{\eta_\mathrm{s}}{c}\right)$$

est calculée à partir de la droite de régression établie par la méthode des moindres carrés suivant l'équation suivante :

$$\frac{\eta_{\mathrm{s}i}}{c_i} = c_i \times k_\mathrm{H} + [\eta]$$

c_i = concentration de la substance à examiner exprimée en kg/m^3,

k_H = constante de Huggins.

Substances apparentées. Electrophorèse (*2.2.31*).

Solution tampon A (acétate de baryum 0,1 M pH 5,0). Dissolvez 25,54 g d'*acétate de baryum R* dans 900 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*, puis complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution tampon B (acétate de baryum 1 M pH 5,0). Dissolvez 255,43 g d'*acétate de baryum R* dans 900 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*, puis complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution de coloration. Dissolvez 1,0 g de *bleu de toluidine R* et 2,0 g de *chlorure de sodium R* dans 1000 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Filtrez.

Solution à examiner. Préparez une solution à 30 mg/mL de la substance à examiner dans de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Préparez une solution à 30 mg/mL de *sulfate sodique de chondroïtine SCR* dans de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Mélangez des volumes égaux de solution témoin (b) et d'*eau R*.

Mode opératoire. Faites refroidir le support d'électrophorèse pour que la plaque soit à 10 °C. Procédez à un pré-équilibrage du gel d'agarose dans la solution tampon A pendant 1 min.

Eliminez l'excès de liquide en égouttant soigneusement. Faites sécher le gel pendant environ 5 min. Introduisez 400 mL de solution tampon B dans chacun des compartiments de l'appareil d'électrophorèse. Déposez 1 µL de chaque solution dans les puits du gel d'agarose. A l'aide d'une pipette, déposez sur la plaque refroidie quelques millilitres d'une solution de *glycérol R* à 50 pour cent *V/V*, puis placez le gel au centre de la plaque de céramique. Placez une mèche saturée de solution tampon B des 2 côtés (pôles positif et négatif) du gel d'agarose, et assurez-vous qu'un bon contact est ainsi établi entre le tampon d'électrophorèse et le gel. Opérez dans les conditions d'électrophorèse suivantes : 75 mA/gel, soit une différence de potentiel d'environ 100-150 V (au maximum 300-400 V) pour un gel d'environ 12 cm × 10 cm. Procédez à l'électrophorèse pendant 12 min, puis placez le gel dans un mélange de 10 volumes d'*éthanol anhydre R* et de 90 volumes de solution tampon A pendant 2 min. Reprenez l'électrophorèse pendant 20 min, puis placez le gel dans un mélange de 30 volumes d'*éthanol anhydre R* et de 70 volumes de solution tampon A pendant 2 min. Reprenez l'électrophorèse pendant 20 min, puis immergez le gel dans la solution de coloration pendant 10 min. Rincez ensuite à l'eau courante pendant 15 min, puis à l'*eau R* pendant 10-15 min jusqu'à ce que la bande de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (c) soit visible. Laissez sécher le gel.

Conformité du système :

- l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (c) présente une bande visible,
- l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) présente une bande nettement visible semblable quant à sa position à la bande de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a).

Résultats : s'il apparaît des bandes secondaires dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la bande de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent).

Protéines (*2.5.33, Méthode 2*) : au maximum 3,0 pour cent (substance desséchée).

Solution à examiner. Prélevez 1,0 mL de solution S1 et complétez à 50,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Solutions de référence. Dissolvez environ 0,100 g d'*abumine bovine R*, exactement pesés, dans de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Effectuez toutes les dilutions suivantes avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,5 pour cent.

Prélevez 1 mL de solution S2 et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. Opérez sans addition d'acide nitrique dilué. Préparez le témoin avec 5 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R* et 10 mL d'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de substance à examiner satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 12,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence de *Staphylococcus aureus* (*2.6.13*).

Absence de *Pseudomonas aeruginosa* (*2.6.13*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

Absence de bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires (*2.6.13*).

DOSAGE

Solution à examiner (a). Pesez 0,100 g (m_1) de substance à examiner, dissolvez dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Pesez 0,100 g (m_0) de *sulfate sodique de chondroïtine SCR* desséchée au préalable comme décrit dans l'essai de perte à la dessiccation, dissolvez dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Réactif titrant (a). Pesez 4,000 g de *chlorure de cétylpyridinium monohydraté R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Réactif titrant (b). Pesez 1,000 g de *chlorure de cétylpyridinium monohydraté R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Procédez au titrage avec détection visuelle ou photométrique du point final, comme décrit ci-après.

Détection visuelle. Titrez 40,0 mL de la solution témoin (a) et 40,0 mL de la solution à examiner (a) avec le réactif titrant (a). La solution se trouble. Au point final, le liquide apparaît limpide, avec un précipité sensiblement blanc en suspension. Le précipité est plus apparent si on ajoute 0,1 mL d'une solution de *bleu de méthylène R* à 1 pour cent avant de commencer le titrage. Les particules précipitées sont plus visibles sur le fond bleu.

Détection photométrique. Titrez 50,0 mL de solution témoin (b) et 50,0 mL de solution à examiner (b) avec le réactif titrant (b). Pour la lecture du point final, utilisez un autotitrateur approprié, muni d'une phototrode. Effectuez la lecture à une longueur d'onde appropriée dans la région du visible (aucune n'est critique).

Calculez la teneur pour cent en sulfate sodique de chondroïtine à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{v_1 \times m_0}{v_0 \times m_1} \times \frac{100}{100 - h} \times Z$$

v_0 = volume de réactif titrant approprié utilisé pour la solution témoin appropriée, en millilitres,

v_1 = volume de réactif titrant approprié utilisé pour la solution à examiner appropriée, en millilitres,

h = perte à la dessiccation de la substance à examiner, en pour cent,

Z = teneur pour cent en $H_2O(C_{14}H_{19}NNa_2O_{14}S)_x$ du *sulfate sodique de chondroïtine SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique l'origine (marine ou terrestre).

01/2011:0476

CHYMOTRYPSINE

Chymotrypsinum

[9004-07-3]

DÉFINITION

La chymotrypsine est une enzyme protéolytique, obtenue par activation du chymotrypsinogène extrait de la glande pancréatique de bovidés (*Bos taurus* L.). Son activité n'est pas inférieure à 5,0 microkatals par milligramme. En solution, l'activité enzymatique est optimale à pH 8 ; à pH 3, l'activité enzymatique est inhibée de façon réversible, mais c'est à ce pH que la chymotrypsine est le plus stable.

PRODUCTION

Les animaux à partir desquels la chymotrypsine est obtenue répondent aux exigences de santé pour les animaux destinés à la consommation humaine. De plus, les tissus utilisés ne comprennent aucun matériel à risque spécifié tel que défini par toute législation internationale ou, le cas échéant nationale, applicable en la matière.

Le procédé de production fait l'objet d'une validation permettant de démontrer que le produit satisferait à l'essai suivant s'il lui était appliqué.

Histamine (*2.6.10*) : au maximum 1 µg d'histamine base pour 5 microkatals d'activité chymotrypsine. Avant l'essai, chauffez la solution de chymotrypsine au bain-marie pendant 30 min.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, cristalline ou amorphe, hygroscopique sous forme amorphe.

Solubilité : assez soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Prélevez 1 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Dans une des cupules d'une plaque à touche blanche, mélangez 0,05 mL de cette solution avec 0,2 mL de solution de substrat préparée comme suit :

   Solution de substrat. A 24,0 mg d'*ester éthylique d'acétyltyrosine R*, ajoutez 0,2 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et agitez jusqu'à dissolution. Ajoutez 2,0 mL de *tampon phosphate pH 7,0 (0,067 M) R*, puis 1 mL d'*indicateur mixte de rouge de méthyle R* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

   Il se développe une coloration pourpre.

B. Prélevez 0,5 mL de solution S et complétez à 5 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 0,10 mL d'une solution de *tosyl-phénylalanyl-chlorométhane R* à 20 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R*, ajustez le pH à 7,0 et agitez pendant 2 h. Dans une des cupules d'une plaque à touche blanche, mélangez 0,05 mL de cette solution avec 0,2 mL de solution de substrat (voir identification A). Il ne se développe pas de coloration dans les 3 min qui suivent.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,10 g de chymotrypsine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*).

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 5,0 pour la solution S.

Absorbance spécifique (*2.2.25*) : 18,5 à 22,5, déterminé au maximum d'absorption à 281 nm ; au maximum 8, déterminé au minimum d'absorption à 250 nm.

Dissolvez 30,0 mg de chymotrypsine dans de l'*acide chlorhydrique 0,001 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide.

Trypsine.

Solution de substrat. A 98,5 mg de *chlorhydrate de l'ester méthylique de tosylarginine R* convenant au dosage de la trypsine, ajoutez 5 mL de *solution tampon tris(hydroxyméthyl)aminométhane pH 8,1 R* et agitez jusqu'à dissolution. Ajoutez 2,5 mL d'*indicateur mixte au rouge de méthyle R* et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dans une des cupules d'une plaque à touche blanche, déposez 0,01 mL de *solution tampon tris(hydroxyméthyl)aminométhane pH 8,1 R* et 0,1 mL de solution S. Ajoutez 0,2 mL de solution de substrat.

Solution témoin. Préparez une solution simultanément et dans les mêmes conditions que la solution à examiner mais après avoir ajouté à la substance à examiner, 1 pour cent *m/m* au plus de *trypsine PBR*.

Déclenchez un chronomètre. Dans les 3-5 min qui suivent l'ajout de la solution de substrat, il ne se développe pas de coloration dans la solution à examiner, alors qu'il apparaît une coloration pourpre dans la solution témoin.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminée à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 2 h sur 0,100 g de chymotrypsine.

TITRAGE

L'activité de la chymotrypsine est déterminée par comparaison de la vitesse à laquelle elle hydrolyse l'*ester éthylique d'acétyltyrosine R* et de la vitesse à laquelle la *chymotrypsine PBR* hydrolyse le même substrat dans les mêmes conditions.

Appareillage. Utilisez un vase à réaction d'environ 30 mL muni :

- d'un dispositif permettant de maintenir la température à 25,0 ± 0,1 °C,
- d'un agitateur, par exemple un agitateur magnétique,
- d'un couvercle pourvu d'orifices pour le passage des électrodes, de l'extrémité d'une burette, d'un tube d'adduction d'azote, et pour l'introduction des réactifs.

Un appareil à titrage automatique ou manuel peut être utilisé ; dans le second cas, la burette est graduée en 0,005 mL et le pH-mètre est pourvu d'une échelle de lecture étalée et d'électrodes de verre-calomel ou de verre-argent-chlorure d'argent.

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de chymotrypsine dans de l'*acide chlorhydrique 0,001 M* et complétez à 250,0 mL avec le même acide.

Solution de référence. Dissolvez 25,0 mg de *chymotrypsine PBR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,001 M* et complétez à 250,0 mL avec le même acide.

Conservez ces 2 solutions à une température de 0-5 °C. Ramenez en 15 min, 1 mL de chaque solution à une température très voisine de 25 °C et utilisez pour chaque titrage 50 µL de chacune d'elles correspondant à environ 25 nanokatals. Effectuez l'essai sous atmosphère d'azote. Dans le vase à réaction, introduisez, sans cesser d'agiter, 10,0 mL de *solution de chlorure de calcium 0,01 M R* et 0,35 mL de *solution d'ester éthylique d'acétyltyrosine 0,2 M R*. Lorsque l'équilibre thermique (25,0 ± 0,1 °C) est atteint (en environ 5 min), ajustez exactement le pH à 8,0 en ajoutant de l'*hydroxyde de sodium 0,02 M*. Ajoutez 50 µL de solution à examiner correspondant à environ 5 µg de chymotrypsine et déclenchez un chronomètre. Maintenez le pH à 8,0 par addition d'*hydroxyde de sodium 0,02 M* et notez les volumes ajoutés toutes les 30 s. Déterminez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,02 M* utilisé par seconde entre 30 s et 210 s. Opérez dans les mêmes conditions avec la solution de référence et déterminez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,02 M* utilisé par seconde.

Calculez l'activité de la chymotrypsine, en microkatals par milligramme, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{m' \times V}{m \times V'} \times A$$

m = masse de la substance à examiner, en milligrammes,

m' = masse de la *chymotrypsine PBR*, en milligrammes,

V = volume d'*hydroxyde de sodium 0,02 M* utilisé par seconde par la solution à examiner,

V' = volume d'*hydroxyde de sodium 0,02 M* utilisé par seconde par la solution de référence,

A = activité de la *chymotrypsine PBR* en microkatals par milligramme.

CONSERVATION

En récipient étanche, à une température de 2 °C à 8 °C, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

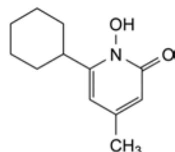
L'étiquette indique :

- la quantité de chymotrypsine et l'activité totale exprimée en microkatals dans chaque récipient,
- que la substance amorphe est hygroscopique.

07/2010:1407

CICLOPIROX

Ciclopiroxum



$C_{12}H_{17}NO_2$ — M_r 207,3

[29342-05-0]

DÉFINITION

6-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-méthylpyridin-2(1*H*)-one.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 140 °C à 145 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *ciclopirox SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de ciclopirox dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *ciclopirox SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.
Prétraitement : avant utilisation prédéveloppez avec la phase mobile jusqu'à ce que le front du solvant atteigne le sommet de la plaque. Laissez sécher à l'air pendant 5 min.
Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, eau R, éthanol à 96 pour cent R* (10:15:75 *V/V/V*).
Dépôt : 10 µL.
Développement : sur les 2/3 de la plaque.
Séchage : à l'air pendant 10 min.
Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.
Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.
Détection B : pulvérisez une solution de *chlorure ferrique R* à 20 g/L dans de l'*éthanol anhydre R*.
Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g de ciclopirox dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez toutes les opérations en évitant l'exposition à la lumière actinique. Les substances telles que la phase stationnaire de la colonne, les réactifs, les solvants etc. en contact direct avec la substance à examiner, ne doivent contenir que de très faibles quantités de cations métalliques extractibles.*

Mélange de solvants : *acétonitrile R*, phase mobile (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de ciclopirox dans 15 mL du mélange de solvants. Si nécessaire, traitez aux ultrasons. Complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 15,0 mg d'*impureté A de ciclopirox SCR* et 15,0 mg d'*impureté B de ciclopirox SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 200,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Mélangez 5,0 mL de solution témoin (a) et 5,0 mL de solution à examiner.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,08 m, Ø = 4 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé pour chromatographie R2* (5 µm).

Afin de garantir l'élimination des ions métalliques perturbateurs, chaque nouvelle colonne doit être rincée avec la solution de rinçage pendant au moins 15 h, puis avec la phase mobile pendant au moins 5 h à un débit de 0,2 mL/min.

Solution de rinçage : *acide acétique glacial R, acétylacétone R, acétonitrile R, eau R* (1:1:500:500 *V/V/V/V*).

Phase mobile : mélangez 0,1 mL d'*acide acétique glacial R*, 230 mL d'*acétonitrile R* et 770 mL d'une solution d'*édétate de sodium R* à 0,96 g/L.

Débit : 0,7 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm et à 298 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d) ; injectez le mélange de solvants comme blanc.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du ciclopirox.

Temps de rétention : ciclopirox = 8 min à 11 min ; si nécessaire, ajustez le rapport des teneurs en solution d'édétate de sodium à 0,96 g/L et en acétonitrile dans la phase mobile.

Rétention relative par rapport au ciclopirox :
impureté A = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,9 ;
impureté B = environ 1,3.

Conformité du système :

- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au ciclopirox et à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d),
- *facteur de symétrie* : 0,8 à 2,0 pour le pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Limites :

- *impureté A à 220 nm* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- *impuretés B, C à 298 nm* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- *impuretés non spécifiées à 298 nm* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
- *somme des impuretés autres que B à 298 nm* : au maximum la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion à 298 nm* : 0,5 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de ciclopirox satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé dans un dessiccateur sous vide à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sur 1,000 g de ciclopirox.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de ciclopirox.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de ciclopirox dans 20 mL de *méthanol R*. Ajoutez 20 mL d'*eau R* et titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un dosage à blanc.

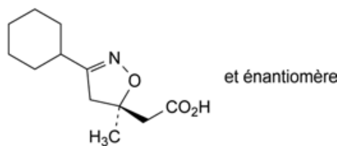
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 20,73 mg de $C_{12}H_{17}NO_2$.

CONSERVATION

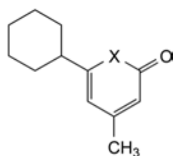
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. acide (*RS*)-2-(3-cyclohexyl-5-méthyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)acétique,



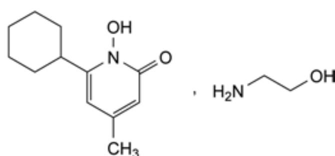
B. X = O : 6-cyclohexyl-4-méthyl-2*H*-pyran-2-one,

C. X = NH : 6-cyclohexyl-4-méthylpyridin-2(1*H*)-one.

07/2010:1302

CICLOPIROX OLAMINE

Ciclopirox olaminum



$C_{14}H_{24}N_2O_3$ M_r 268,4

[41621-49-2]

DÉFINITION

6-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-méthylpyridin-2(1*H*)-one et 2-aminoéthanol.

Teneur :

– ciclopirox ($C_{12}H_{17}NO_2$; M_r 207,3) : 76,0 pour cent à 78,5 pour cent (substance desséchée).
– 2-aminoéthanol (C_2H_7NO ; M_r 61,1) : 22,2 pour cent à 23,3 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaune pâle.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'acétate d'éthyle, pratiquement insoluble dans le cyclohexane.

Le ciclopirox olamine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *ciclopirox olamine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*acétate d'éthyle R*, évaporez au bain-marie à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de ciclopirox olamine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *ciclopirox olamine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Lavez 2 plaques, avant utilisation, en laissant migrer un mélange de 10 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, 15 volumes d'*eau R* et 75 volumes d'*éthanol anhydre R*, jusqu'à ce que le front du solvant atteigne le sommet des plaques. Laissez sécher les plaques à l'air pendant 5 min.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R*, *eau R*, *éthanol anhydre R* (10:15:75 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air pendant 10 min.

Détection A : en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Détection B : pulvérisez une des plaques avec de la *solution de chlorure ferrique R3*.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Détection C : pulvérisez la seconde plaque avec de la *solution de ninhydrine R*. Chauffez à 110 °C jusqu'à apparition des taches.

Résultats C : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g de ciclopirox olamine dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 8,0 à 9,0.

Dissolvez 1,0 g de ciclopirox olamine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez toutes les opérations en évitant l'exposition à la lumière actinique. Les substances telles que le produit de remplissage de la colonne, les réactifs, les solvants etc. en*

contact direct avec la substance à examiner, ne peuvent contenir que de très faibles quantités de cations métalliques extractibles.

Mélange de solvants : *acétonitrile R*, phase mobile (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de ciclopirox olamine (équivalant à environ 30 mg de ciclopirox) dans un mélange de 20 µL d'*acide acétique anhydre R*, 2 mL d'*acétonitrile R* et 15 mL de phase mobile. Si nécessaire, traitez aux ultrasons. Complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 15,0 mg d'*impureté A de ciclopirox SCR* et 15,0 mg d'*impureté B de ciclopirox SCR* dans un mélange de 1 mL d'*acétonitrile R* et 7 mL de phase mobile. Complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 200,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de sovants.

Solution témoin (d). Mélangez 5,0 mL de solution témoin (a) et 5,0 mL de solution à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 80 mm, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé pour chromatographie R* (5 µm).

Afin de garantir l'élimination des ions métalliques perturbateurs, chaque nouvelle colonne doit être rincée avec la solution de rinçage pendant au moins 15 h, puis avec la phase mobile pendant au moins 5 h à un débit de 0,2 mL/min.

Solution de rinçage : *acétylacétone R, acide acétique anhydre R, acétonitrile R, eau R* (1:1:500:500 *V/V/V/V*).

Phase mobile : mélangez 0,1 volume d'*acide acétique anhydre R*, 230 volumes d'*acétonitrile R* et 770 volumes d'une solution d'*édétate de sodium R* à 0,96 g/L. Si le temps de rétention du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ne se situe pas entre 8 min et 11 min, ajustez en conséquence la proportion entre la solution d'édétate de sodium à 0,96 g/L et l'acétonitrile.

Débit : 0,7 mL/min.

Détection : un spectrophotomètre à 220 nm et à 298 nm.

Injection : 10 µLde solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du ciclopirox.

Rétention relative par rapport au ciclopirox : impureté A = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,3.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté B et au ciclopirox dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d),
– *facteur de symétrie* : 0,8 à 2,0 pour le pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Limites :

– *impureté A à 220 nm* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés B, C à 298 nm* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées à 298 nm* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que B à 298 nm* : au maximum la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion à 298 nm* : 0,5 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de ciclopirox olamine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sous vide poussé sur 1,000 g de ciclopirox olamine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de ciclopirox olamine.

DOSAGE

2-Aminoéthanol. Dissolvez 0,250 g de ciclopirox olamine dans 25 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 6,108 mg de C_2H_7NO.

Ciclopirox. Dissolvez 0,200 g de ciclopirox olamine dans 2 mL de *méthanol R*. Ajoutez 38 mL d'*eau R*, mettez sous agitation et titrez immédiatement par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

Utilisez de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* dont le titre a été déterminé dans les conditions prescrites ci-dessus, en utilisant 0,100 g d'*acide benzoïque RV*.

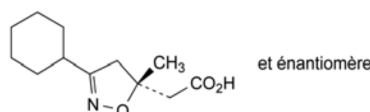
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 20,73 mg de $C_{12}H_{17}NO_2$.

CONSERVATION

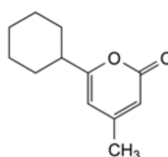
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

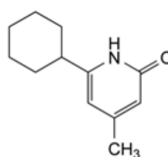
Impuretés spécifiées : *A, B, C.*



A. acide (*RS*)-2-(3-cyclohexyl-5-méthyl-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)acétique,



B. 6-cyclohexyl-4-méthyl-2*H*-pyran-2-one,



C. 6-cyclohexyl-4-méthylpyridin-2(1*H*)-one.

01/2008:0994

CICLOSPORINE

Ciclosporinum



$C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ M_r 1203

DÉFINITION

Cyclo[[(2*S*,3*R*,4*R*,6*E*)-3-hydroxy-4-méthyl-2-(méthylamino)-oct-6-énoyl]-L-2-aminobutanoyl-*N*-méthylglycyl-*N*-méthyl-L-leucyl-L-valyl-*N*-méthyl-L-leucyl-L-alanyl-D-alanyl-*N*-méthyl-L-leucyl-*N*-méthyl-L-leucyl-*N*-méthyl-L-valyl].

Substance produite par *Beauveria nivea* (*Tolypochladium inflatum Gams*) ou par tout autre moyen approprié.

Teneur : 98,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *ciclosporine SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5, JB_5 ou R_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,5 g de ciclosporine dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 15 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 185 à – 193 (substance desséchée).

Dissolvez 0,125 g de ciclosporine dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de ciclosporine dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 30,0 mg de *ciclosporine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 200,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *ciclosporine pour conformité du système SCR* dans 5,0 mL de phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3-5 µm),
- *température* : 80 °C.

La colonne est reliée à l'injecteur par un tube capillaire d'acier d'une longueur d'environ 1 m et d'un diamètre intérieur de 0,25 mm, maintenu à 80 °C.

Phase mobile : *acide phosphorique R, (1,1-diméthyléthyl)méthyléther R, acétonitrile R, eau R* (1:50:430:520 *V/V/V/V*).

Débit : environ 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 1,7 fois le temps de rétention de la ciclosporine.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- *temps de rétention* : ciclosporine = 25 min à 30 min ; si nécessaire, ajustez le rapport des teneurs en acétonitrile et en eau dans la phase mobile ;
- *rapport pic/vallée* : au minimum 1,4 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à la ciclosporine U et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la ciclosporine ; si nécessaire, ajustez le rapport des teneurs en (1,1-diméthyléthyl)méthyléther et en acétonitrile dans la phase mobile.

Limites :

- *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,7 pour cent),
- *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Le résidu obtenu lors de l'essai de perte à la dessiccation satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 15 Pa pendant 3 h sur 1,000 g de ciclosporine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,84 UI/mg, si la ciclosporine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes. Dissolvez 50 mg de ciclosporine dans un mélange de 280 mg d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 650 mg d'*huile de ricin polyoxyéthylée R*. Complétez à la concentration requise avec de l'eau EEB.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

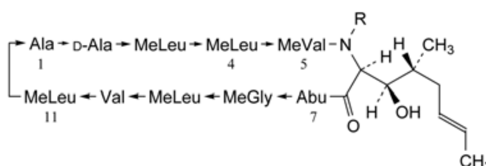
- *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ en tenant compte de la teneur déclarée de la *ciclosporine SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS



A. différentes ciclosporines [différence avec la ciclosporine ($R = CH_3$: ciclosporine A)] : ciclosporine B [7-L-Ala] ; ciclosporine C [7-L-Thr] ; ciclosporine D [7-L-Val] ; ciclosporine E [5-L-Val] ; ciclosporine G [7-(L-2-aminopentanoyl)] ; ciclosporine H [5-D-MeVal] ; ciclosporine L [R = H] ; ciclosporine T [4-L-Leu] ; ciclosporine U [11-L-Leu] ; ciclosporine V [1-L-Abu],



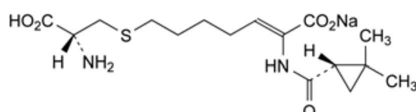
B. [6-[acide (2*S*,3*R*,4*R*)-3-hydroxy-4-méthyl-2-(méthylamino)octanoïque]]ciclosporine A,

C. isociclosporine A.

01/2008:1408
corrigé 6.1

CILASTATINE SODIQUE

Cilastatinum natricum



$C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$ M_r 380,4
[81129-83-1]

DÉFINITION

(*Z*)-7-[[(*R*)-2-Amino-2-carboxyéthyl]sulfanyl]-2-[[[(1*S*)-2,2-diméthylcyclopropyl]carbonyl]amino]hept-2-énoate de sodium.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, blanche ou jaune pâle, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau et dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol anhydre, très peu soluble dans le diméthylsulfoxyde, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *cilastatine sodique SCR*.

C. La cilastatine sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de cilastatine sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 7,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 41,5 à + 44,5 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de cilastatine sodique dans un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique R* et de 120 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 32,0 mg de cilastatine sodique dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 16 mg de cilastatine sodique dans de la *solution diluée de peroxyde d'hydrogène R* et complétez à 10,0 mL avec la même solution. Laissez reposer pendant 30 min. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 32 mg d'*oxyde de mésityle R* (impureté D) dans 100 mL d'*eau R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 50 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 300 volumes d'*acétonitrile R1* et 700 volumes d'une solution d'*acide phosphorique R* à 0,1 pour cent *V/V* dans de l'*eau R,*
– *phase mobile B* : solution d'*acide phosphorique R* à 0,1 pour cent *V/V* dans de l'*eau R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	15 → 100	85 → 0
30 - 46	100	0
46 - 56	100 → 15	0 → 85

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système :

– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 3 pics principaux : les 2 premiers pics (impureté A) peuvent être élués sans que la résolution soit complète ;
– *coefficient de distribution massique* : au minimum 10 pour le pic dû à la cilastatine (3e pic) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ;
– *rapport signal/bruit* : au minimum 5,0 pour le pic principal du chromatogrammme obtenu avec la solution témoin (a).

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ; ne tenez pas compte d'un pic correspondant au pic dû à l'impureté D dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

Impureté D, acétone et méthanol. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,5 mL de *propanol R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de cilastatine sodique dans de l'*eau R*, ajoutez 2,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin. Dissolvez 2,0 mL d'*acétone R*, 0,5 mL de *méthanol R* et 0,5 mL d'*oxyde de mésityle R* (impureté D) dans de l'*eau R*, puis complétez à 1000 mL avec le même solvant. A 2,0 mL de cette solution, ajoutez 2,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. La solution contient 316 µg d'acétone, 79 µg de méthanol et 86 µg d'impureté D par millilitre.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,53 mm,

– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 1,0 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Débit : 9 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 2,5	50
	2,5 - 5	50 → 70
	5 - 5,5	70
Chambre à injection		160
Détecteur		220

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Calculez la teneur pour cent en acétone, en méthanol et en impureté D à l'aide de l'expression suivante :

$$\left(\frac{C}{W}\right) \times \left(\frac{R_u}{R_s}\right)$$

C = concentration du solvant dans la solution témoin, en µg/mL,

W = quantité de cilastatine sodique dans la solution à examiner, en milligrammes,

R_u = rapport entre la surface du pic dû au solvant et la surface du pic dû au propanol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

R_s = rapport entre la surface du pic dû au solvant et la surface du pic dû au propanol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Limites :

– *acétone* : au maximum 1,0 pour cent *m/m,*
– *méthanol* : au maximum 0,5 pour cent *m/m,*
– *impureté D* : au maximum 0,4 pour cent *m/m.*

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de cilastatine sodique satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g de cilastatine sodique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,17 UI/mg, si la cilastatine sodique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de cilastatine sodique dans 30 mL de *méthanol R* et ajoutez 5 mL d'*eau R*. Ajoutez de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* de façon à obtenir un pH d'environ 3,0. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). La courbe présente 3 points d'inflexion, titrez jusqu'au 3e point d'équivalence.

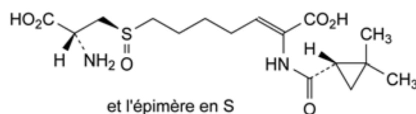
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 19,02 mg de $C_{16}H_{25}N_2NaO_5S$.

CONSERVATION

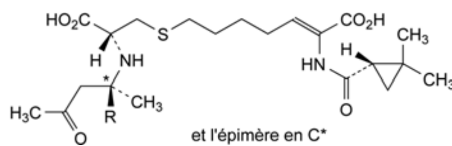
En récipient étanche, à une température ne dépassant pas 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D.*

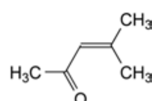


A. acide (*Z*)-7-[(*RS*)-[(*R*)-2-amino-2-carboxyéthyl]sulfinyl]-2-[[[(1*S*)-2,2-diméthylcyclopropyl]carbonyl]amino]hept-2-énoïque,



B. R = H : acide (*Z*)-7-[[(*R*)-2-[[(1*RS*)-1-méthyl-3-oxobutyl]amino]-2-carboxyéthyl]sulfanyl]-2-[[[(1*S*)-2,2-diméthylcyclopropyl]carbonyl]amino]hept-2-énoïque,

C. R = CH_3 : acide (*Z*)-7-[[(*R*)-2-[(1,1-diméthyl-3-oxobutyl)amino]-2-carboxyéthyl]sulfanyl]-2-[[[(1*S*)-2,2-diméthylcyclopropyl]carbonyl]amino]hept-2-énoïque,

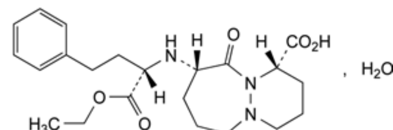


D. 4-méthylpent-3-én-2-one (oxyde de mésityle).

01/2008:1499

CILAZAPRIL

Cilazaprilum



$C_{22}H_{31}N_3O_5,H_2O$ M_r 435,5

[92077-78-6]

DÉFINITION

Acide (1*S*,9*S*)-9-[[(1*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-amino]-10-oxooctahydro-6*H*-pyridazino[1,2-*a*][1,2]diazépine-1-carboxylique monohydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *cilazapril SCR.*

B. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 383 à – 399 (substance anhydre).

Dissolvez 0,200 g de cilazapril dans de la *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,067 M) R*, si nécessaire à l'aide d'ultrasons, et complétez à 50,0 mL avec la même solution tampon. Effectuez la détermination à 365 nm.

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de cilazapril dans du *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'*impureté A de cilazapril SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Monographies C

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté A de cilazapril SCR* et 5 mg de cilazapril dans du *méthanol R,* puis complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, hexane R, méthanol R, acétate d'éthyle R* (5:5:15:15:60 *V/V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : dans un courant d'air froid pendant 10 min.

Détection : pulvérisez un mélange récemment préparé de 1 volume de *solution d'iodobismuthate de potassium R* et de 10 volumes d'*acide acétique dilué R* ; pulvérisez ensuite de la *solution diluée de peroxyde d'hydrogène R*.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Limite :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de cilazapril dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté D de cilazapril SCR* dans la solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la solution à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 10 volumes de *triéthylamine R* et 750 volumes d'*eau R,* ajustez à pH 2,30 avec de l'*acide phosphorique R,* puis ajoutez 200 volumes de *tétrahydrofurane R.*

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du cilazapril ; lorsque l'impureté A est présente, il peut être nécessaire de continuer la chromatographie jusqu'à ce qu'elle soit éluée.

Rétention relative par rapport au cilazapril : impureté B = environ 0,6 ; impureté D = environ 0,9 ; impureté C = environ 1,6 ; impureté A = 4 à 5.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté D et au cilazapril ;
– *facteur de symétrie* : au maximum 3,0 pour le pic dû au cilazapril.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impureté D* : au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'impureté A.

Eau (*2.5.12*) : 3,5 pour cent à 5,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de cilazapril.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de cilazapril.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de cilazapril dans 10 mL d'*éthanol anhydre R* et ajoutez 50 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

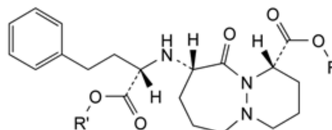
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 41,75 mg de $C_{22}H_{31}N_3O_5$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

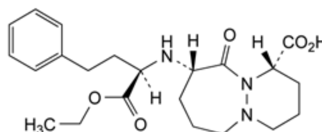
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



A. R = $C(CH_3)_3$, R′ = C_2H_5 : (1*S*,9*S*)-9-[[(*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]-10-oxooctahydro-6*H*-pyridazino[1,2-*a*][1,2]diazépine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle,

B. R = R′ = H : acide (1*S*,9*S*)-9-[[(*S*)-1-carboxy-3-phénylpropyl]-amino]-10-oxooctahydro-6*H*-pyridazino[1,2-*a*][1,2]diazépine-1-carboxylique,

C. R = R′ = C_2H_5 : (1*S*,9*S*)-9-[[(*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]-10-oxooctahydro-6*H*-pyridazino[1,2-*a*][1,2]diazépine-1-carboxylate d'éthyle,

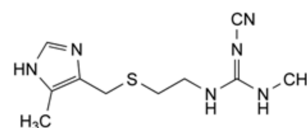


D. acide (1*S*,9*S*)-9-[[(*R*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-amino]-10-oxooctahydro-6*H*-pyridazino[1,2-*a*][1,2]diazépine-1-carboxylique.

01/2010:0756
corrigé 7.0

CIMÉTIDINE

Cimetidinum



$C_{10}H_{16}N_6S$ M_r 252,3
[51481-61-9]

DÉFINITION

2-Cyano-1-méthyl-3-[-2-[[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]sulfanyl]éthyl]guanidine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

Monographies C

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. La cimétidine se dissout dans les acides minéraux dilués.

La cimétidine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 139 °C à 144 °C.

Si nécessaire, dissolvez la substance à examiner dans du *2-propanol R*, évaporez à siccité et mesurez à nouveau le point de fusion.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *cimétidine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *2-propanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de cimétidine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *cimétidine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice* GF_{254} *pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, acétate d'éthyle R* (15:20:65 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air froid.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à ce que le contraste maximal soit atteint et examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et sa taille à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 3,0 g de cimétidine dans 12 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de cimétidine dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *cimétidine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés B, C, D, E, G et H) dans 1,0 mL de phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez 4 mg de *cimétidine pour identification des pics SCR* (contenant l'impureté F) dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile A : mélangez 0,4 volume de *diéthylamine R* et 780 volumes d'une solution d'*hexanesulfonate de sodium R* à 1,1 g/L ; ajustez à pH 2,8 avec de l'*acide phosphorique R* ; ajoutez 250 volumes de *méthanol R2* ;

Phase mobile B : *méthanol R2* ;

Temps (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 60	100	0
60 - 65	100 → 90	0 → 10
65 - 120	90	10

Débit : 1,1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 50 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *cimétidine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C, D, E, G et H ; utilisez le chromatogramme fourni avec la *cimétidine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté F.

Rétention relative par rapport à la cimétidine (temps de rétention = environ 18 min) : impureté G = environ 0,2 ; impureté E = environ 0,4 ; impureté D = environ 1,5 ; impureté C = environ 1,6 ; impureté B = environ 2,0 ; impureté H = environ 2,3 ; impureté F = environ 4,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés D et C.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté C = 2,5 ; impureté D = 3,3 ; impureté E = 0,7 ; impureté G = 0,6.
– *impuretés B, C, D, E, F, G, H* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de cimétidine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin en utilisant 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de cimétidine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de cimétidine.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de cimétidine dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 25,23 mg de $C_{10}H_{16}N_6S$.

CONSERVATION

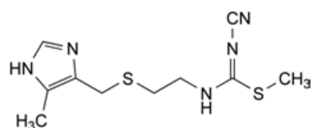
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

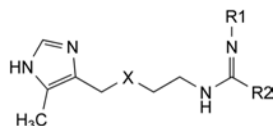
Impuretés spécifiées : *B, C, D, E, F, G, H.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la

monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, I, J.*



A. 3-cyano-1-[2-[[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]sulfanyl]éthyl]carbamimidothioate de méthyle,

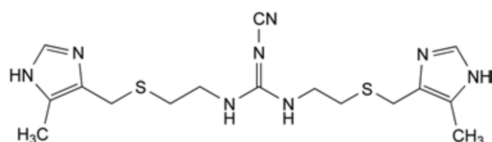


B. R1 = CN, R2 = O-CH_3, X = S : 3-cyano-1-[2-[[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]sulfanyl]éthyl]carbamimidate de méthyle,

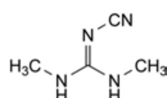
C. R1 = CO-NH_2, R2 = NH-CH_3, X = S : 1-[(méthylamino)-[[2-[[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]sulfanyl]éthyl]-amino]méthylidène]urée,

D. R1 = H, R2 = NH-CH_3, X = S : 1-méthyl-3-[2-[[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]sulfanyl]éthyl]guanidine,

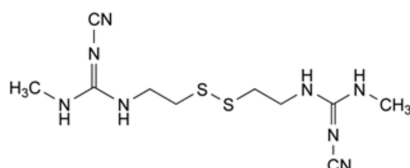
E. R1 = CN, R2 = NH-CH_3, X = SO : 2-cyano-1-méthyl-3-[2-[[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]sulfinyl]éthyl]guanidine,



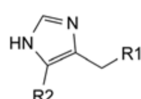
F. 2-cyano-1,3-bis[2-[[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]-sulfanyl]éthyl]guanidine,



G. 2-cyano-1,3-diméthylguanidine,



H. 1,1′-(disulfanediyldiéthylène)bis(2-cyano-3-méthylguanidine),



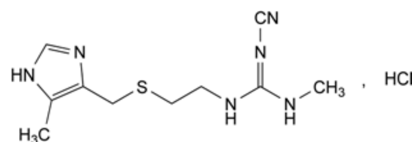
I. R1 = OH, R2 = C_2H_5 : (5-éthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthanol,

J. R1 = S-CH_2-CH_2-NH_2, R2 = CH_3 : 2-[[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]sulfanyl]éthanamine.

01/2010:1500

CIMÉTIDINE (CHLORHYDRATE DE)

Cimetidini hydrochloridum



$C_{10}H_{17}ClN_6S$ M_r 288,8
[70059-30-2]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 2-cyano-1-méthyl-3-[-2-[[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]sulfanyl]éthyl]guanidine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 70 mg de chlorhydrate de cimétidine dans de l'*acide sulfurique 0,2 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide sulfurique 0,2 M.*

Absorbance spécifique au maximum d'absorption à 218 nm : 650 à 705.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de cimétidine SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de cimétidine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de cimétidine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, acétate d'éthyle R* (15:20:65 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air froid.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à ce que le contraste maximal soit atteint et examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Le chlorhydrate de cimétidine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

Monographies C

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 3,0 g de chlorhydrate de cimétidine dans 12 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,0.

Dissolvez 100 mg de chlorhydrate de cimétidine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de chlorhydrate de cimétidine dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *cimétidine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés B, C, D, E, G et H) dans 1,0 mL de phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez 4 mg de *cimétidine pour identification des pics SCR* (contenant l'impureté F) dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile A : mélangez 0,4 volume de *diéthylamine R* et 780 volumes d'une solution d'*hexanesulfonate de sodium R* à 1,1 g/L. Ajustez à pH 2,8 avec de l'*acide phosphorique R* et ajoutez 250 volumes de *méthanol R2,*

Phase mobile B : *méthanol R2,*

Temps (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 60	100	0
60 - 65	100 → 90	0 → 10
65 - 120	90	10

Débit : 1,1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 50 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *cimétidine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C, D, E, G et H ; utilisez le chromatogramme fourni avec la *cimétidine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté F.

Rétention relative par rapport à la cimétidine (temps de rétention = environ 18 min) : impureté G = environ 0,2 ; impureté E = environ 0,4 ; impureté D = environ 1,5 ; impureté C = environ 1,6 ; impureté B = environ 2,0 ; impureté H = environ 2,3 ; impureté F = environ 4,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés D et C.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté C = 2,5 ; impureté D = 3,3 ; impureté E = 0,7 ; impureté G = 0,6 ;
– *impuretés B, C, D, E, F, G, H* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate de cimétidine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin en utilisant 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de cimétidine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de cimétidine.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de cimétidine dans un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 28,88 mg de $C_{10}H_{17}ClN_6S$.

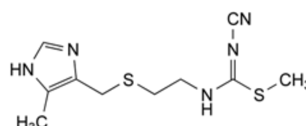
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

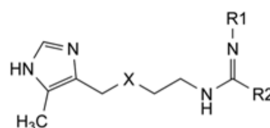
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, C, D, E, F, G, H.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, I, J.*



A. 3-cyano-1-[2-[[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]sulfanyl]éthyl]carbamimidothioate de méthyle,

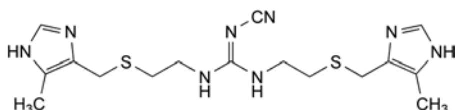


B. R1 = CN, R2 = O-CH_3, X = S : 3-cyano-1-[2-[[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]sulfanyl]éthyl]carbamimidate de méthyle,

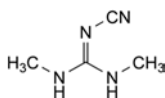
C. R1 = CO-NH_2, R2 = NH-CH_3, X = S : 1-[(méthylamino)-[[2-[[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]-sulfanyl]éthyl]amino]méthylidène]urée,

D. R1 = H, R2 = NH-CH_3, X = S : 1-méthyl-3-[2-[[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]sulfanyl]éthyl]guanidine,

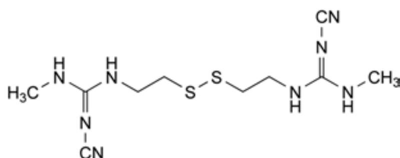
E. R1 = CN, R2 = NH-CH_3, X = SO : 2-cyano-1-méthyl-3-[2-[[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]sulfinyl]éthyl]guanidine,



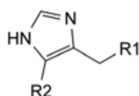
F. 2-cyano-1,3-bis[2-[[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]sulfanyl]éthyl]guanidine,



G. 2-cyano-1,3-diméthylguanidine,



H. 1,1'-(disulfanediyldiéthylène)bis(2-cyano-3-méthylguanidine),



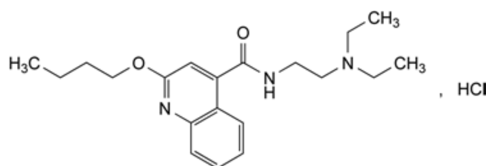
I. R1 = OH, R2 = C_2H_5 : (5-éthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthanol,

J. R1 = S-CH_2-CH_2-NH_2, R2 = CH_3 : 2-[[(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)méthyl]sulfanyl]éthanamine.

01/2008:1088

CINCHOCAÏNE (CHLORHYDRATE DE)

Cinchocaini hydrochloridum



$C_{20}H_{30}ClN_3O_2$ M_r 379,9
[61-12-1]

DÉFINITION

Le chlorhydrate de cinchocaïne contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorhydrate de 2-butoxy-*N*-[2-(diéthylamino)éthyl]quinoléine-4-carboxamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche à sensiblement blanche ou cristaux incolores, hygroscopiques, très solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'acétone, dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène. Le chlorhydrate de cinchocaïne s'agglomère très facilement.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Dissolvez 60,0 mg de chlorhydrate de cinchocaïne dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 100 mL avec le même acide. Prélevez 2 mL de solution et complétez à 100 mL avec de l'*acide chlorhydrique 1 M*. Examinée de 220 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente 2 maximums d'absorption respectivement à 246 nm et à 319 nm. Le rapport entre l'absorbance mesurée au maximum à 246 nm et l'absorbance mesurée à 319 nm est de 2,7 à 3,0.

B. Examinez le chlorhydrate de cinchocaïne par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate de cinchocaïne SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles à base de *chlorure de potassium R*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de cinchocaïne dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*ammoniaque diluée R2*. Il se forme un précipité blanc. Filtrez, lavez le précipité avec 5 fois 10 mL d'*eau R* et desséchez-le au dessiccateur. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 64 °C à 66 °C.

E. Le chlorhydrate de cinchocaïne donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de chlorhydrate de cinchocaïne dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 50 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Le pH de la solution est de 5,0 à 6,0.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié contenant un indicateur de fluorescence dont l'intensité est optimale à 254 nm.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g de chlorhydrate de cinchocaïne dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate de cinchocaïne SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 50 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 20 mg de *benzocaïne SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de solution et 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 20 mL avec du *méthanol R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 1 volume d'*ammoniaque R*, de 5 volumes de *méthanol R*, de 30 volumes d'*acétone R* et de 50 volumes de *toluène R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud pendant 15 min. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) et une seule d'entre elles peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) présente 2 taches nettement séparées.

Métaux lourds (*2.4.8*). 12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée sous vide à 60 °C sur 0,500 g de chlorhydrate de cinchocaïne, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 2,0 pour cent.

Monographies C

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de cinchocaïne, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

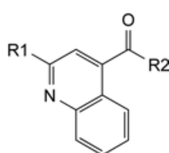
Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de cinchocaïne dans un mélange de 15,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 37,99 mg de $C_{20}H_{30}ClN_3O_2$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. R1 = Cl, R2 = NH-$[CH_2]_2$-$N(C_2H_5)_2$: 2-chloro-*N*-[2-(diéthylamino)éthyl]quinoléine-4-carboxamide,

B. R1 = R2 = OH : acide 2-hydroxyquinoléine-4-carboxylique,

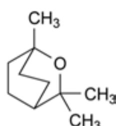
C. R1 = OH, R2 = NH-$[CH_2]_2$-$N(C_2H_5)_2$: *N*-[2-(diéthylamino)éthyl]-2-hydroxyquinoléine-4-carboxamide,

D. R1 = O-$[CH_2]_3$-CH_3, R2 = OH : acide 2-butoxyquinoléine-4-carboxylique.

01/2008:1973

CINÉOLE

Cineolum



$C_{10}H_{18}O$ — M_r 154,3
[470-82-6]

DÉFINITION

1,3,3-Triméthyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octane.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide incolore.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, miscible à l'alcool et au chlorure de méthylène.

Le cinéole se solidifie à environ 0,5 °C.

IDENTIFICATION

A. Indice de réfraction (voir Essai).

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Prélevez 1 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 25 mL avec de l'*alcool R*.

Solution témoin. Mélangez 80 mg de *cinéole SCR* avec de l'*alcool R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acétate d'éthyle R, toluène R* (10:90 *V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air froid.

Détection : pulvérisez de la *solution d'aldéhyde anisique R* et chauffez à 100-105 °C pendant 5 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. A 0,1 mL de cinéole, ajoutez 4 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration rouge orangé. Ajoutez 0,2 mL de *solution de formaldéhyde R*. La coloration vire au brun foncé.

ESSAI

Solution S. Prélevez 2,00 g de cinéole et complétez à 10,0 mL avec de l'*alcool R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé I*).

Impuretés chirales. L'angle de rotation optique (*2.2.7*) de la solution S est de − 0,10° à + 0,10°.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,456 à 1,460.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 1,0 g de *camphre R* dans de l'*heptane R* et complétez à 200 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 2,5 g de cinéole dans de l'*heptane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 2,5 g de cinéole dans de l'*heptane R*, ajoutez 5,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 25,0 mL avec de l'*heptane R*.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner (a), ajoutez 20,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec de l'*heptane R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 50 mg de *1,4-cinéole R* et 50 mg de cinéole dans de l'*heptane R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Vitesse linéaire : 45 cm/s.

Rapport de division : 1:70.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 10	50
	10 - 35	50 → 100
	35 - 45	100 → 200
	45 - 55	200
Chambre à injection		220
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 10 entre les pics dus à l'impureté A et au cinéole.

Limites :

– *total* : calculez le rapport (*R*) entre la surface du pic dû au cinéole et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) ; s'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b), d'autres pics que le pic principal et le pic dû à l'étalon interne, calculez le rapport entre la somme de la surface de ces pics et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à (*R*) (2 pour cent),

Monographies C

– *limite d'exclusion* : 0,025 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

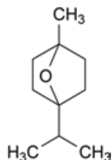
Résidu à l'évaporation : au maximum 0,1 pour cent.

A 2,0 g de cinéole, ajoutez 5 mL d'*eau R*. Evaporez à siccité au bain-marie et desséchez à 100-105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 2 mg.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

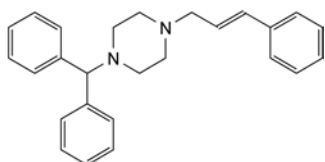


A. 1-méthyl-4-(1-méthyléthyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane (1,4-cinéole).

01/2008:0816
corrigé 6.0

CINNARIZINE

Cinnarizinum



$C_{26}H_{28}N_2$ M_r 368,5
[298-57-7]

DÉFINITION

(*E*)-1-(Diphénylméthyl)-4-(3-phénylprop-2-ényl)pipérazine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 118 °C à 122 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *cinnarizine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de cinnarizine dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *cinnarizine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *cinnarizine SCR* et 10 mg de *dichlorhydrate de flunarizine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *chlorure de sodium 1 M, méthanol R, acétone R* (20:30:50 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : dans une cuve non saturée, sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez, en chauffant dans un bain-marie à 80 °C, 0,2 g d'*acide citrique anhydre R* dans 10 mL d'*anhydride acétique R*. Maintenez la température du bain-marie à 80 °C pendant 10 min. Ajoutez environ 20 mg de cinnarizine. Il se développe une coloration pourpre.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,5 g de cinnarizine dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Mettez en suspension 0,5 g de cinnarizine dans 15 mL d'*eau R* et chauffez à ébullition pendant 2 min. Refroidissez et filtrez. Complétez le filtrat à 20 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. A 10 mL de cette solution, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* et 0,25 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ; la solution est rose. A 10 mL de solution, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,25 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ; la solution est rouge.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de cinnarizine dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 12,5 mg de *cinnarizine SCR* et 15,0 mg de *dichlorhydrate de flunarizine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,0 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*acétate d'ammonium R* à 10 g/L,

– *phase mobile B* : solution d'*acide acétique glacial R* à 0,2 pour cent *V/V* dans de l'*acétonitrile R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	75 → 10	25 → 90
20 - 25	10	90

Si nécessaire, ajustez la concentration en acide acétique glacial dans la phase mobile B pour obtenir une ligne de base horizontale dans le chromatogramme.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile à la composition initiale pendant au moins 30 min.

Injection : 10 µL ; injectez du *méthanol R* comme blanc.

Temps de rétention : cinnarizine = environ 11 min ; flunarizine = environ 11,5 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la cinnarizine et à la flunarizine ; si nécessaire, ajustez la programmation de la durée du gradient d'élution.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû au blanc.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de cinnarizine dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*acétone R*. Ajoutez de l'*acide chlorhydrique dilué R* jusqu'à dissolution complète. Complétez à 20 mL avec un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*acétone R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec 10 mL d'une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*acétone R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 4 h sur 1,000 g de cinnarizine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de cinnarizine.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de cinnarizine dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

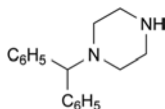
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 18,43 mg de $C_{26}H_{28}N_2$.

CONSERVATION

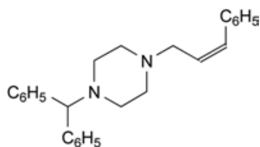
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

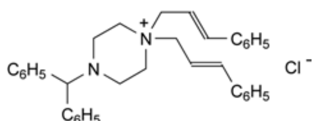
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



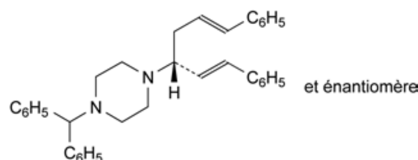
A. 1-(diphénylméthyl)pipérazine,



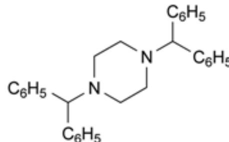
B. (*Z*)-1-(diphénylméthyl)-4-(3-phénylprop-2-ényl)pipérazine,



C. chlorure de 4-(diphénylméthyl)-1,1-bis[(*E*)-3-phénylprop-2-ényl]pipérazinium,



D. 1-(diphénylméthyl)-4-[(1*RS*,3*E*)-4-phényl-1-[(*E*)-2-phényléthényl]but-3-ényl]pipérazine,

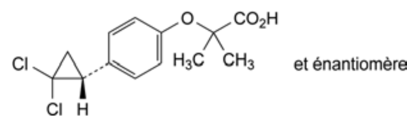


E. 1,4-bis(diphénylméthyl)pipérazine.

01/2008:2013

CIPROFIBRATE

Ciprofibratum



$C_{13}H_{14}Cl_2O_3$ M_r 289,2
[52214-84-3]

DÉFINITION

Acide 2-[4-[(1*RS*)-2,2-dichlorocyclopropyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou légèrement jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre, soluble dans le toluène.

F : environ 115 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *ciprofibrate SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de ciprofibrate dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,125 g de ciprofibrate dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*, puis complétez à 50 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *ciprofibrate pour conformité du système SCR* dans 2,0 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 1,36 g/L ajustée à pH 2,2 avec de l'*acide phosphorique R*,

– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	75 → 30	25 → 70
30 - 40	30	70
40 - 42	30 → 75	70 → 25

Débit : 1,5 mL/min.
Détection : spectrophotomètre à 230 nm.
Injection : 10 μL.
Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *ciprofibrate pour conformité du système SCR* pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et E.
Rétention relative par rapport au ciprofibrate (temps de rétention = environ 18 min) : impureté A = environ 0,7 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté C = environ 0,95 ; impureté D = environ 1,3 ; impureté E = environ 1,5.
Conformité du système : solution témoin (b) :
– *résolution* : séparation jusqu'à la ligne de base entre les pics dus à l'impureté C et au ciprofibrate.

Limites :
– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 2,3,
– *impuretés A, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impureté B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté E* : au maximum 8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,8 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total des autres impuretés* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 350 ppm.

A 0,190 g de ciprofibrate, ajoutez 20 mL d'*eau R* puis traitez dans un bain à ultrasons pendant 8 min. Filtrez. 15 mL du filtrat satisfont à l'essai.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g de ciprofibrate.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de ciprofibrate.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de ciprofibrate dans un mélange de 20 mL d'*eau R* et de 40 mL d'*éthanol anhydre R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

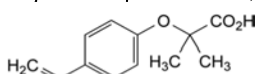
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 28,92 mg de $C_{13}H_{14}Cl_2O_3$.

CONSERVATION

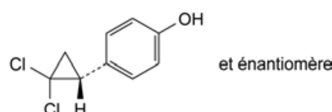
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

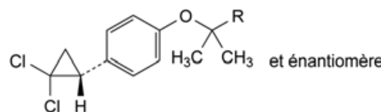
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



A. acide 2-(4-éthénylphénoxy)-2-méthylpropanoïque,



B. 4-[(1*RS*)-2,2-dichlorocyclopropyl]phénol,



C. R = CH_2OH : 2-[4-[(1*RS*)-2,2-dichlorocyclopropyl]phénoxy]-2-méthylpropan-1-ol,

D. R = $CO\text{-}OCH_3$: 2-[4-[(1*RS*)-2,2-dichlorocyclopropyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate de méthyle,

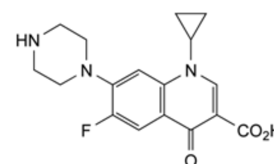
E. R = $CO\text{-}OC_2H_5$: 2-[4-[(1*RS*)-2,2-dichlorocyclopropyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle.

Monographies C

01/2008:1089

CIPROFLOXACINE

Ciprofloxacinum



$C_{17}H_{18}FN_3O_3$ M_r 331,4
[85721-33-1]

DÉFINITION

Acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(pipérazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, sensiblement blanche à jaune pâle, légèrement hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *ciprofloxacine SCR.*

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,25 g de ciprofloxacine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de ciprofloxacine dans de l'*ammoniaque diluée R1* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*impureté A de ciprofloxacine SCR* dans un mélange de 0,1 mL d'*ammoniaque diluée R1* et de 90 mL d'*eau R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 2 mL de solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Dépôt : 5 μL.

Déposez au fond d'une cuve à chromatographie un vase à précipiter contenant 50 mL d'*ammoniaque concentrée R*. Fermez la cuve et exposez la plaque aux vapeurs d'ammoniac pendant 15 min. Retirez la plaque, transférez-la dans une 2de cuve à chromatographie et procédez au développement.

Phase mobile : *acétonitrile R, ammoniaque concentrée R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (10:20:40:40 *V/V/V/V*).

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Limite :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,2 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. A 25,0 mg de ciprofloxacine, ajoutez 0,2 mL d'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile, puis traitez aux ultrasons jusqu'à obtention d'une solution limpide.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de ciprofloxacine pour identification des pics SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm ;
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm) ;
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 13 volumes d'*acétonitrile R* et 87 volumes d'une solution d'*acide phosphorique R* à 2,45 g/L préalablement ajustée à pH 3,0 avec de la *triéthylamine R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 278 nm.

Injection : 50 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la ciprofloxacine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *chlorhydrate de ciprofloxacine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C, D et E.

Rétention relative par rapport à la ciprofloxaline (temps de rétention = environ 9 min) : impureté E = environ 0,4 ; impureté F = environ 0,5 ; impureté B = environ 0,6 ; impureté C = environ 0,7 ; impureté D = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,3 entre les pics dus à l'impureté B et à l'impureté C.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,7 ; impureté C = 0,6 ; impureté D = 1,4 ; impureté E = 6,7 ;
– *impuretés B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 0,5 g de ciprofloxacine dans de l'*acide acétique dilué R* et complétez à 30 mL avec le même solvant. Ajoutez 2 mL d'*eau R* au lieu de 2 mL de *solution tampon pH 3,5 R*. Le filtrat satisfait à l'essai E. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sous vide à 120 °C sur 1,000 g de ciprofloxacine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de ciprofloxacine dans un creuset de platine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de ciprofloxacine dans 80 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 33,14 mg de $C_{17}H_{18}FN_3O_3$.

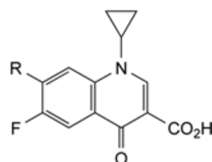
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

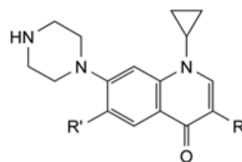
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: F.*



A. R = Cl : acide 7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique (acide fluoroquinolonique),

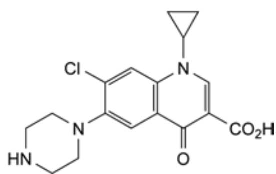
C. R = NH-$[CH_2]_2$-NH_2 : acide 7-[(2-aminoéthyl)amino]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique (dérivé de l'éthylènediamine),



B. R = CO_2H, R′ = H : acide 1-cyclopropyl-4-oxo-7-(pipérazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique (dérivé défluoré),

E. R = H, R′ = F : 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(pipérazin-1-yl)quinoléin-4(1*H*)-one (dérivé décarboxylé),

F. R = CO_2H, R′ = OH : acide 1-cyclopropyl-6-hydroxy-4-oxo-7-(pipérazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,

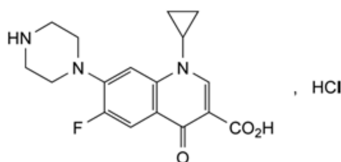


D. acide 7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-6-(pipérazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique.

01/2008:0888

CIPROFLOXACINE (CHLORHYDRATE DE)

Ciprofloxacini hydrochloridum



$C_{17}H_{19}ClFN_3O_3$ M_r 367,8
[86393-32-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(pipérazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune pâle, légèrement hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, très peu soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'acétate d'éthyle et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *chlorhydrate de ciprofloxacine SCR.*

B. 0,1 g de chlorhydrate de ciprofloxacine donne la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de ciprofloxacine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R.*

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 4,5 pour la solution S.

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de ciprofloxacine dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*impureté A de ciprofloxacine SCR* dans un mélange de 0,1 mL d'*ammoniaque diluée R1* et de 90 mL d'*eau R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R.* Prélevez 2 mL de solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R.*

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Dépôt : 5 µL.

Déposez au fond d'une cuve à chromatographie un vase à précipiter contenant 50 mL d'*ammoniaque concentrée R.* Fermez la cuve et exposez la plaque aux vapeurs d'ammoniac pendant 15 min. Retirez la plaque et transférez-la dans une 2de cuve à chromatographie, et procédez au développement.

Phase mobile : *acétonitrile R, ammoniaque concentrée R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (10:20:40:40 *V/V/V/V*).

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Limite :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,2 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate de ciprofloxacine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *chlorhydrate de ciprofloxacine SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de ciprofloxacine pour identification des pics SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm ;
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm) ;
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 13 volumes d'*acétonitrile R* et 87 volumes d'une solution d'*acide phosphorique R* à 2,45 g/L, préalablement ajustée à pH 3,0 avec de la *triéthylamine R.*

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 278 nm.

Injection : 50 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la ciprofloxacine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *chlorhydrate de ciprofloxacine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C, D et E.

Rétention relative par rapport à la ciprofloxacine (temps de rétention = environ 9 min) : impureté E = environ 0,4 ; impureté F = environ 0,5 ; impureté B = environ 0,6 ; impureté C = environ 0,7 ; impureté D = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,3 entre les pics dus à l'impureté B et à l'impureté C.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,7 ; impureté C = 0,6 ; impureté D = 1,4 ; impureté E = 6,7 ;
– *impuretés B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent) ;

– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 0,25 g de chlorhydrate de ciprofloxacine dans de l'*eau R* et complétez à 30 mL avec le même solvant. Procédez à la préfiltration. Le filtrat satisfait à l'essai E. Préparez la solution témoin avec 5 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 6,7 pour cent, déterminé sur 0,200 g de chlorhydrate de ciprofloxacine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de ciprofloxacine dans un creuset de platine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : 10 µL de solution à examiner et de solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{17}H_{19}ClFN_3O_3$.

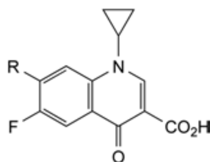
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

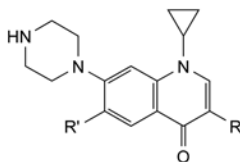
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: F.*



A. R = Cl : acide 7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique (acide fluoroquinolonique),

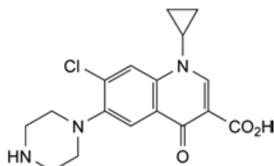
C. R = NH-$[CH_2]_2$-NH_2 : acide 7-[(2-aminoéthyl)amino]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique (dérivé de l'éthylènediamine),



B. R = CO_2H, R' = H : acide 1-cyclopropyl-4-oxo-7-(pipérazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique (dérivé défluoré),

E. R = H, R′ = F : 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-(pipérazin-1-yl)quinoléin-4(1*H*)-one (dérivé décarboxylé),

F. R = CO_2H, R′ = OH : acide 1-cyclopropyl-6-hydroxy-4-oxo-7-(pipérazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,



D. acide 7-chloro-1-cyclopropyl-4-oxo-6-(pipérazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique.

01/2008:0069

CIRE D'ABEILLE BLANCHE

Cera alba

DÉFINITION

Cire obtenue par blanchiment de cire d'abeille jaune.

CARACTÈRES

Aspect : morceaux ou plaques blanches ou blanc-jaunâtre, translucides en sections minces, à cassure à grains fins, mate et non cristalline. Chauffés dans la main, ils deviennent mous et malléables.

La cire d'abeille blanche présente une odeur semblable à celle de la cire d'abeille jaune mais plus légère et jamais rance. Elle est insipide et ne colle pas aux dents.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, partiellement soluble dans l'éthanol à 90 pour cent *V/V* chaud et complètement soluble dans les huiles grasses et les huiles essentielles.

Densité : environ 0,960.

ESSAI

Point de goutte (*2.2.17*) : 61 °C à 66 °C.

Faites fondre de la cire d'abeille blanche en la chauffant au bain-marie, puis versez-la sur une plaque de verre. Laissez refroidir jusqu'à consistance pâteuse. Remplissez la cupule métallique en enfonçant l'extrémité la plus large dans la cire. Répétez cette opération jusqu'à ce que la substance sorte par l'extrémité la plus étroite de la cupule. Enlevez à la spatule l'excès de matière et insérez immédiatement le thermomètre. Enlevez de nouveau l'excès de cire. Laissez reposer à température ambiante pendant au moins 12 h avant de déterminer le point de goutte.

Indice d'acide : 17,0 à 24,0.

Dans une fiole conique de 250 mL munie d'un réfrigérant à reflux, introduisez 2,00 g (*m* g) de cire d'abeille blanche, puis ajoutez 40 mL de *xylène R* et quelques billes de verre. Chauffez jusqu'à dissolution. Ajoutez 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. Titrez la solution encore chaude par l'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* jusqu'à virage au rouge persistant pendant au moins 10 s (n_1 mL). Effectuez un essai à blanc (n_2 mL).

$$\text{Indice d'acide} = \frac{28,05\,(n_1 - n_2)}{m}$$

Indice d'ester (*2.5.2*) : 70 à 80.

Indice de saponification : 87 à 104.

Dans une fiole conique de 250 mL munie d'un réfrigérant à reflux, introduisez 2,00 g (*m* g) de cire d'abeille blanche, puis ajoutez 30 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et de *xylène R* et quelques billes de verre. Chauffez jusqu'à dissolution. Ajoutez 25,0 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* et chauffez à reflux pendant 3 h. Titrez immédiatement la solution encore chaude par l'*acide chlorhydrique 0,5 M* en présence de 1 mL de *solution de phénolphtaléine R1* (n_1 mL). Chauffez la solution à ébullition à plusieurs reprises pendant le titrage. Effectuez un essai à blanc (n_2 mL).

$$\text{Indice de saponification} = \frac{28,05\,(n_2 - n_1)}{m}$$

Cérésine, paraffines et certaines cires étrangères. Dans un ballon de 100 mL à fond rond, introduisez 3,0 g de cire d'abeille blanche, puis ajoutez 30 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 40 g/L dans l'*alcool exempt d'aldéhyde R*. Faites bouillir doucement à reflux pendant 2 h. Enlevez le réfrigérant et introduisez immédiatement un thermomètre. Placez le ballon dans un bain-marie à 80 °C et laissez refroidir sans cesser

d'agiter. Il ne se forme pas de précipitation avant 65 °C, bien que la solution puisse être légèrement opalescente. A partir de 65 °C, la solution peut devenir trouble et une précipitation peut se former. La solution est trouble à 59 °C.

Glycérol et autres polyols : au maximum 0,5 pour cent *m/m*, calculé en glycérol.

Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, introduisez 0,20 g de cire d'abeille blanche, puis ajoutez 10 mL de *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min. Ajoutez 50 mL d'*acide sulfurique dilué R* et refroidissez. Filtrez et lavez le ballon et le filtre avec de l'*acide sulfurique dilué R*. Réunissez le filtrat et les liquides de lavage, puis complétez à 100,0 mL avec de l'*acide sulfurique dilué R*. Dans un tube à essai, placez 1,0 mL de cette solution et ajoutez 0,5 mL d'une solution de *periodate de sodium R* à 10,7 g/L. Mélangez et laissez reposer pendant 5 min. Ajoutez 1,0 mL de *solution de fuchsine décolorée R* et mélangez. Si un précipité s'est formé, il disparaît. Placez le tube dans un vase à précipiter contenant de l'eau à 40 °C. Au cours du refroidissement, observez la solution pendant 10-15 min. S'il se développe une coloration bleu-violet dans la solution, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions en utilisant 1,0 mL d'une solution de *glycérol R* à 10 mg/L dans l'*acide sulfurique dilué R*.

01/2008:0070

CIRE D'ABEILLE JAUNE

Cera flava

DÉFINITION

Cire obtenue par fusion, à l'aide d'eau chaude, des parois des alvéoles construites par l'abeille domestique *Apis mellifera* L. et élimination des matières étrangères.

CARACTÈRES

Aspect : morceaux ou plaques jaunes à brun clair, à cassure à grains fins, mate et non cristalline. Chauffés dans la main, ils deviennent mous et malléables.

La cire d'abeille jaune présente l'odeur faible et caractéristique du miel. Elle est insipide et ne colle pas aux dents.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, partiellement soluble dans l'éthanol à 90 pour cent *V/V* chaud et complètement soluble dans les huiles grasses et dans les huiles essentielles.

Densité : environ 0,960.

ESSAI

Point de goutte (*2.2.17*) : 61 °C à 66 °C.

Faites fondre de la cire d'abeille jaune en la chauffant au bain-marie, puis versez-la sur une plaque de verre. Laissez refroidir jusqu'à consistance pâteuse. Remplissez la cupule métallique en enfonçant la plus large extrémité dans la cire. Répétez cette opération jusqu'à ce que la substance sorte par l'extrémité la plus étroite de la cupule. Enlevez à la spatule l'excès de matière et insérez immédiatement le thermomètre. Enlevez de nouveau l'excès de cire. Laissez reposer à température ambiante pendant au moins 12 h avant de déterminer le point de goutte.

Indice d'acide : 17,0 à 22,0.

Dans une fiole conique de 250 mL munie d'un réfrigérant à reflux, introduisez 2,00 g (*m* g) de cire d'abeille jaune, puis ajoutez 40 mL de *xylène R* et quelques billes de verre. Chauffez jusqu'à dissolution. Ajoutez 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. Titrez la solution encore chaude par l'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* jusqu'à virage au rouge persistant pendant au moins 10 s (n_1 mL). Effectuez un essai à blanc (n_2 mL).

$$\text{Indice d'acide} = \frac{28,05\,(n_1 - n_2)}{m}$$

Indice d'ester (*2.5.2*) : 70 à 80.

Indice de saponification : 87 à 102.

Dans une fiole conique de 250 mL munie d'un réfrigérant à reflux, introduisez 2,00 g (*m* g) de cire d'abeille jaune, puis ajoutez 30 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et de *xylène R* et quelques billes de verre. Chauffez jusqu'à dissolution. Ajoutez 25,0 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* et chauffez à reflux pendant 3 h. Titrez immédiatement la solution encore chaude par l'*acide chlorhydrique 0,5 M* en présence de 1 mL de *solution de phénolphtaléine R1* (n_1 mL). Chauffez la solution à ébullition à plusieurs reprises pendant le titrage. Effectuez un essai à blanc (n_2 mL).

$$\text{Indice de saponification} = \frac{28,05\,(n_2 - n_1)}{m}$$

Cérésine, paraffines et certaines cires étrangères. Dans un ballon de 100 mL à fond rond, introduisez 3,0 g de cire d'abeille jaune, puis ajoutez 30 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 40 g/L dans l'*alcool exempt d'aldéhyde R*. Faites bouillir doucement à reflux pendant 2 h. Enlevez le réfrigérant et introduisez immédiatement un thermomètre. Placez le ballon dans un bain-marie à 80 °C et laissez refroidir sans cesser d'agiter. Il ne se forme pas de précipitation avant 65 °C, bien que la solution puisse être légèrement opalescente. A partir de 65 °C, la solution peut devenir trouble et une précipitation peut se former. La solution est trouble à 59 °C.

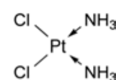
Glycérol et autres polyols : au maximum 0,5 pour cent *m/m*, calculé en glycérol.

Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, introduisez 0,20 g de cire d'abeille jaune, puis ajoutez 10 mL de *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min. Ajoutez 50 mL d'*acide sulfurique dilué R* et refroidissez. Filtrez et lavez le ballon et le filtre avec de l'*acide sulfurique dilué R*. Réunissez le filtrat et les liquides de lavage, puis complétez à 100,0 mL avec de l'*acide sulfurique dilué R*. Dans un tube à essai, placez 1,0 mL de cette solution et ajoutez 0,5 mL d'une solution de *periodate de sodium R* à 10,7 g/L. Mélangez et laissez reposer pendant 5 min. Ajoutez 1,0 mL de *solution de fuchsine décolorée R* et mélangez. Si un précipité s'est formé, il disparaît. Placez le tube dans un vase à précipiter contenant de l'eau à 40 °C. Au cours du refroidissement, observez la solution pendant 10-15 min. S'il se développe une coloration bleu-violet dans la solution, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions en utilisant 1,0 mL d'une solution de *glycérol R* à 10 mg/L dans l'*acide sulfurique dilué R*.

01/2009:0599
corrigé 7.0

CISPLATINE

Cisplatinum



$PtCl_2(NH_3)_2$ — M_r 300,0
[15663-27-1]

DÉFINITION

cis-Diamminedichloroplatine(II).

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaune, ou cristaux jaunes ou jaune-orangé.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le diméthylformamide, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Effectuez l'identification B, les essais (sauf celui de l'argent) et le dosage à l'abri de la lumière.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *cisplatine SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
   Solution à examiner. Prélevez 1 mL de solution S2 (voir Essai) et complétez à 10 mL avec du *diméthylformamide R*.
   Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *cisplatine SCR* dans 5 mL de *diméthylformamide R*.
   Plaque : plaque recouverte de *cellulose pour chromatographie R1*.
   Prétraitement : activez la plaque en chauffant à 150 °C pendant 1 h.
   Phase mobile : *acétone R, diméthylformamide R* (10:90 *V/V*).
   Dépôt : 2 µL.
   Développement : sur les 2/3 de la plaque.
   Séchage : à l'air.
   Détection : pulvérisez une solution de *chlorure stanneux R* à 50 g/L dans un mélange à volumes égaux d'*acide chlorhydrique dilué R* et d'*eau R*. Examinez après 1 h.
   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dans une capsule de verre, ajoutez 50 mg de cisplatine à 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Evaporez à siccité. Reprenez le résidu par un mélange de 0,5 mL d'*acide nitrique R* et de 1,5 mL d'*acide chlorhydrique R*. Evaporez à siccité. Le résidu est orange. Dissolvez le résidu dans 0,5 mL d'*eau R* et ajoutez 0,5 mL de *solution de chlorure d'ammonium R*. Il se forme un précipité cristallin jaune.

ESSAI

Solution S1. Dissolvez 25 mg de cisplatine dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Solution S2. Dissolvez 0,20 g de cisplatine dans du *diméthylformamide R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution S1. La solution S1 est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Aspect de la solution S2. La solution S2 est limpide (*2.2.1*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,0 pour la solution S1, mesuré immédiatement après la préparation de la solution.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière. Ne chauffez ni ne traitez aux ultrasons aucune solution contenant du platine. Utilisez toutes les solutions dans les 4 h.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de cisplatine dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9,0 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *cisplatine SCR* dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9,0 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de cisplatine SCR* dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9,0 g/L et complétez à 50,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,6 mg d'*impureté B de cisplatine SCR* dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9,0 g/L et complétez à 100,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (d). Mélangez 0,05 mL de solution à examiner avec 5,0 mL de solution témoin (b) et 5,0 mL de solution témoin (c) puis complétez à 25,0 mL avec une solution de *chlorure de sodium R* à 9,0 g/L.

Solution témoin (e). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (d) et complétez à 20,0 mL avec une solution de *chlorure de sodium R* à 9,0 g/L.

Solution à blanc : solution de *chlorure de sodium R* à 9,0 g/L.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie désactivé pour les bases R* (4 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : dissolvez 1,08 g d'*octanesulfonate de sodium R*, 1,70 g d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* et 2,72 g de *phosphate monopotassique R* dans de l'*eau pour chromatographie R* et complétez à 950 mL avec le même solvant. Ajustez à pH 5,9 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner, des solutions témoins (d) et (e) et de solution à blanc.

Enregistrement : 7 fois le temps de rétention du cisplatine.

Le pic de déplacement est le dernier pic de la série des pics d'injection dans le chromatogramme obtenu avec le blanc.

Identification du complexe aqua du cisplatine : utilisez le chromatogramme fourni avec le *cisplatine SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû au complexe aqua du cisplatine.

Rétention relative par rapport au cisplatine (temps de rétention = environ 3,8 min) : pic de déplacement = environ 0,5 ; impureté A = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,7 ; complexe aqua du cisplatine = 1,2.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus aux impuretés A et B ; le pic de déplacement et le pic dû à l'impureté A sont nettement séparés.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (2,0 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (1,0 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic dû au cisplatine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A et B* : au maximum 2,5 fois la surface du pic dû au cisplatine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic dû au cisplatine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû au complexe aqua du cisplatine.

Argent : au maximum 250 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de cisplatine dans 15 mL d'*acide nitrique R*, en chauffant à 80 °C. Refroidissez et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. A des volumes appropriés (10 mL à 30 mL) de *solution à 5 ppm d'argent (Ag) R*, ajoutez 50 mL d'*acide nitrique R*, puis complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse en argent en utilisant de préférence une largeur de fente spectrale de 0,5 nm.

Longueur d'onde : 328 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène pauvre en combustible.

Effectuez une détermination à blanc.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : 10 μL de solution à examiner et de solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $PtCl_2(NH_3)_2$ à partir de la somme de la surface des pics dus au cisplatine et au complexe aqua du cisplatine et en tenant compte de la teneur déclarée du *cisplatine SCR*.

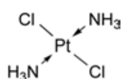
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

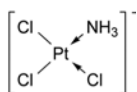
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.

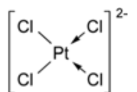
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: C.*



A. *trans*-diamminedichloroplatine(II) (transplatine),



B. amminetrichloroplatinate(−),

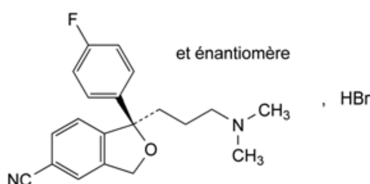


C. tétrachloroplatinate(2−).

01/2009:2288
corrigé 6.4

CITALOPRAM (BROMHYDRATE DE)

Citaloprami hydrobromidum



$C_{20}H_{22}BrFN_2O$ M_r 405,3

[59729-32-7]

DÉFINITION

Bromhydrate de (1*RS*)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofurane-5-carbonitrile.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Angle de rotation optique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *bromhydrate de citalopram SCR.*

C. Le bromhydrate de citalopram donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : − 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 1,0 g de bromhydrate de citalopram dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de bromhydrate de citalopram dans la phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A (solution A). Prélevez 1,0 mL de solution A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *citalopram pour conformité du système SCR* (impuretés B, D, F et G) dans 1,0 mL de solution A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (4 μm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 1,58 g de *formiate d'ammonium R* dans 500 mL d'un mélange de 4 volumes d'*acétonitrile R,* 32 volumes de *méthanol R* et 64 volumes d'*eau R,*
– *phase mobile B* : dissolvez 1,58 g de *formiate d'ammonium R* dans 500 mL d'un mélange de 32 volumes d'*eau R* et 68 volumes d'*acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	100	0
2 - 25	100 → 40	0 → 60
25 - 30	40	60

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm et à 254 nm.

Injection : 40 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *citalopram pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés B, D, F et G.

Rétention relative par rapport au citalopram (temps de rétention = environ 19 min) : impureté G = environ 0,5 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté D = environ 0,9 ; impureté F = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté D et au citalopram à 230 nm.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté F = 1,4 ; impureté G = 0,6 ;
– *impureté D à 230 nm* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;

– *impuretés B, F à 230 nm* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
– *impureté G à 254 nm* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées à 230 nm et 254 nm* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *somme des impuretés à 230 nm* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion à 230 nm* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 0,5 g de bromhydrate de citalopram dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* puis complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 0,5 ppm de plomb obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Filtrez les solutions sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de bromhydrate de citalopram.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bromhydrate de citalopram dans un creuset de platine.

DOSAGE

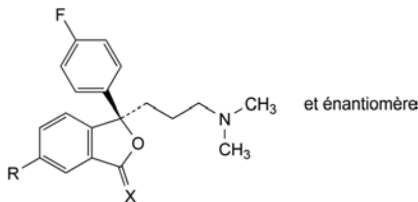
Dissolvez 0,300 g de bromhydrate de citalopram dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 40,53 mg de $C_{20}H_{22}BrFN_2O$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *B, D, F, G.*

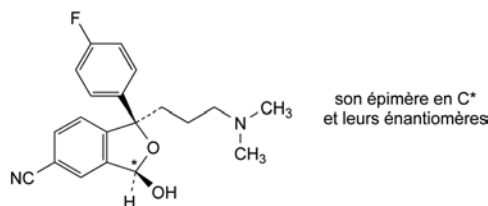
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, C, E.*



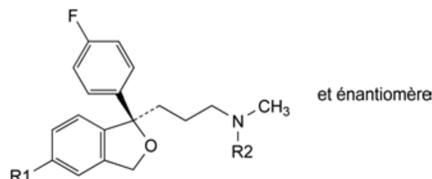
A. R = CO-NH_2, X = H_2 : (1*RS*)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofurane-5-carboxamide,

C. R = CN, X = O : (3*RS*)-6-cyano-3-[3-(diméthylamino)propyl]-3-(4-fluorophényl)isobenzofuran-1(3*H*)-one,

E. R = Cl, X = H_2 : 3-[(1*RS*)-5-chloro-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl]-*N*,*N*-diméthylpropan-1-amine,



B. 1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(4-fluorophényl)-3-hydroxy-1,3-dihydroisobenzofurane-5-carbonitrile,



D. R1 = CN, R2 = H : (1*RS*)-1-(4-fluorophényl)-1-[3-(méthylamino)propyl]-1,3-dihydroisobenzofurane-5-carbonitrile,

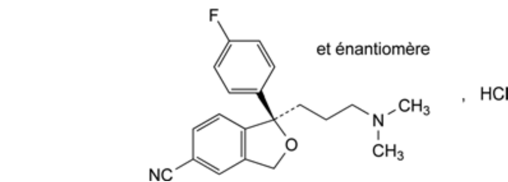
F. R1 = Br, R2 = CH_3 : 3-[(1*RS*)-5-bromo-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl]-*N*,*N*-diméthylpropan-1-amine,

G. R1 = CO-$[CH_2]_3$-$N(CH_3)_2$, R2 = CH_3 : 4-(diméthylamino)-1-[(1*RS*)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl]butan-1-one.

01/2009:2203
corrigé 6.4

CITALOPRAM (CHLORHYDRATE DE)

Citaloprami hydrochloridum



$C_{20}H_{22}ClFN_2O$ M_r 360,9
[85118-27-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (1*RS*)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofurane-5-carbonitrile.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Angle de rotation optique (voir Essai).
B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de citalopram SCR.*
C. Le chlorhydrate de citalopram donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de citalopram dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S, examinée immédiatement après sa préparation, est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de citalopram dans la phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A (solution A). Prélevez 1,0 mL de solution A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *citalopram pour conformité du système SCR* (impuretés B et D) dans 1,0 mL de solution A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (4 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 1,58 g de *formiate d'ammonium R* dans 500 mL d'un mélange de 4 volumes d'*acétonitrile R*, 32 volumes de *méthanol R* et 64 volumes d'*eau R*,
– *phase mobile B* : dissolvez 1,58 g de *formiate d'ammonium R* dans 500 mL d'un mélange de 32 volumes d'*eau R* et 68 volumes d'*acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	100	0
2 - 25	100 → 40	0 → 60
25 - 30	40	60

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 40 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *citalopram pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés B et D.

Rétention relative par rapport au citalopram (temps de rétention = environ 19 min) : impureté B = environ 0,7 ; impureté D = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté D et au citalopram.

Limites :

– *impureté B* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de citalopram dans 20 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de chlorhydrate de citalopram.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de citalopram dans un creuset de platine.

DOSAGE

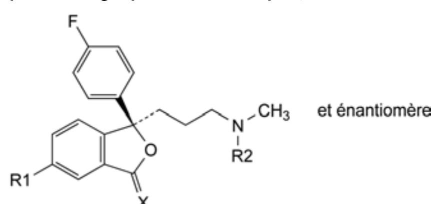
Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de citalopram dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 36,09 mg de $C_{20}H_{22}ClFN_2O$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, C, D, E, F.*



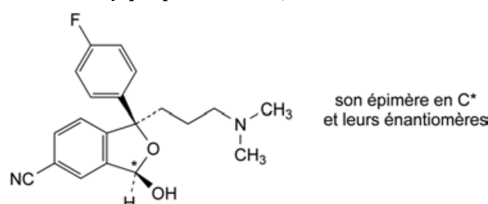
A. R1 = CO-NH$_2$, R2 = CH$_3$, X = H$_2$: (1*RS*)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofurane-5-carboxamide,

C. R1 = CN, R2 = CH$_3$, X = O : (3*RS*)-6-cyano-3-[3-(diméthylamino)propyl]-3-(4-fluorophényl)isobenzofuran-1(3*H*)-one,

D. R1 = CN, R2 = H, X = H$_2$: (1*RS*)-1-(4-fluorophényl)-1-[3-(méthylamino)propyl]-1,3-dihydroisobenzofurane-5-carbonitrile,

E. R1 = Cl, R2 = CH$_3$, X = H$_2$: 3-[(1*RS*)-5-chloro-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl]-*N*,*N*-diméthylpropan-1-amine,

F. R1 = Br, R2 = CH$_3$, X = H$_2$: 3-[(1*RS*)-5-bromo-1-(4-fluorophényl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl]-*N*,*N*-diméthylpropan-1-amine,

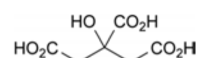


B. 1-[3-(diméthylamino)propyl]-1-(4-fluorophényl)-3-hydroxy-1,3-dihydroisobenzofurane-5-carbonitrile.

01/2008:0455
corrigé 6.0

CITRIQUE (ACIDE) ANHYDRE

Acidum citricum anhydricum



$C_6H_8O_7$ M_r 192,1

[77-92-9]

DÉFINITION

Acide 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylique.

Monographies C

Teneur : 99,5 pour cent à 100,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, cristaux incolores ou granulés.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 153 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Dissolvez 1 g d'acide citrique anhydre dans 10 mL d'*eau R*. La solution est fortement acide (*2.2.4*).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : desséchez la substance à examiner et la substance de référence à 100-105 °C pendant 2 h.

Comparaison : *acide citrique anhydre SCR*.

C. Ajoutez environ 5 mg d'acide citrique anhydre à un mélange de 1 mL d'*anhydride acétique R* et 3 mL de *pyridine R*. Il se développe une coloration rouge.

D. Dissolvez 0,5 g d'acide citrique anhydre dans 5 mL d'*eau R*. Neutralisez la solution à l'aide d'*hydroxyde de sodium 1 M* (environ 7 mL), ajoutez 10 mL de *solution de chlorure de calcium R* et chauffez à ébullition. Il se forme un précipité blanc.

E. Eau (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7, JB_7 ou JV_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g d'acide citrique anhydre dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances facilement carbonisables. Placez 1,0 g d'acide citrique anhydre dans un tube à essai propre, ajoutez 10 mL d'*acide sulfurique R* et chauffez immédiatement le mélange au bain-marie à 90 ± 1 °C pendant 60 min. Immédiatement après, refroidissez rapidement. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un mélange de 1 mL de solution primaire rouge et 9 mL de solution primaire jaune (*2.2.2, Procédé I*).

Acide oxalique : au maximum 360 ppm, calculé en acide oxalique anhydre.

Dissolvez 0,80 g d'acide citrique anhydre dans 4 mL d'*eau R*. Ajoutez 3 mL d'*acide chlorhydrique R* et 1 g de *zinc R* en grenailles, puis chauffez à ébullition pendant 1 min et laissez reposer pendant 2 min. Tranférez le surnageant dans un tube à essai contenant 0,25 mL d'une solution de *chlorhydrate de phénylhydrazine R* à 10 g/L, décantez le liquide et chauffez à ébullition. Refroidissez rapidement, transvasez dans une éprouvette graduée et ajoutez un volume égal d'*acide chlorhydrique R* et 0,25 mL d'une solution de *ferricyanure de potassium R* à 50 g/L. Agitez et laissez reposer pendant 30 min. La solution n'est pas plus fortement colorée en rose qu'une solution témoin préparée simultanément dans les mêmes conditions avec 4 mL d'une solution d'*acide oxalique R* à 0,1 g/L.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 150 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'acide citrique anhydre dans de l'*eau distillée R* et complétez à 30 mL avec le même solvant.

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 0,2 ppm, si l'acide citrique anhydre est destiné à la préparation de solutions pour dialyse.

Solution prescrite. Dissolvez 20 g d'acide citrique anhydre dans 100 mL d'*eau R* et ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R*.

Solution témoin. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 5,0 g d'acide citrique anhydre dans 39 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* en ajoutant la substance par petites quantités et complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 2,000 g d'acide citrique anhydre.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide citrique anhydre.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,5 UI/mg, si l'acide citrique anhydre est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Dissolvez 0,550 g d'acide citrique anhydre dans 50 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* en présence de 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 64,03 mg de $C_6H_8O_7$.

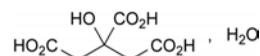
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour dialyse.

01/2008:0456
corrigé 6.0

CITRIQUE (ACIDE) MONOHYDRATÉ

Acidum citricum monohydricum



$C_6H_8O_7,H_2O$ — M_r 210,1

[5949-29-1]

DÉFINITION

Acide 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylique monohydraté.

Teneur : 99,5 pour cent à 100,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, cristaux incolores ou granulés, efflorescents.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Dissolvez 1 g d'acide citrique monohydraté dans 10 mL d'*eau R*. La solution est fortement acide (*2.2.4*).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : desséchez la substance à examiner et la substance de référence à 100-105 °C pendant 2 h.

Comparaison : *acide citrique monohydraté SCR*.

C. Ajoutez environ 5 mg d'acide citrique monohydraté à un mélange de 1 mL d'*anhydride acétique R* et 3 mL de *pyridine R*. Il se développe une coloration rouge.

D. Dissolvez 0,5 g d'acide citrique monohydraté dans 5 mL d'*eau R*. Neutralisez la solution à l'aide d'*hydroxyde de sodium 1 M* (environ 7 mL), ajoutez 10 mL de *solution de chlorure de calcium R* et chauffez à ébullition. Il se forme un précipité blanc.

E. Eau (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7, JB_7 ou JV_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g d'acide citrique monohydraté dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances facilement carbonisables. Placez 1,0 g d'acide citrique monohydraté dans un tube à essai propre, ajoutez 10 mL d'*acide sulfurique R* et chauffez immédiatement le mélange au bain-marie à 90 ± 1 °C pendant 60 min. Immédiatement après, refroidissez rapidement. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un mélange de 1 mL de solution primaire rouge et 9 mL de solution primaire jaune (*2.2.2, Procédé I*).

Acide oxalique : au maximum 360 ppm, calculé en acide oxalique anhydre.

Dissolvez 0,80 g d'acide citrique monohydraté dans 4 mL d'*eau R*. Ajoutez 3 mL d'*acide chlorhydrique R* et 1 g de *zinc R* en grenailles, puis chauffez à ébullition pendant 1 min et laissez reposer pendant 2 min. Transférez le surnageant dans un tube à essai contenant 0,25 mL d'une solution de *chlorhydrate de phénylhydrazine R* à 10 g/L et chauffez à ébullition. Refroidissez rapidement, transvasez dans une éprouvette graduée et ajoutez un volume égal d'*acide chlorhydrique R* et 0,25 mL d'une solution de *ferricyanure de potassium R* à 50 g/L. Agitez et laissez reposer pendant 30 min. La solution n'est pas plus fortement colorée en rose qu'une solution témoin préparée simultanément dans les mêmes conditions avec 4 mL d'une solution d'*acide oxalique R* à 0,1 g/L.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 150 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'acide citrique monohydraté dans de l'*eau distillée R* et complétez à 30 mL avec le même solvant.

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 0,2 ppm, si l'acide citrique monohydraté est destiné à la préparation de solutions pour dialyse.

Solution prescrite. Dissolvez 20 g d'acide citrique monohydraté dans 100 mL d'*eau R* et ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R*.

Solution témoin. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 5,0 g d'acide citrique monohydraté dans 39 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* en ajoutant la substance par petites quantités et complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 7,5 pour cent à 9,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g d'acide citrique monohydraté.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide citrique monohydraté.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,5 UI/mg, si l'acide citrique monohydraté est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Dissolvez 0,550 g d'acide citrique monohydraté dans 50 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* en présence de 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 64,03 mg de $C_6H_8O_7$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

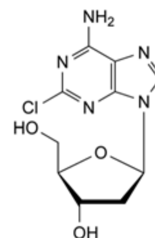
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour dialyse.

01/2011:2174

CLADRIBINE

Cladribinum



$C_{10}H_{12}ClN_5O_3$ M_r 285,7

[4291-63-8]

DÉFINITION

2-Chloro-9-(2-désoxy-β-D-*érythro*-pentofuranosyl)-9*H*-purin-6-amine.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans le diméthylsulfoxyde, peu soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétonitrile.

La cladribine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *cladribine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez la substance à examiner dans un volume minimal de *méthanol R* et évaporez à siccité. Séchez le précipité à 100 °C pendant 2 h et enregistrez un nouveau spectre à partir du résidu.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dispersez 0,15 g de cladribine dans de l'*eau R*, complétez à 50 mL avec le même solvant et traitez aux ultrasons jusqu'à dissolution complète.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 21,0 à – 27,0 (substance anhydre).

Dissolvez 0,25 g de cladribine dans du *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Impureté E. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de cladribine dans du *diméthylformamide R* et complétez à 2,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de *2-désoxy-D-ribose R* (impureté E) dans du *diméthylformamide R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Prélevez 3,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *diméthylformamide R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg de *2-désoxy-D-ribose R* (impureté E) dans du *diméthylformamide R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant. Mélangez 1 volume de solution à examiner et 9 volumes de cette solution.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Monographies C

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, éthanol à 96 pour cent R, acétate d'éthyle R* (20:40:40 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL en bandes de 10 mm. Séchez soigneusement les dépôts dans un courant d'air chaud.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air, puis chauffez à 45 °C pendant 10 min.

Détection : pulvérisez une solution contenant 0,5 g de *thymol R* dans un mélange de 5 mL d'*acide sulfurique R* et de 95 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Chauffez à 110 °C pendant 20 min ou jusqu'à apparition des taches.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Limite :

– *impureté E* : s'il apparaît une tache due à l'impureté E, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (10:90 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 25,0 mg de cladribine dans le mélange de solvants et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Dissolvez 20,0 mg de cladribine dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *cladribine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 1,0 mg d'*impureté C de cladribine SCR* dans la solution témoin (b) et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (e). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (f). Dissolvez 3 mg de *cladribine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C et D) dans 2 mL du mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *eau pour chromatographie R,*

– *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R,*

– *phase mobile C* : solution d'*acide phosphorique R* à 50 g/L dans de l'*eau pour chromatographie R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)	Phase mobile C (pour cent *V/V*)
0 - 10	80 → 70	10 → 20	10
10 - 25	70 → 20	20 → 70	10
25 - 30	20	70	10

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 252 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (c), (d), (e) et (f).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *cladribine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C et D.

Rétention relative par rapport à la cladribine (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,33 ; impureté B = environ 0,44 ; impureté C = environ 0,73 ; impureté D = environ 0,92.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 4,5 entre les pics dus à l'impureté C et à la cladribine.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 1,7 ; impureté C = 0,8 ;

– *impuretés A, C* : pour chaque impureté, au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent) ;

– *impuretés B, D* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent) ;

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent) ;

– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent) ;

– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 0,100 g de cladribine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 3 UI/mg, si la cladribine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{10}H_{12}ClN_5O_3$ à partir de la teneur déclarée de la *cladribine SCR*.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

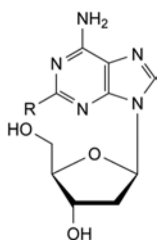
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

IMPURETÉS

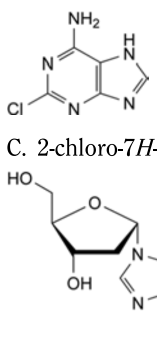
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: F, G.*

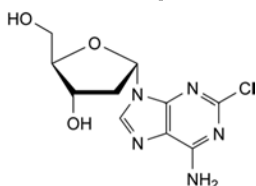


A. R = NH_2 : 9-(2-désoxy-β-D-*érythro*-pentofuranosyl)-9*H*-purin-2,6-diamine,

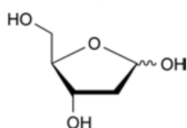
B. R = OCH_3 : 9-(2-désoxy-β-D-*érythro*-pentofuranosyl)-2-méthoxy-9*H*-purin-6-amine,



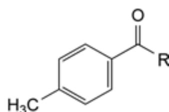
C. 2-chloro-7*H*-purin-6-amine (2-chloroadénine),



D. 2-chloro-9-(2-désoxy-α-D-*érythro*-pentofuranosyl)-9*H*-purin-6-amine,



E. 2-désoxy-D-*érythro*-pentofuranose (2-désoxy-D-ribose),



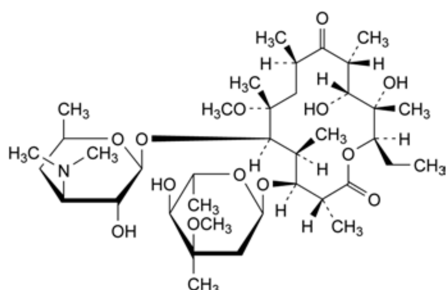
F. R = NH_2 : 4-méthylbenzamide,

G. R = OCH_3 : 4-méthylbenzoate de méthyle.

01/2008:1651
corrigé 7.0

CLARITHROMYCINE

Clarithromycinum



$C_{38}H_{69}NO_{13}$ M_r 748
[81103-11-9]

DÉFINITION

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-Didésoxy-3-*C*-méthyl-3-*O*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-éthyl-12,13-dihydroxy-7-méthoxy-3,5,7,9,11,13-hexaméthyl-6-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotétradécane-2,10-dione (6-*O*-méthylérythromycine A).

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *clarithromycine SCR*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,500 g de clarithromycine dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide ou n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 94 à – 102 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 75,0 mg de clarithromycine dans 25 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 75,0 mg de *clarithromycine SCR* dans 25 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 15,0 mg de *clarithromycine pour identification des pics SCR* dans 5,0 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à blanc. Prélevez 25,0 mL d'*acétonitrile R1*, complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R* et mélangez.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3,5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 4,76 g/L ajustée à pH 4,4 avec de l'*acide phosphorique dilué R* ou une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 45 g/L, filtrée à travers un kit de filtration C18,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 32	75 → 40	25 → 60
32 - 34	40	60

Débit : 1,1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 10 µL de solution à blanc, de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Rétention relative r (et non r_G) par rapport à la clarithromycine (temps de rétention = environ 11 min) : impureté I = environ 0,38 ; impureté A = environ 0,42 ; impureté J = environ 0,63 ; impureté L = environ 0,74 ; impureté B = environ 0,79 ; impureté M = environ 0,81 ;

impureté C = environ 0,89 ; impureté D = environ 0,96 ; impureté N = environ 1,15 ; impureté E = environ 1,27 ; impureté F = environ 1,33 ; impureté P = environ 1,35 ; impureté O = environ 1,41 ; impureté K = environ 1,59 ; impureté G = environ 1,72 ; impureté H = environ 1,82.

Conformité du système :

– *facteur de symétrie* : au maximum 1,7 pour le pic dû à la clarithromycine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– *rapport pic/vallée* : au minimum 3,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la clarithromycine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté G = 0,27 ; impureté H = 0,15 ; utilisez le chromatogramme fourni avec la *clarithromycine pour identification des pics SCR* pour identifier les pics ;
– *toute impureté* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent), et au plus 4 de ces pics ont une surface supérieure à 0,8 fois celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,4 pour cent) ;
– *total* : au maximum 7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (3,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics éluant avant l'impureté I et après l'impureté H.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de clarithromycine dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *dioxane R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite B. Préparez la solution témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *dioxane R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de clarithromycine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 0,5 g de clarithromycine.

DOSAGE

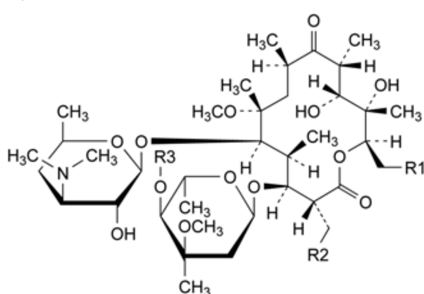
Chromatographie liquide (*2.2.29*), selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{38}H_{69}NO_{13}$.

IMPURETÉS

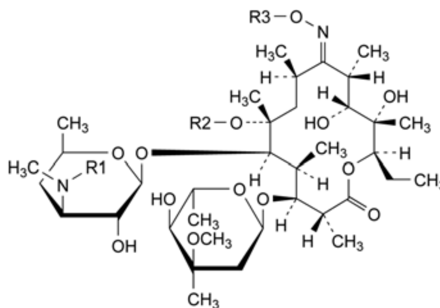
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P.



A. R1 = CH_3, R2 = OH, R3 = H : 2-déméthyl-2-(hydroxyméthyl)-6-*O*-méthylérythromycine A (clarithromycine F),

B. R1 = R2 = R3 = H : 6-*O*-méthyl-15-norérythromycine A,

P. R1 = R3 = CH_3, R2 = H : 4′,6-di-*O*-méthylérythromycine A,

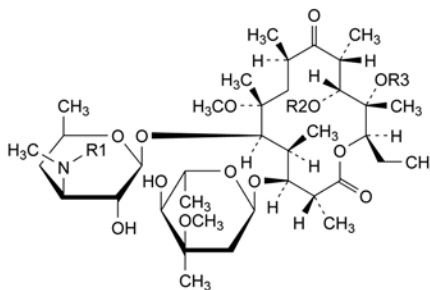


C. R1 = R2 = CH_3, R3 = H : 6-*O*-méthylérythromycine A (*E*)-9-oxime,

G. R1 = R2 = R3 = CH_3 : 6-*O*-méthylérythromycine A (*E*)-9-(*O*-méthyloxime),

J. R1 = CH_3, R2 = R3 = H : érythromycine A (*E*)-9-oxime,

M. R1 = R3 = H, R2 = CH_3 : 3″-*N*-déméthyl-6-*O*-méthylérythromycine A (*E*)-9-oxime,

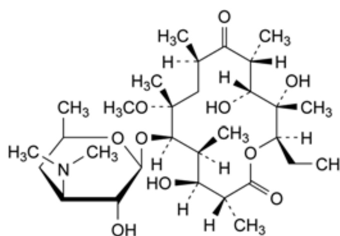


D. R1 = R2 = R3 = H : 3″-*N*-déméthyl-6-*O*-méthylérythromycine A,

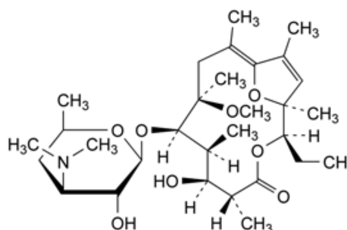
E. R1 = R2 = CH_3, R3 = H : 6,11-di-*O*-méthylérythromycine A,

F. R1 = R3 = CH_3, R2 = H : 6,12-di-*O*-méthylérythromycine A,

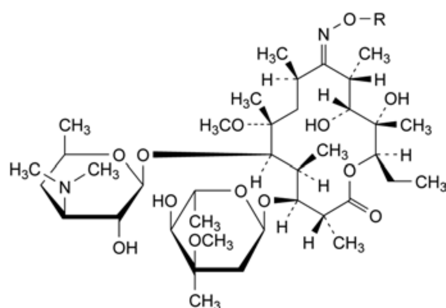
H. R1 = CHO, R2 = R3 = H : 3″-*N*-déméthyl-3′-*N*-formyl-6-*O*-méthylérythromycine A,



I. 3-*O*-décladinosyl-6-*O*-méthylérythromycine A,

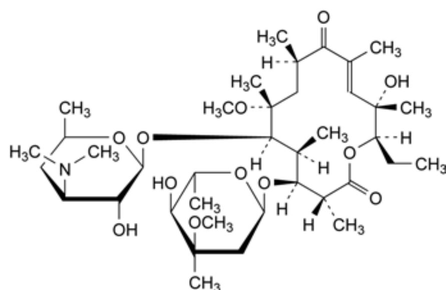


K. (1*S*,2*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*R*,9*R*,11*Z*)-2-éthyl-6-hydroxy-9-méthoxy-1,5,7,9,11,13-hexaméthyl-8-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]-3,15-dioxabicyclo[10.2.1]pentadéca-11,13-dien-4-one (3-*O*-décladinosyl-8,9:10,11-dianhydro-6-*O*-méthylérythromycine A-9,12-hémicétal),



L. R = H : 6-*O*-méthylérythromycine A (*Z*)-9-oxime,

O. R = CH_3 : 6-*O*-méthylérythromycine A (*Z*)-9-(*O*-méthyloxime),

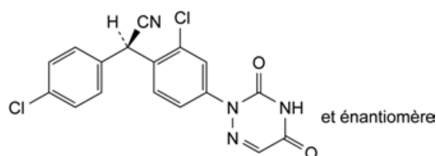


N. (10*E*)-10,11-didéshydro-11-désoxy-6-*O*-méthylérythromycine A.

07/2010:1714

CLAZURIL POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Clazurilum ad usum veterinarium



$C_{17}H_{10}Cl_2N_4O_2$ M_r 373,2
[101831-36-1]

DÉFINITION

(2*RS*)-[2-Chloro-4-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-2(3*H*)-yl)phényl](4-chlorophényl)acétonitrile.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou jaune clair.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylformamide, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 199 °C à 203 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *clazuril SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *tétrahydrofurane R, eau R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *clazuril pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E, F, G, H et I) dans le mélange de solvants et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 100 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 7,7 g/L ajustée à pH 6,2 avec une solution d'*acide formique anhydre R* à 10 pour cent *V/V*, 150 volumes d'*acétonitrile R* et 750 volumes d'*eau R*,
– *phase mobile B* : mélangez 50 volumes d'*eau R*, 100 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 7,7 g/L ajustée à pH 6,2 avec une solution d'*acide formique anhydre R* à 10 pour cent *V/V* et 850 volumes d'*acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	100 → 0	0 → 100
20 - 25	0	100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 5 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *clazuril pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E, F, G, H et I.

Rétention relative par rapport au clazuril (temps de rétention = environ 16 min) : impureté A = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,78 ; impureté C = environ 0,80 ; impureté D = environ 0,86 ; impureté E = environ 0,9 ; impureté F = environ 0,95 ; impureté G = environ 0,98 ; impureté H = environ 1,1 ; impureté I = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté G et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au clazuril,
– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *clazuril pour conformité du système SCR*.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté G = 1,4 ; impureté H = 0,8 ;
– *impuretés A, B, C, D, E, F, G, H, I* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,20 pour cent) ;
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,6 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus aux solvants.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez environ 0,260 g de substance à examiner dans 35 mL de *tétrahydrofurane R* et ajoutez 35 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

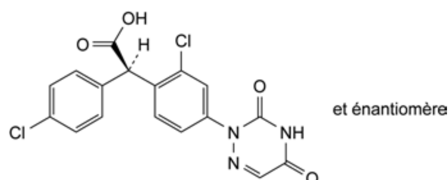
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 37,32 mg de $C_{17}H_{10}Cl_2N_4O_2$.

CONSERVATION

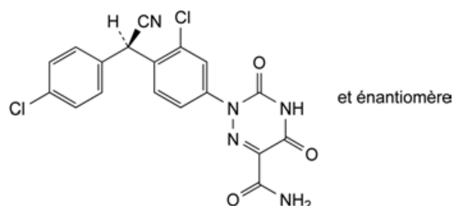
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

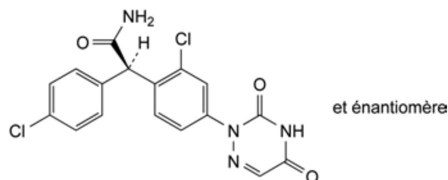
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I.



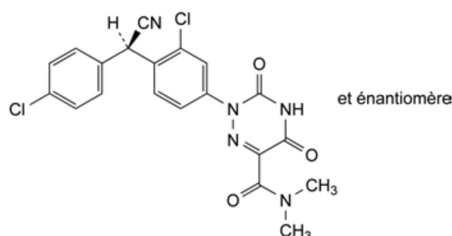
A. acide (2*RS*)-[2-chloro-4-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-2(3*H*)-yl)phényl](4-chlorophényl)acétique,



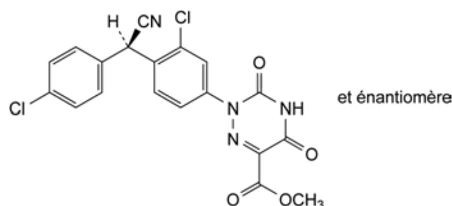
B. 2-[3-chloro-4-[(*RS*)-(4-chlorophényl)cyanométhyl]phényl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,4-triazine-6-carboxamide,



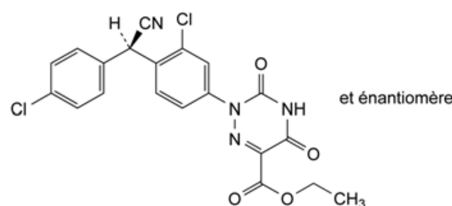
C. (2*RS*)-2-[2-chloro-4-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-2(3*H*)-yl)phényl]-2-(4-chlorophényl)acétamide,



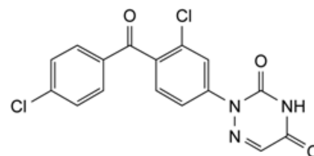
D. 2-[3-chloro-4-[(*RS*)-(4-chlorophényl)cyanométhyl]phényl]-*N*,*N*-diméthyl-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,4-triazine-6-carboxamide,



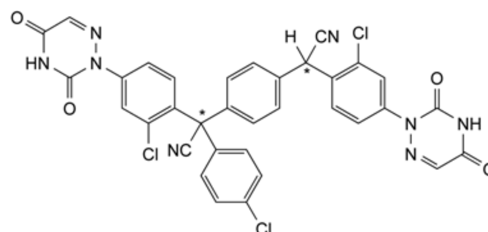
E. 2-[3-chloro-4-[(*RS*)-(4-chlorophényl)cyanométhyl]phényl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,4-triazine-6-carboxylate de méthyle,



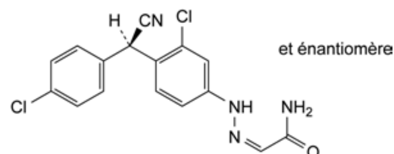
F. 2-[3-chloro-4-[(*RS*)-(4-chlorophényl)cyanométhyl]phényl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,4-triazine-6-carboxylate d'éthyle,



G. 2-[3-chloro-4-(4-chlorobenzoyl)phényl]-1,2,4-triazine-3,5(2*H*,4*H*)-dione,



H. [2-chloro-4-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-2(3*H*)-yl)phényl][4-[[2-chloro-4-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-2(3*H*)-yl)phényl]cyanométhyl]phényl](4-chlorophényl)acétonitrile,

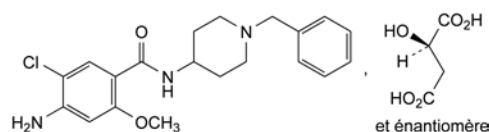


I. (*Z*)-2-[[3-chloro-4-[(*RS*)-(4-chlorophényl)cyanométhyl]-phényl]diazanylidène]acétamide.

01/2011:1303

CLÉBOPRIDE (MALATE DE)

Clebopridi malas



$C_{24}H_{30}ClN_3O_7$ M_r 508,0

[57645-91-7]

DÉFINITION

(*RS*)-2-Hydroxybutanedioate acide de 4-amino-*N*-(1-benzylpipéridin-4-yl)-5-chloro-2-méthoxybenzamide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau et dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

F : environ 164 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

   Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de malate de clébopride dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

   Région spectrale : 230-350 nm.

   Maximums d'absorption : à 270 nm et 307 nm.

   Absorbance spécifique aux maximums d'absorption :

   – à 270 nm : 252 à 278,
   – à 307 nm : 204 à 226.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Comparaison : *malate de clébopride SCR*.

C. Dissolvez 20 mg de malate de clébopride dans 1 mL d'*acide sulfurique R*, ajoutez 1 mL de *solution de β-naphtol R1* et mélangez. Examinée à la lumière du jour, la solution est jaune avec une fluorescence bleue.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

   Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de malate de clébopride dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

   Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *malate de clébopride SCR* dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

   Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *malate de clébopride SCR* et 5 mg de *chlorhydrate de métoclopramide SCR* dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

   Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

   Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, acétone R, méthanol R, toluène R* (2:14:14:70 *V/V/V/V*).

   Dépôt : 5 µL en bandes de 10 mm sur 3 mm.

   Développement : sur les 3/4 de la plaque.

   Séchage : à l'air.

   Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

   Conformité du système : solution témoin (b) :

   – le chromatogramme présente 2 bandes nettement séparées.

   Résultats : la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de malate de clébopride dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S, examinée immédiatement après préparation, est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé I*).

pH (*2.2.3*) : 3,8 à 4,2 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de malate de clébopride dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de malate de clébopride et 10 mg de *chlorhydrate de métoclopramide SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,12 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R1* et 80 volumes d'une solution d'*heptanesulfonate de sodium R* à 1 g/L ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du clébopride.

Rétention relative par rapport au clébopride (temps de rétention = environ 15 min) : métoclopramide = environ 0,45.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au métoclopramide et au clébopride.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des 2 pics éluants pendant les 2 premières minutes.

Chlorures : au maximum 100 ppm.

Préparez les solutions simultanément.

Solution à examiner. Dissolvez 0,530 g de malate de clébopride dans 20,0 mL d'*acide acétique anhydre R*, ajoutez 6 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. A 1,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,001 M*, ajoutez 20,0 mL d'*acide acétique anhydre R* et 6 mL d'*acide nitrique dilué R*, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Transférez séparément les 2 solutions récemment préparées dans des tubes à essai. Dans chaque tube, ajoutez 1 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. Laissez reposer pendant 5 min à l'abri de la lumière. Examinez les tubes latéralement sur un fond noir. Si la solution à examiner présente une opalescence, elle n'est pas plus intense que celle de la solution témoin.

Sulfates : au maximum 100 ppm.

Préparez les solutions simultanément.

Solution à examiner. Dissolvez 3,00 g de malate de clébopride dans 20,0 mL d'*acide acétique glacial R*, en chauffant doucement si nécessaire. Laissez refroidir et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. A 9 mL de *solution à 10 ppm de sulfate (SO_4) R1*, ajoutez 6 mL d'*acide acétique glacial R*.

Dans 2 tubes à essai, introduisez 1,5 mL de *solution à 10 ppm de sulfate (SO_4) R1* et ajoutez 1 mL d'une solution de *chlorure de baryum R* à 250 g/L. Agitez les 2 tubes, puis laissez reposer pendant 1 min. Ajoutez 15 mL de solution à examiner dans l'un des tubes à essai et 15 mL de solution témoin dans l'autre. Laissez reposer pendant 5 min. Si la solution à examiner présente une opalescence, elle n'est pas plus intense que celle de la solution témoin.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de malate de clébopride satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de malate de clébopride.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de malate de clébopride.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de malate de clébopride dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

Monographies C

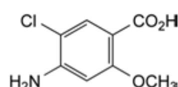
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 50,80 mg de $C_{24}H_{30}ClN_3O_7$.

CONSERVATION

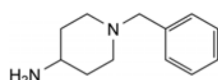
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

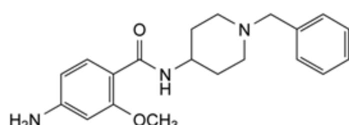
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C.*



A. acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoïque,



B. 1-benzylpipéridin-4-amine,

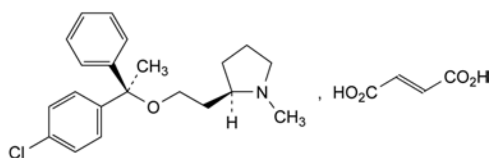


C. 4-amino-*N*-(1-benzylpipéridin-4-yl)-2-méthoxybenzamide.

01/2008:1190
corrigé 6.1

CLÉMASTINE (FUMARATE DE)

Clemastini fumaras



$C_{25}H_{30}ClNO_5$ M_r 460,0

[14976-57-9]

DÉFINITION

(*E*)-Butènedioate de (2*R*)-2-[2-[(*R*)-1-(4-chlorophényl)-1-phényléthoxy]éthyl]-1-méthylpyrrolidine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 70 pour cent *V/V*, peu soluble dans l'éthanol à 50 pour cent *V/V* et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *fumarate de clémastine SCR.*

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.
   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
   Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de fumarate de clémastine dans du *méthanol R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.
   Solution témoin. Dissolvez 50 mg d'*acide fumarique SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
   Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*
   Phase mobile : *eau R, acide formique anhydre R, éther diisopropylique R* (5:25:70 *V/V/V*).
   Dépôt : 5 µL.
   Développement : sur un parcours de 15 cm.
   Séchage : à 100-105 °C pendant 30 min et laissez refroidir.
   Détection : pulvérisez une solution de *permanganate de potassium R* à 16 g/L et examinez à la lumière du jour.
   Résultats : la tache principale de R_F le plus élevé du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,500 g de fumarate de clémastine dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,2 à 4,2.

Mettez en suspension 1,0 g de fumarate de clémastine dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R.*

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 15,0 à + 18,0 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,100 g de fumarate de clémastine dans du *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *fumarate de clémastine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (c). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (d). Dissolvez 10,0 mg de *chlorhydrate de diphénhydramine SCR* dans 5,0 mL de solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, tétrahydrofurane R* (1:20:80 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air froid pendant 5 min.

Détection : pulvérisez un mélange récemment préparé de 1 volume de *solution d'iodobismuthate de potassium R* et de 10 volumes d'*acide acétique dilué R* ; pulvérisez ensuite de la *solution diluée de peroxyde d'hydrogène R* ; recouvrez immédiatement la plaque d'une plaque de verre de mêmes dimensions et examinez les chromatogrammes après 2 min.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Limites : solution à examiner (a) :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent) et 4 d'entre elles au plus peuvent être plus intenses que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),

– *limite d'exclusion* : ne tenez pas compte d'une tache restant au point de dépôt (acide fumarique).

Impureté C. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R1*, solution de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* à 10 g/L (25:75 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de fumarate de clémastine dans le mélange de solvants et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 6 mg de *1-(4-chlorophényl)-1-phényléthanol SCR* (impureté C) dans le mélange de solvants et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de fumarate de clémastine dans le mélange de solvants et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1 mL de cette solution, ajoutez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acide phosphorique R*, *acétonitrile R1*, solution de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* à 10 g/L (0,1:45:55 *V/V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 100 µL.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2,2 entre les pics dus à la clémastine et à l'impureté C.

Limite :

– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 6 h sur 1,000 g de fumarate de clémastine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de fumarate de clémastine.

DOSAGE

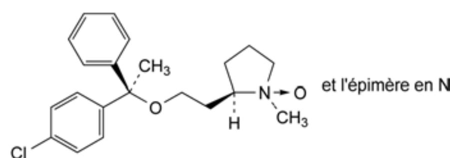
Dissolvez 0,350 g de fumarate de clémastine dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 46,00 mg de $C_{25}H_{30}ClNO_5$.

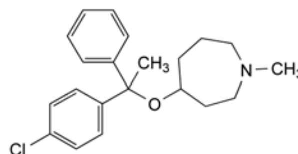
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.

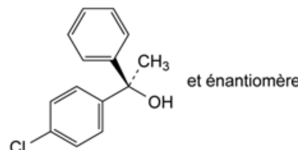
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *D.*



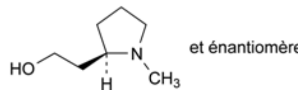
A. (1*RS*,2*R*)-2-[2-[(*R*)-1-(4-chlorophényl)-1-phényléthoxy]éthyl]-1-méthylpyrrolidine 1-oxyde,



B. 4-[1-(4-chlorophényl)-1-phényléthoxy]-1-méthylazépane,



C. (*RS*)-1-(4-chlorophényl)-1-phényléthanol,

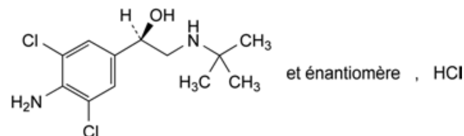


D. 2-[(2*RS*)-1-méthylpyrrolidin-2-yl]éthanol.

01/2008:1409

CLENBUTÉROL (CHLORHYDRATE DE)

Clenbuteroli hydrochloridum



$C_{12}H_{19}Cl_3N_2O$ M_r 313,7

[21898-19-1]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (1*RS*)-1-(4-amino-3,5-dichlorophényl)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]éthanol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans l'acétone.

F : environ 173 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de clenbutérol SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de clenbutérol dans 10 mL de *méthanol R*.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de clenbutérol SCR* dans 10 mL de *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque R*, *éthanol anhydre R*, *toluène R* (0,15:10:15 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *nitrite de sodium R* à 10 g/L dans de l'*acide chlorhydrique 1 M*. Après 10 min, trempez la plaque dans une solution de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 4 g/L dans du *méthanol R*. Laissez sécher à l'air.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Le chlorhydrate de clenbutérol donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de clenbutérol dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,0 pour la solution S.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 0,30 g de chlorhydrate de clenbutérol dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Filtrez si nécessaire.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dispersez 100,0 mg de chlorhydrate de clenbutérol dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 0,1 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté B de clenbutérol SCR* dans 10 mL de phase mobile, ajoutez 2,5 mL de solution à examiner et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 200 volumes d'*acétonitrile R*, 200 volumes de *méthanol R* et 600 volumes d'une solution préparée comme suit : dissolvez 3,0 g de *décanesulfonate de sodium R* et 5,0 g de *phosphate monopotassique R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 5 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du clenbutérol.

Temps de rétention : clenbutérol = environ 29 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté B et au clenbutérol.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent).
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de chlorhydrate de clenbutérol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de clenbutérol.

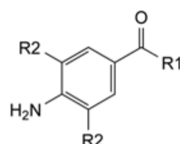
DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de clenbutérol dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 31,37 mg de $C_{12}H_{19}Cl_3N_2O$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.



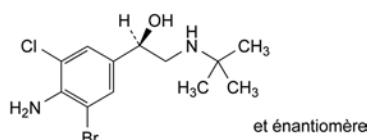
A. R1 = H, R2 = Cl : 4-amino-3,5-dichlorobenzaldéhyde,

B. R1 = CH_2-NH-$C(CH_3)_3$, R2 = Cl : 1-(4-amino-3,5-dichlorophényl)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]éthanone,

C. R1 = CH_3, R2 = Cl : 1-(4-amino-3,5-dichlorophényl)éthanone,

D. R1 = CH_3, R2 = H : 1-(4-aminophényl)éthanone,

E. R1 = CH_2Br, R2 = Cl : 1-(4-amino-3,5-dichlorophényl)-2-bromoéthanone,

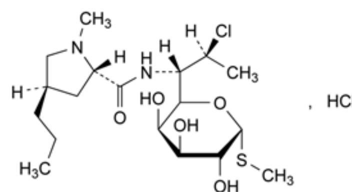


F. (1*RS*)-1-(4-amino-3-bromo-5-chlorophényl)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]éthanol.

01/2008:0582
corrigé 6.0

CLINDAMYCINE (CHLORHYDRATE DE)

Clindamycini hydrochloridum



$C_{18}H_{34}Cl_2N_2O_5S$ M_r 461,5
[21462-39-5]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 7-chloro-6,7,8-tridésoxy-6-[[[(2*S*,4*R*)-1-méthyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-L-*thréo*-α-D-*galacto*-octopyranoside de méthyle. Le chlorhydrate de clindamycine contient une quantité variable d'eau.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 91,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de clindamycine SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de clindamycine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de clindamycine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de clindamycine SCR* et 10 mg de *chlorhydrate de lincomycine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : mélangez 19 volumes de *2-propanol R*, 38 volumes d'une *solution d'acétate d'ammonium R* à 150 g/L ajustée à pH 9,6 avec de l'*ammoniaque R*, et 43 volumes d'*acétate d'éthyle R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm avec la couche supérieure de la phase mobile.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *permanganate de potassium R* à 1 g/L.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez environ 10 mg de chlorhydrate de clindamycine dans 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et chauffez au bain-marie pendant 3 min. Ajoutez 3 mL de *solution de carbonate de sodium R* et 1 mL d'une solution de *nitroprussiate de sodium R* à 20 g/L. Il se développe une coloration rouge-violet.

D. Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate de clindamycine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 5,0.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de clindamycine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 135 à + 150 (substance anhydre).

Dissolvez 1,000 g de chlorhydrate de clindamycine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de clindamycine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *chlorhydrate de clindamycine SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 45 volumes d'*acétonitrile R* et 55 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L ajustée à pH 7,5 avec une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 250 g/L.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la clindamycine.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rétention relative* par rapport à la clindamycine (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,65 ; impureté C = environ 0,8.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (4,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (6,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,025 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 3,0 pour cent à 6,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de chlorhydrate de clindamycine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de clindamycine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : 20 µL de solution à examiner et de solution témoin (a).

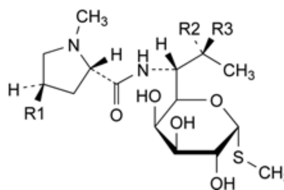
Conformité du système :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 0,85 pour cent après injection de la solution témoin (a) 6 fois.

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS



A. R1 = CH_2-CH_2-CH_3, R2 = OH, R3 = H : 6,8-didésoxy-6-[[[(2*S*,4*R*)-1-méthyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-D-*érythro*-α-D-*galacto*-octopyranoside de méthyle (lincomycine),

B. R1 = C_2H_5, R2 = H, R3 = Cl : 7-chloro-6,7,8-tridésoxy-6-[[[(2*S*,4*R*)-4-éthyl-1-méthylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-L-*thréo*-α-D-*galacto*-octopyranoside de méthyle (clindamycine B),

C. R1 = CH_2-CH_2-CH_3, R2 = Cl, R3 = H : 7-chloro-6,7,8-tridésoxy-6-[[[(2*S*,4*R*)-1-méthyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-D-*érythro*-α-D-*galacto*-octopyranoside de méthyle (7-épiclindamycine).

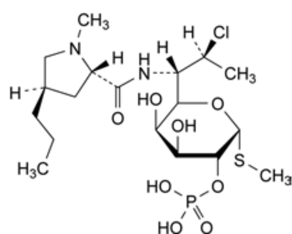
Monographies C

Monographies C

01/2008:0996
corrigé 6.0

CLINDAMYCINE (PHOSPHATE DE)

Clindamycini phosphas



$C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$ M_r 505,0
[24729-96-2]

DÉFINITION

2-(Dihydrogénophosphate) de 7-chloro-6,7,8-tridésoxy-6-[[[(2*S*, 4*R*)-1-méthyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-L-*thréo*-α-D-*galacto*-octopyranoside de méthyle.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

Le phosphate de clindamycine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.

Dans 2 tubes séparés, introduisez 50 mg de phosphate de clindamycine et 50 mg de *phosphate de clindamycine SCR*. Ajoutez 0,2 mL d'*eau R* et chauffez jusqu'à dissolution complète. Evaporez à siccité sous pression réduite et séchez les résidus à 100-105 °C pendant 2 h.

Comparaison : *phosphate de clindamycine SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de phosphate de clindamycine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *phosphate de clindamycine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de lincomycine SCR* dans 5 mL de solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, butanol R* (20:20:60 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à 100-105 °C pendant 30 min.

Détection : pulvérisez une solution de *permanganate de potassium R* à 1 g/L.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez environ 10 mg de phosphate de clindamycine dans 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et chauffez dans un bain-marie pendant 3 min. Ajoutez 4 mL de *solution de carbonate de sodium R* et 1 mL d'une solution de *nitroprussiate de sodium R* à 20 g/L. Préparez un témoin dans les mêmes conditions en utilisant du *phosphate de clindamycine SCR*. La coloration de la solution à examiner correspond à celle du témoin.

D. Chauffez à reflux 0,1 g de phosphate de clindamycine avec un mélange de 5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et 5 mL d'*eau R* pendant 90 min. Refroidissez et ajoutez 5 mL d'*acide nitrique R*. Effectuez une extraction avec 3 fois 15 mL de *chlorure de méthylène R* et jetez les extraits. Filtrez la phase supérieure à travers un papier filtre. Le filtrat donne la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,00 g de phosphate de clindamycine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Chauffez doucement, si nécessaire. Refroidissez et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 4,5.

Prélevez 5,0 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 115 à + 130 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de phosphate de clindamycine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 75,0 mg de phosphate de clindamycine dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 75,0 mg de *phosphate de clindamycine SCR* dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *chlorhydrate de lincomycine SCR* (impureté A) et 15,0 mg de *chlorhydrate de clindamycine SCR* (impureté E) dans 5,0 mL de solution témoin (a), puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5-10 µm).

Phase mobile : mélangez 200 mL d'*acétonitrile R1* et 800 mL d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 13,6 g/L préalablement ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : le temps de rétention de l'impureté E.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 6,0 entre les pics dus au phosphate de clindamycine (2e pic) et à l'impureté E (3e pic) ; si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile dans la phase mobile ;

– *facteur de symétrie* : au maximum 1,5 pour le pic dû au phosphate de clindamycine ;

– le pic dû à l'impureté A (1er pic) est nettement séparé du pic dû au solvant.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 2,5 fois la surface du pic dû au phosphate de clindamycine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (2,5 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic dû au phosphate de clindamycine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (4,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 6,0 pour cent, déterminé sur 0,250 g de phosphate de clindamycine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,6 UI/mg, si le phosphate de clindamycine est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

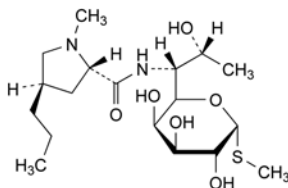
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections ; si nécessaire, ajustez le réglage de l'intégrateur.

Calculez la teneur pour cent en $C_{18}H_{34}ClN_2O_8PS$ en tenant compte de la teneur déclarée du *phosphate de clindamycine SCR*.

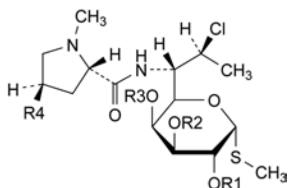
CONSERVATION

En récipient étanche, à une température ne dépassant pas 30 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS



A. 6,8-didésoxy-6-[[[(2*S*,4*R*)-1-méthyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-D-*érythro*-α-D-*galacto*-octopyranoside de méthyle (lincomycine),



B. R1 = PO_3H_2, R2 = R3 = H, R4 = C_2H_5 : 2-(dihydrogénophosphate) de clindamycine B,

C. R1 = R3 = H, R2 = PO_3H_2, R4 = C_3H_7 : 3-(dihydrogénophosphate) de clindamycine,

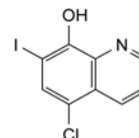
D. R1 = R2 = H, R3 = PO_3H_2, R4 = C_3H_7 : 4-(dihydrogénophosphate) de clindamycine,

E. R1 = R2 = R3 = H, R4 = C_3H_7 : clindamycine.

01/2008:2111

CLIOQUINOL

Clioquinolum



C_9H_5ClINO M_r 305,5
[130-26-7]

DÉFINITION

5-Chloro-7-iodoquinoléin-8-ol.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre sensiblement blanche, jaune clair, jaune-brune ou gris-jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le chlorure de méthylène, très peu soluble ou peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 40,0 mg de clioquinol dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R* (solution A). Examinée de 280 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution A présente un maximum d'absorption à 321 nm. Prélevez 10,0 mL de solution A et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R* (solution B). Examinée de 230 nm à 280 nm, la solution B présente un maximum d'absorption à 255 nm. L'absorbance spécifique à ce maximum d'absorption est de 1530 à 1660.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.
Comparaison : *clioquinol SCR*.

C. Chauffé, le clioquinol produit des vapeurs violettes.

D. Dissolvez environ 1 mg de clioquinol dans 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 0,05 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Il se développe une coloration vert sombre.

ESSAI

Acidité ou alcalinité. Agitez 0,5 g de clioquinol avec 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* puis filtrez. Ajoutez au filtrat 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez, en chauffant légèrement si nécessaire, 50,0 mg de clioquinol dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *5-chloroquinoléin-8-ol R*, 10,0 mg de *5,7-dichloroquinoléin-8-ol R*, 5 mg de clioquinol et 10,0 mg de *5,7-diiodoquinoléin-8-ol R* dans du *méthanol R*, en chauffant légèrement si nécessaire, puis complétez à 20,0 mL avec le même solvant. Prélevez 4,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Monographies C

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : dissolvez 0,50 g d'*édétate de sodium R* dans 350 mL d'*eau R*, ajoutez 4,0 mL d'*hexylamine R* et mélangez. Ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*. Ajoutez 600 mL de *méthanol R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du clioquinol.

Rétention relative par rapport au clioquinol (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté C = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus au clioquinol et à l'impureté C.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
– *total des teneurs nominales en impuretés A, B, C et en impuretés non spécifiées* : au maximum 3,0 pour cent,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Halogénures : au maximum 140 ppm, exprimés en chlorures.

Agitez 0,5 g de clioquinol avec 25 mL d'*eau R* pendant 1 min puis filtrez. Ajoutez au filtrat 0,5 mL d'*acide nitrique dilué R* et 0,5 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. Laissez reposer pendant 5 min. S'il apparaît une opalescence, elle n'est pas plus prononcée que celle d'une solution témoin préparée simultanément en ajoutant 0,5 mL de *solution de nitrate d'argent R2* à 25 mL d'*eau R* contenant 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et 0,5 mL d'*acide nitrique dilué R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 24 h sur 1,000 g de clioquinol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de clioquinol.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de clioquinol dans 20 mL d'*anhydride acétique R* et ajoutez 30 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

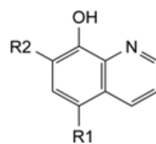
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 30,55 mg de quinolines totales, exprimées en clioquinol.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. R1 = Cl, R2 = H : 5-chloroquinoléin-8-ol,

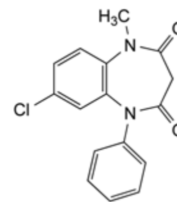
B. R1 = R2 = Cl : 5,7-dichloroquinoléin-8-ol,

C. R1 = R2 = I : 5,7-diiodoquinoléin-8-ol.

01/2008:1974
corrigé 6.0

CLOBAZAM

Clobazamum



$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$ M_r 300,7
[22316-47-8]

DÉFINITION

7-Chloro-1-méthyl-5-phényl-1,5-dihydro-3*H*-1,5-benzodiazépine-2,4-dione.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du clobazam de la Ph. Eur.*

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de clobazam dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de clobazam SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *chlordiazépoxyde SCR* et 5 mg de *clonazépam SCR* dans la phase mobile et complétez à 50 mL avec la phase mobile. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* (40:60 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention du clobazam.

Temps de rétention : clobazam = environ 15 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,3 entre les pics dus au chlordiazépoxyde et au clonazépam.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *total des autres impuretés* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de clobazam.

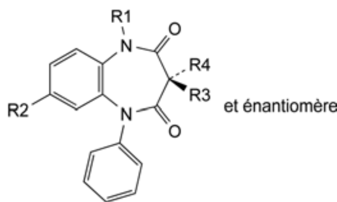
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur le résidu obtenu dans l'essai de perte à la dessiccation.

DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg de clobazam dans de l'*alcool R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 250,0 mL avec de l'*alcool R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum à 232 nm.

Calculez la teneur en $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$ en prenant 1380 comme valeur de l'absorbance spécifique.

IMPURETÉS

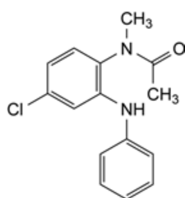


A. R1 = R3 = R4 = H, R2 = Cl : 7-chloro-5-phényl-1,5-dihydro-3*H*-1,5-benzodiazépine-2,4-dione,

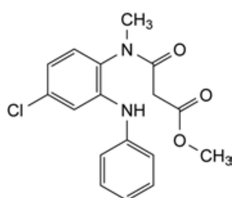
B. R1 = CH_3, R2 = R3 = R4 = H : 1-méthyl-5-phényl-1,5-dihydro-3*H*-1,5-benzodiazépine-2,4-dione,

C. R1 = R3 = CH_3, R2 = Cl, R4 = H : (3*RS*)-7-chloro-1,3-diméthyl-5-phényl-1,5-dihydro-3*H*-1,5-benzodiazépine-2,4-dione,

D. R1 = R3 = R4 = CH_3, R2 = Cl : 7-chloro-1,3,3-triméthyl-5-phényl-1,5-dihydro-3*H*-1,5-benzodiazépine-2,4-dione,



E. *N*-[4-chloro-2-(phénylamino)phényl]-*N*-méthylacétamide,

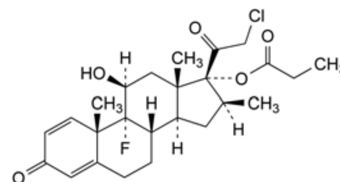


F. 3-[[4-chloro-2-(phénylamino)phényl]méthylamino]-3-oxopropanoate de méthyle.

01/2008:2127
corrigé 6.0

CLOBÉTASOL (PROPIONATE DE)

Clobetasoli propionas



$C_{25}H_{32}ClFO_5$ M_r 467,0
[25122-46-7]

DÉFINITION

Propanoate de 21-chloro-9-fluoro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *propionate de clobétasol SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 112 à + 118 (substance desséchée).

Dissolvez 0,500 g de propionate de clobétasol dans de l'*acétone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 20,0 mg de propionate de clobétasol dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Dissolvez 20,0 mg de propionate de clobétasol dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *propionate de clobétasol SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté J de clobétasol SCR* dans 2,0 mL de phase mobile. A 0,5 mL de cette solution, ajoutez 0,5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *clobétasol pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E, L et M) dans 2 mL de phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques,
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 10 volumes de *méthanol R*, 42,5 volumes d'une solution de *phosphate monosodique monohydraté R* à 7,85 g/L ajustée à pH 5,5 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 100 g/L et 47,5 volumes d'*acétonitrile R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Monographies
C

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 10 μL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du propionate de clobétasol.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *clobétasol pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E, L et M.

Rétention relative par rapport au propionate de clobétasol (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,6 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté J = environ 1,1 ; impureté D = environ 1,2 ; impureté L = environ 1,3 ; impureté M = environ 1,6 ; impureté E = environ 2,1.

Conformité du système :

- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au propionate de clobétasol et à l'impureté J dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) ;
- le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) est semblable au chromatogramme fourni avec le *clobétasol pour identification des pics SCR*.

Limites :

- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,6 ; impureté C = 1,5 ;
- *impureté E* : au maximum 1,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,7 pour cent) ;
- *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,5 pour cent) ;
- *impuretés B, C* : pour chaque impureté, au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,3 pour cent) ;
- *impuretés A, L, M* : pour chaque impureté, au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,2 pour cent) ;
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,10 pour cent) ;
- *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (2,0 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de propionate de clobétasol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de propionate de clobétasol.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{25}H_{32}ClFO_5$ en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et la teneur déclarée du *propionate de clobétasol SCR*.

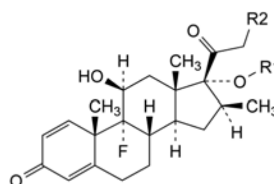
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, L, M.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: F, G, H, I, J, K.*



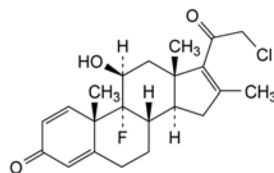
A. R1 = $CO\text{-}C_2H_5$, R2 = OH : propanoate de 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yle (17-propionate de bétaméthasone),

G. R1 = H, R2 = Cl : 21-chloro-9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione (clobétasol),

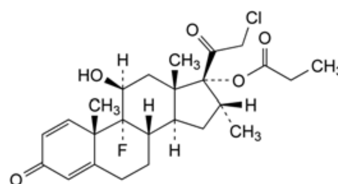
H. R1 = $CO\text{-}C_2H_5$, R2 = H : propanoate de 9-fluoro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yle,

I. R1 = $CO\text{-}C_2H_5$, R2 = $O\text{-}SO_2\text{-}CH_3$: propanoate de 9-fluoro-11β-hydroxy-16β-méthyl-21-[(méthylsulfonyl)oxy]-3,20-dioxopregna-1,4-dién-17-yle,

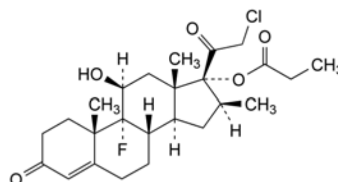
K. R1 = H, R2 = $O\text{-}CO\text{-}C_2H_5$: propanoate de 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yl (21-propionate de bétaméthasone),



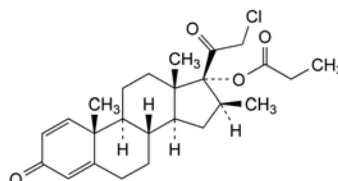
B. 21-chloro-9-fluoro-11β-hydroxy-16-méthylprégna-1,4,16-triène-3,20-dione,



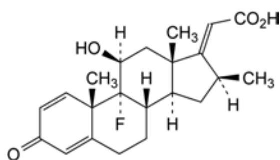
C. propanoate de 21-chloro-9-fluoro-11β-hydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yle,



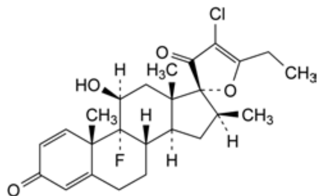
D. propanoate de 21-chloro-9-fluoro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégn-4-én-17-yle (17-propionate de 1,2-dihydroclobétasol),



E. propanoate de 21-chloro-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yle,



F. acide 9-fluoro-11β-hydroxy-16β-méthyl-3-oxoprégna-1,4,17(20)-trién-21-oïque,



J. (17*R*)-4′-chloro-5′-éthyl-9-fluoro-11β-hydroxy-16β-méthylspiro[androsta-1,4-diène-17,2′(3′*H*)-furane]-3,3′-dione (composé 17α-spiro),

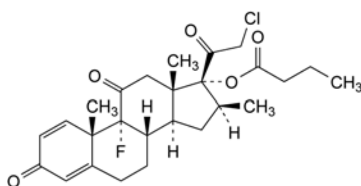
L. structure inconnue,

M. structure inconnue.

01/2010:1090
corrigé 6.7

CLOBÉTASONE (BUTYRATE DE)

Clobetasoni butyras



$C_{26}H_{32}ClFO_5$ M_r 479,0
[25122-57-0]

DÉFINITION

Butanoate de 21-chloro-9-fluoro-16β-méthyl-3,11,20-trioxoprégna-1,4-dién-17-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 178 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *butyrate de clobétasone SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 131 à + 138 (substance desséchée).
Dissolvez 0,250 g de butyrate de clobétasone dans de l'*éthanol R1* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Mélange de solvants : *acide formique anhydre R, acétonitrile R, eau R* (0,1:43:57 *V/V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 65 mg de butyrate de clobétasone dans 5,0 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 13 mg de *butyrate de clobétasone pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté F) dans 1 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :
– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3,5 μm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :
– *phase mobile A* : *acide formique anhydre R, eau R* (0,1:99,9 *V/V*),
– *phase mobile B* : *acide formique anhydre R, acétonitrile R* (0,1:99,9 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	57	43
3 - 26	57 → 43	43 → 57

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 241 nm.

Injection : 10 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *butyrate de clobétasone pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté F.

Rétention relative par rapport au butyrate de clobétasone (temps de rétention = environ 14 min) : impureté F = environ 0,9.

Conformité du système :
– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à l'impureté F et au butyrate de clobétasone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) ;
– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de butyrate de clobétasone .

DOSAGE

Dissolvez 20,0 mg de butyrate de clobétasone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 235 nm.

Calculez la teneur en $C_{26}H_{32}ClFO_5$ en prenant 327 comme valeur de l'absorbance spécifique.

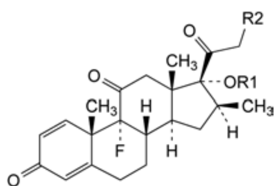
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le

critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, C, D, E, F, G, H, I.*

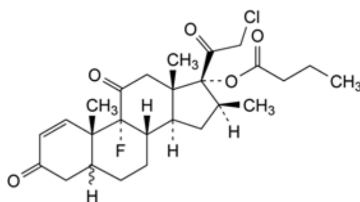


A. R1 = H, R2 = Cl : 21-chloro-9-fluoro-17-hydroxy-16β-méthylprégna-1,4-diène-3,11,20-trione (clobétasone),

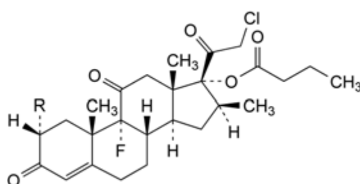
G. R1 = CO-CH_2-CH_2-CH_3, R2 = O-CO-CH_2-CH_3 : butanoate de 9-fluoro-16β-méthyl-3,11,20-trioxo-21-(propanoyloxy)prégna-1,4-dién-17-yle,

H. R1 = CO-CH_2-CH_3, R2 = Cl : propanoate de 21-chloro-9-fluoro-16β-méthyl-3,11,20-trioxoprégna-1,4-dién-17-yle (17-*O*-propionyl clobétasone),

I. R1 = CO-CH$(CH_3)_2$, R2 = Cl : 2-méthylpropanoate de 21-chloro-9-fluoro-16β-méthyl-3,11,20-trioxoprégna-1,4-dién-17-yle (17-*O*-isobutyryl clobétasone),

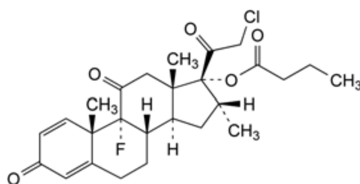


C. butanoate de 21-chloro-9-fluoro-16β-méthyl-3,11,20-trioxoprégn-1-én-17-yle (butyrate de 4,5-dihydroclobétasone),



D. R = Br : butanoate de 2α-bromo-21-chloro-9-fluoro-16β-méthyl-3,11,20-trioxoprégn-1-én-17-yle (butyrate de 2-bromoclobétasone),

E. R = H : butanoate de 21-chloro-9-fluoro-16β-méthyl-3,11,20-trioxoprégn-4-én-17-yle (butyrate de 1,2-dihydroclobétasone),

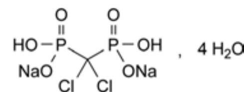


F. butanoate de 21-chloro-9-fluoro-16α-méthyl-3,11,20-trioxoprégna-1,4-dién-17-yle (butyrate de 16α-méthyl clobétasone).

07/2008:1777

CLODRONATE DISODIQUE TÉTRAHYDRATÉ

Dinatrii clodronas tetrahydricus



$CH_2Cl_2Na_2O_6P_2,4H_2O$ M_r 360,9

DÉFINITION

(Dichlorométhylène)bis(hydrogènophosphonate) de disodium tétrahydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *clodronate disodique tétrahydraté SCR.*

B. Dissolvez 0,5 g de clodronate disodique tétrahydraté dans 10 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de clodronate disodique tétrahydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 4,5, pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,125 g de clodronate disodique tétrahydraté dans 30 mL d'*eau R*, traitez aux ultrasons pendant 10 min et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R* (*solution mère à examiner*). Prélevez 10,0 mL de solution mère à examiner et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 1 mg d'*impureté D de clodronate SCR* dans 10 mL d'*eau R*, traitez aux ultrasons pendant 10 min et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*. Mélangez 2,0 mL de cette solution et 10,0 mL de solution mère à examiner puis complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL d'une solution d'*acide phosphorique R* (impureté B) à 0,3 g/L et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Précolonne :

– *dimensions* : *l* = 0,05 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse d'anions R,*
– *dimensions des particules* : 9 µm.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse d'anions R,*
– *dimensions des particules* : 9 µm.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*hydroxyde de sodium R* à 0,21 g/L dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* ; fermez immédiatement le flacon, mélangez et utilisez sous pression d'hélium ;

– *phase mobile B* : solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4,2 g/L dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* ; fermez immédiatement le flacon, mélangez et utilisez sous pression d'hélium ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	90 → 60	10 → 40
10 - 22	60 → 50	40 → 50
22 - 23	50 → 20	50 → 80
23 - 25	20	80

Débit : 1 mL/min.

Détection : détecteur à conductivité. Utilisez un suppresseur d'anions auto-régénéré.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté B.

Rétention relative par rapport au clodronate (temps de rétention = environ 13 min) : impuretés A et B = environ 0,7 ; impureté D = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 3, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au clodronate.

Limites :

– *somme des impuretés A et B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

0,5 g de clodronate disodique tétrahydraté satisfont à l'essai G. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 18,5 pour cent à 21,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de clodronate disodique tétrahydraté.

DOSAGE

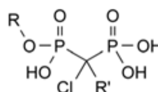
Dissolvez 0,140 g de clodronate disodique tétrahydraté dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 10 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et des billes de verre. Faites bouillir jusqu'à décoloration complète de la solution (environ 10 min). Refroidissez dans un bain d'eau glacée et ajoutez 30 mL d'*eau R* et 10 mL d'*acide nitrique R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 14,44 mg de $CH_2Cl_2Na_2O_6P_2$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *D.*



A. R = $CH(CH_3)_2$, R′ = Cl : acide [dichloro[hydroxy(1-méthyléthoxy)phosphinoyl]méthyl]phosphonique,

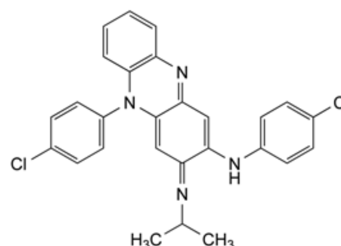
D. R = R′ = H : acide (chlorométhylène)bis(phosphonique),

B. H_3PO_4 : acide phosphorique.

01/2008:2054

CLOFAZIMINE

Clofaziminum



$C_{27}H_{22}Cl_2N_4$ M_r 473,4

[2030-63-9]

DÉFINITION

N,5-Bis(4-chlorophényl)-3-[(1-méthyléthyl)imino]-3,5-dihydrophénazin-2-amine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, brun-rouge.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

La clofazimine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *clofazimine SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *chlorure de méthylène R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de clofazimine dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *clofazimine SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *propanol R, chlorure de méthylène R* (6:85 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Premier développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : horizontalement à l'air pendant 5 min.

Second développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air pendant 5 min.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Monographies C

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dissolvez 2 mg de clofazimine dans 3 mL d'*acétone R* et ajoutez 0,1 mL d'*acide chlorhydrique R*. Il apparaît une intense coloration violette. Ajoutez 0,5 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 200 g/L. La solution vire au rouge orangé.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de clofazimine dans la phase mobile et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *clofazimine pour conformité du système SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 2,25 g de *laurilsulfate de sodium R*, 0,85 g d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* et 0,885 g de *phosphate disodique R* dans de l'*eau R*. Ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 500 mL avec de l'*eau R*. Mélangez 35 volumes de cette solution et 65 volumes d'*acétonitrile R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la clofazimine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *clofazimine pour conformité du système SCR* pour identifier le pic dû à l'impureté B.

Rétention relative par rapport à la clofazimine (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,7 ; impureté B = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : séparation jusqu'à la ligne de base entre les pics dus à l'impureté B et à la clofazimine.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impureté B* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g satisfont à l'essai limite C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de clofazimine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de clofazimine.

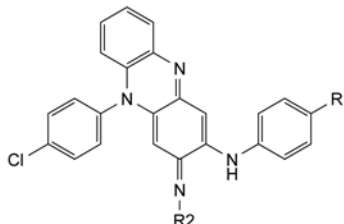
DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de clofazimine dans 5 mL de *chlorure de méthylène R*, puis ajoutez 20 mL d'*acétone R* et 5 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 47,34 mg de $C_{27}H_{22}Cl_2N_4$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



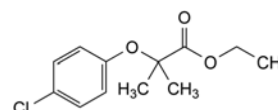
A. R1 = Cl, R2 = H : *N*,5-bis(4-chlorophényl)-3-imino-3,5-dihydrophénazin-2-amine,

B. R1 = H, R2 = $CH(CH_3)_2$: 5-(4-chlorophényl)-3-[(1-méthyléthyl)imino]-*N*-phényl-3,5-dihydrophénazin-2-amine.

01/2008:0318

CLOFIBRATE

Clofibratum



$C_{12}H_{15}ClO_3$ M_r 242,7
[637-07-0]

DÉFINITION

2-(4-Chlorophénoxy)-2-méthylpropionate d'éthyle.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, presque incolore.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *clofibrate SCR*.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).
Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de clofibrate dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.
Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.
Région spectrale : 250-350 nm pour la solution à examiner (a) ; 220-250 nm pour la solution à examiner (b).
Maximums d'absorption : à 280 nm et 288 nm pour la solution à examiner (a) ; à 226 nm pour la solution à examiner (b).
Absorbances spécifiques aux maximums d'absorption :
– à 226 nm : environ 460 pour la solution à examiner (b),
– à 280 nm : environ 44 pour la solution à examiner (a),
– à 288 nm : environ 31 pour la solution à examiner (a).

ESSAI

Densité (*2.2.5*) : 1,138 à 1,147.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,500 à 1,505.

Acidité. A 1,0 g de clofibrate, ajoutez 10 mL d'*éthanol anhydre R* et 0,1 mL de *solution de rouge de phénol R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances volatiles apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. A 10,0 g de clofibrate, ajoutez un mélange de 10 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 10 mL d'*eau R*. Agitez, séparez la phase inférieure organique, lavez-la avec 5 mL d'*eau R* et ajoutez l'eau de lavage à la phase aqueuse. Séchez la phase organique sur du *sulfate de sodium anhydre R* et utilisez-la comme solution à examiner. Recueillez la phase aqueuse pour l'essai du 4-chlorophénol.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,12 g de clofibrate dans du *chloroforme R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *chloroforme R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,12 g de *2-(4-chlorophénoxy)-2-méthylpropionate de méthyle SCR* dans du clofibrate et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec du clofibrate. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du clofibrate.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 1,5 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R* (250-420 µm) imprégnée de 30 pour cent *m/m* de *poly(diméthyl)siloxane R* ou *terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R* (150-180 µm) imprégnée de 10 pour cent *m/m* de *poly(diméthyl)siloxane R,*
– *température* : 185 °C.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 4, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû au 2-(4-chlorophénoxy)-2-méthylpropionate de méthyle et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au clofibrate.

Limite :

– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic dû au clofibrate dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent).

4-Chlorophénol. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) selon les indications de l'essai des substances volatiles apparentées avec les modifications suivantes.

Solution à examiner. Utilisez la phase aqueuse recueillie dans l'essai des substances volatiles apparentées. Agitez avec 2 fois 5 mL de *chloroforme R* et éliminez la phase organique. Acidifiez la phase aqueuse en ajoutant, goutte à goutte, de l'*acide chlorhydrique R*. Agitez le liquide avec 3 fois 3 mL de *chloroforme R*. Réunissez les phases organiques et complétez à 10,0 mL avec du *chloroforme R*.

Solution témoin. Dissolvez 0,25 g de *chlorophénol R* dans du *chloroforme R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *chloroforme R*.

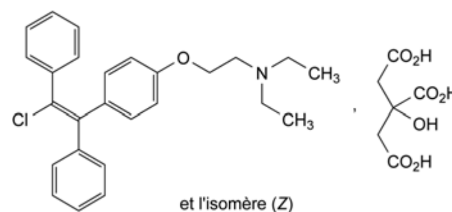
Limite :

– *4-chlorophénol* : au maximum la surface du pic dû au 4-chlorophénol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (25 ppm).

01/2008:0997

CLOMIFÈNE (CITRATE DE)

Clomifeni citras



$C_{32}H_{36}ClNO_8$ M_r 598,1
[50-41-9]

DÉFINITION

Mélange des isomères (*E*) et (*Z*) du dihydrogénocitrate de 2-[4-(2-chloro-1,2-diphényléthényl)phénoxy]-*N,N*-diéthyléthanamine.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaune pâle.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.
Comparaison : *citrate de clomifène SCR*.

B. Dissolvez environ 5 mg de citrate de clomifène dans 5 mL d'un mélange de 1 volume d'*anhydride acétique R* et de 5 volumes de *pyridine R*, puis chauffez au bain-marie. Il apparaît une coloration rouge intense.

ESSAI

Préparez les solutions à l'abri de la lumière, dans des flacons de verre brun. Veillez à réduire au minimum l'exposition à la lumière du jour jusqu'au moment de l'analyse chromatographique.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 12,5 mg de citrate de clomifène dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 12,5 mg de *citrate de clomifène pour essai de validité SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice butylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 400 mL d'*acétonitrile R* avec 600 mL d'*eau R* et ajoutez 8,0 mL de *diéthylamine R* ; ajustez à pH 6,2 avec environ 1-2 mL d'*acide phosphorique R*, en réduisant progressivement les volumes ajoutés lorsque l'on approche du pH recherché.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 233 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 1 h.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du clomifène.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 15, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au clomifène ; si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile,

– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *citrate de clomifène pour essai de validité SCR*.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent) ;

– *impuretés B, C, D, E, F, G, H* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) ;

– *total* : au maximum 1,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,5 pour cent) ;

– *limite d'exclusion* : 0,025 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dont le temps de rétention relatif, par rapport au pic principal, est inférieur ou égal à 0,2.

Isomère (*Z*). Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de citrate de clomifène dans 25 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*, ajoutez 5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et agitez avec 3 fois 25 mL de *chloroforme exempt d'éthanol R*. Réunissez les extraits et lavez avec 10 mL d'*eau R*, puis séchez sur du *sulfate de sodium anhydre R* et complétez à 100 mL avec du *chloroforme exempt d'éthanol R*. A 20 mL de cette solution, ajoutez 0,1 mL de *triéthylamine R* et complétez à 100 mL avec de l'*hexane R*.

Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *citrate de clomifène SCR* dans 25 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*, ajoutez 5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et agitez avec 3 fois 25 mL de *chloroforme exempt d'éthanol R*. Réunissez les extraits et lavez avec 10 mL d'*eau R*, puis séchez sur du *sulfate de sodium anhydre R* et complétez à 100 mL avec du *chloroforme exempt d'éthanol R*. A 20 mL de cette solution, ajoutez 0,1 mL de *triéthylamine R* et complétez à 100 mL avec de l'*hexane R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 4 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile : *triéthylamine R, chloroforme exempt d'éthanol R, hexane R* (1:200:800 *V/V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 302 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 2 h.

Injection : 50 µL.

Identification des pics : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin présente un pic dû à l'isomère (*E*) immédiatement suivi d'un pic dû à l'isomère (*Z*).

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 1,0 entre les pics dus aux isomères (*E*) et (*Z*) ; si nécessaire, ajustez les proportions relatives de chloroforme exempt d'éthanol et d'hexane dans la phase mobile.

Mesurez la surface du pic dû à l'isomère (*Z*) dans les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin. Calculez la teneur en isomère (*Z*), exprimée en teneur pour cent de la quantité totale de citrate de clomifène, d'après la teneur déclarée du *citrate de clomifène SCR*.

Limite :

– *isomère (Z)* : 30,0 pour cent à 50,0 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,000 g de citrate de clomifène.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de citrate de clomifène dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

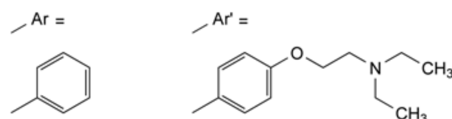
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 59,81 mg de $C_{32}H_{36}ClNO_8$.

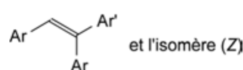
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

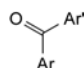
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G, H.*

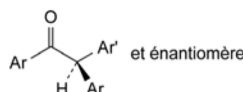




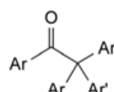
A. 2-[4-(1,2-diphényléthényl)phénoxy]-*N,N*-diéthyléthanamine,



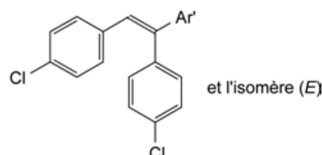
B. [4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]phénylméthanone,



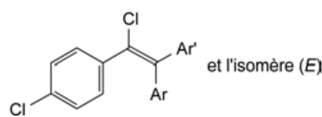
C. (2*RS*)-2-[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-1,2-diphényléthanone,



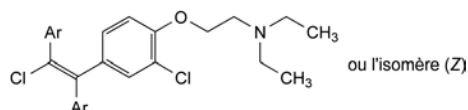
D. 2,2-bis[4-[2-(diéthylamino)éthoxy]phényl]-1,2-diphényléthanone,



E. 2-[4-[1,2-bis(4-chlorophényl)éthényl]phénoxy]-*N,N*-diéthyléthanamine,



F. 2-[4-[2-chloro-2-(4-chlorophényl)-1-phényléthényl]-phénoxy]-*N,N*-diéthyléthanamine,

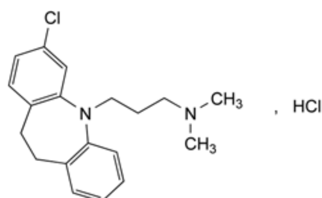


GH. 2-[2-chloro-4-(2-chloro-1,2-diphényléthényl)phénoxy]-*N,N*-diéthyléthanamine (G. isomère à point de fusion supérieur ; H. isomère à point de fusion inférieur).

01/2008:0889
corrigé 6.0

CLOMIPRAMINE (CHLORHYDRATE DE)

Clomipramini hydrochloridum



$C_{19}H_{24}Cl_2N_2$ M_r 351,3
[17321-77-6]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 3-(3-chloro-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b*, *f*]azépin-5-yl)-*N,N*-diméthylpropan-1-amine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou légèrement jaune, légèrement hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'alcool.

Le chlorhydrate de clomipramine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 191 °C à 195 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*. La transmittance à environ 2000 cm^{-1} (5 µm) est au minimum de 65 pour cent sans compensation.

Comparaison : *chlorhydrate de clomipramine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de chlorhydrate de clomipramine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate de clomipramine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, acétone R, acétate d'éthyle R* (5:25:75 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *dichromate de potassium R* à 5 g/L dans une solution d'*acide sulfurique R* à 20 pour cent *V/V*. Examinez immédiatement.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez environ 5 mg de chlorhydrate de clomipramine dans 2 mL d'*acide nitrique R*. Il se développe une coloration bleue intense.

E. Dissolvez environ 50 mg de chlorhydrate de clomipramine dans 5 mL d'*eau R* et ajoutez 1 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et filtrez. Acidifiez le filtrat avec de l'*acide nitrique dilué R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate de clomipramine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé I*).

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 5,0 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie en phase liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de substance à examiner dans un mélange de 25 volumes de phase mobile B et de 75 volumes de phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de phases mobiles.

Solution témoin (a). Dissolvez 22,6 mg de *chlorhydrate d'imipramine SCR*, 4,0 mg d'*impureté C de clomipramine SCR*, 4,0 mg d'*impureté D de clomipramine SCR* et 2,0 mg d'*impureté F de clomipramine SCR* dans un mélange de 25 volumes de phase mobile B et de 75 volumes de phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de phases mobiles. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec un mélange de 25 volumes de phase mobile B et de 75 volumes de phase mobile A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 25 volumes de phase mobile B et de 75 volumes de phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez 10,0 mg de *chlorhydrate de clomipramine SCR* et 3,0 mg d'*impureté C de clomipramine SCR* dans un mélange de 25 volumes de phase mobile B et de 75 volumes de phase mobile A et complétez à 20,0 mL avec le même mélange de phases mobiles. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec un mélange de 25 volumes de phase mobile B et de 75 volumes de phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice cyanopropylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 1,2 g de *phosphate monosodique R* dans de l'*eau R*, ajoutez 1,1 mL de *nonylamine R*, ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*.

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	75	25
10 - 20	75 → 65	25 → 35
20 - 32	65	35
32 - 34	65 → 75	35 → 25
34 - 44	75	25

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Monographies C

Rétention relative par rapport à la clomipramine (temps de rétention : environ 8 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté D = environ 1,7 ; impureté E = environ 2,5 ; impureté F = environ 3,4 ; impureté G = environ 4,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à la clomipramine et à l'impureté C.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *impureté C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté F* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum 0,1 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total des autres impuretés* : au maximum 0,2 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,01 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,01 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

2,0 g de chlorhydrate de clomipramine satisfont à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 4 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de clomipramine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de clomipramine.

DOSAGE

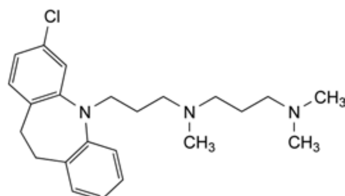
Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de clomipramine dans 50 mL d'*alcool R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 35,13 mg de $C_{19}H_{24}Cl_2N_2$.

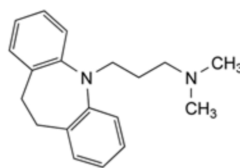
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

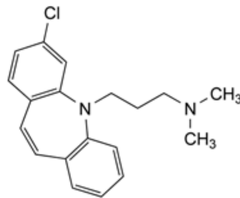
IMPURETÉS



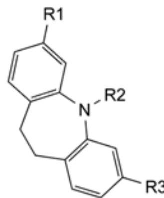
A. *N*-[3-(3-chloro-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépin-5-yl)propyl]-*N,N′,N′*-triméthylpropane-1,3-diamine,



B. 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépin-5-yl)-*N,N*-diméthylpropan-1-amine (imipramine),



C. 3-(3-chloro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépin-5-yl)-*N,N*-diméthylpropan-1-amine,



D. R1 = R3 = Cl, R2 = CH_2-CH_2-CH_2-$N(CH_3)_2$: 3-(3,7-dichloro-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépin-5-yl)-*N,N*-diméthylpropan-1-amine,

E. R1 = R2 = R3 = H : 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépine (iminodibenzyle),

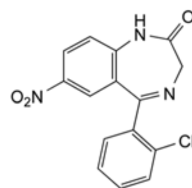
F. R1 = Cl, R2 = R3 = H : 3-chloro-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépine,

G. R1 = Cl, R2 = CH_2-CH=CH_2, R3 = H : 3-chloro-5-(prop-2-ényl)-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépine.

01/2008:0890
corrigé 6.0

CLONAZÉPAM

Clonazepamum



$C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ M_r 315,7
[1622-61-3]

DÉFINITION

5-(2-Chlorophényl)-7-nitro-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline légèrement jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et dans le méthanol.

F : environ 239 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du clonazépam de la Ph. Eur.*

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière et préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Mélange de solvants : *tétrahydrofurane R, méthanol R, eau R* (10:42:48 *V/V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de clonazépam dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de clonazépam et 5 mg de *flunitrazépam R* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 1,0 mg d'*impureté B de clonazépam SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 10 volumes de *tétrahydrofurane R*, 42 volumes de *méthanol R* et 48 volumes d'une solution de *phosphate d'ammonium R* à 6,6 g/L préalablement ajustée à pH 8,0 avec une solution à 40 g/L d'*hydroxyde de sodium R* ou avec de l'*acide phosphorique dilué R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du clonazépam.

Rétention relative par rapport au clonazépam (temps de rétention = environ 7 min) : impureté B = environ 2,1 ; impureté A = environ 2,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,8 entre les pics dus au flunitrazépam et au clonazépam.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de clonazépam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de clonazépam.

DOSAGE

Dissolvez 0,275 g de clonazépam dans 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

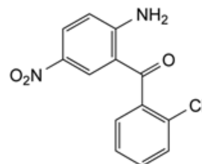
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 31,57 mg de $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$.

CONSERVATION

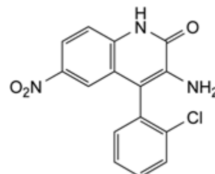
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. (2-amino-5-nitrophényl)(2-chlorophényl)méthanone,

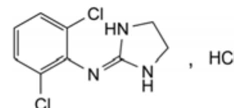


B. 3-amino-4-(2-chlorophényl)-6-nitroquinoléin-2(1*H*)-one.

01/2008:0477
corrigé 6.3

CLONIDINE (CHLORHYDRATE DE)

Clonidini hydrochloridum



$C_9H_{10}Cl_3N_3$ M_r 266,6
[4205-91-8]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 2,6-dichloro-*N*-(imidazolidin-2-ylidène)aniline.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de chlorhydrate de clonidine dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide.

Région spectrale : 245-350 nm.

Maximums d'absorption : à 272 nm et 279 nm.

Inflexion : à 265 nm.

Absorbance spécifique aux maximums d'absorption :

– à 272 nm : environ 18,
– à 279 nm : environ 16.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de clonidine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de chlorhydrate de clonidine dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de clonidine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, butanol R, eau R* (10:40:50 *V/V/V*) ; laissez les phases se séparer, filtrez la phase supérieure et utilisez le filtrat.

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution d'iodobismuthate de potassium R2*. Laissez sécher à l'air pendant 1 h. Répétez la pulvérisation avec la *solution d'iodobismuthate de potassium R2* et pulvérisez immédiatement une solution de *nitrite de sodium R* à 50 g/L.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Le chlorhydrate de clonidine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,25 g de chlorhydrate de clonidine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,0 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de clonidine dans la phase mobile A et complétez à 50 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté B de clonidine SCR* dans 2 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 5 mL avec la phase mobile A. A 1 mL de cette solution, ajoutez 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec la phase mobile A.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice propylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 40 °C.

Phase mobile :
- *phase mobile A* : dissolvez 4 g de *phosphate monopotassique R* dans 1000 mL d'*eau R* et ajustez à pH 4,0 avec de l'*acide phosphorique R,*
- *phase mobile B* : phase mobile A, *acétonitrile R1* (25:75 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0	90	10
0 - 15	90 → 30	10 → 70
15 - 15,1	30 → 90	70 → 10
15,1 - 20	90	10

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 5 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus à la clonidine et à l'impureté B.

Limites :
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de clonidine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de clonidine.

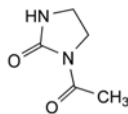
DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de clonidine dans 70 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par la *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

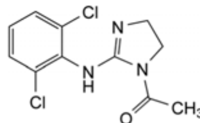
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 26,66 mg de $C_9H_{10}Cl_3N_3$.

IMPURETÉS

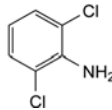
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C.*



A. 1-acétylimidazolidin-2-one,



B. 1-acétyl-2-[(2,6-dichlorophényl)amino]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole,

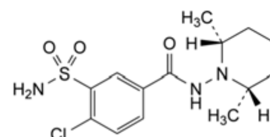


C. 2,6-dichloroaniline.

04/2008:1747
corrigé 7.0

CLOPAMIDE

Clopamidum



$C_{14}H_{20}ClN_3O_3S$ M_r 345,8

[636-54-4]

DÉFINITION

4-Chloro-*N*-[(2*RS*,6*SR*)-2,6-diméthylpipéridin-1-yl]-3-sulfamoylbenzamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

PRODUCTION

La méthode de production est évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation d'un composé *N*-nitroso (*cis*-2,6-diméthyl-1-nitrosopipéridine). Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que ce composé *N*-nitroso est absent dans le produit final.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre, assez soluble dans le méthanol.

Le clopamide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *clopamide SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal de *méthanol R*, évaporez à siccité au bain-marie et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 100 mg de clopamide dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *clopamide pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés B, C et H) dans 1,0 mL de *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 40,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 1,0 g d'*acétate d'ammonium R* dans 950 mL d'*eau R*, ajustez à pH 2,0 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,
– *phase mobile C* : *eau R, tétrahydrofurane pour chromatographie R* (20:80 *V/V*) ; cette phase mobile permet un rinçage adéquat du système,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)	Phase mobile C (pour cent *V/V*)
0 - 35	95 → 75	5 → 25	0
35 - 45	75 → 35	25 → 65	0
45 - 50	35 → 30	65 → 0	0 → 70
50 - 60	30	0	70

Débit : 0,4 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *clopamide pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C et H.

Rétention relative par rapport au clopamide (temps de rétention = environ 33 min) : impureté C = environ 0,8 ; impureté H = environ 1,2 ; impureté B = environ 1,4.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3 entre les pics dus à l'impureté C et au clopamide.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,5 ; impureté H = 0,4 ;
– *impuretés B, C, H* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 0,25 g de clopamide dans un mélange de 20 volumes d'*acétone R* et de 80 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 20 mL de solution satisfont à l'essai B modifié. Préparez la solution témoin avec 0,5 mL d'une *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R* complétée à 20 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétone R* et de 80 volumes de *méthanol R*. Préparez la solution à blanc avec 20 mL d'un mélange de 20 volumes d'*acétone R* et 85 volumes de *méthanol R*.

Filtrez les solutions sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm) pour évaluer le résultat.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de clopamide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de clopamide.

DOSAGE

Dissolvez 0,280 g de clopamide dans 70 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en déterminant le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 34,58 mg de $C_{14}H_{20}ClN_3O_3S$.

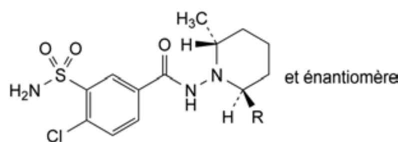
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

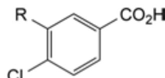
Impuretés spécifiées : B, C, H.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, G.*



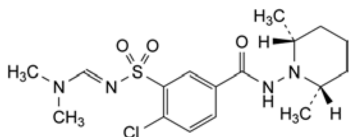
A. R = CH_3 : 4-chloro-*N*-[(2*RS*,6*RS*)-2,6-diméthylpipéridin-1-yl]-3-sulfamoylbenzamide (*trans*-clopamide),

G. R = H : 4-chloro-*N*-[(2*RS*)-2-méthylpipéridin-1-yl]-3-sulfamoylbenzamide,



B. R = H : acide 4-chlorobenzoïque,

C. R = SO_2-NH_2 : acide 4-chloro-3-sulfamoylbenzoïque,

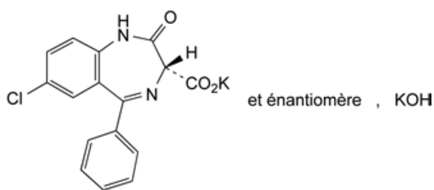


H. 4-chloro-3-[(*E*)-[(diméthylamino)méthylène]sulfamoyl]-*N*-[(2*RS*,6*SR*)-2,6-diméthylpipéridin-1-yl]benzamide.

01/2008:0898

CLORAZÉPATE DIPOTASSIQUE

Dikalii clorazepas



$C_{16}H_{11}ClK_2N_2O_4$ M_r 408,9
[57109-90-7]

DÉFINITION

Composé équimoléculaire entre le (3*RS*)-7-chloro-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-3-carboxylate de potassium et l'hydroxyde de potassium.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaune pâle.

Solubilité : facilement soluble à très soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

Les solutions dans l'eau et dans l'alcool sont instables et sont à utiliser immédiatement.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Dissolvez 10,0 mg de clorazépate dipotassique dans une solution de *carbonate de potassium R* à 0,3 g/L et complétez à 100,0 mL avec la même solution (solution A). Prélevez 10,0 mL de solution A et complétez à 100,0 mL avec une solution de *carbonate de potassium R* à 0,3 g/L (solution B). Examinée de 280 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution A présente un large maximum d'absorption à environ 315 nm. L'absorbance spécifique à ce maximum d'absorption est de 49 à 56. Examinée de 220 nm à 280 nm (*2.2.25*), la solution B présente un maximum d'absorption à 230 nm. L'absorbance spécifique à ce maximum d'absorption est de 800 à 870.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles.
Comparaison : *spectre de référence du clorazépate dipotassique de la Ph. Eur.*

C. Dissolvez environ 20 mg de clorazépate dipotassique dans 2 mL d'*acide sulfurique R*. Observée en lumière ultraviolette à 365 nm, la solution présente une fluorescence jaune.

D. Dissolvez 0,5 g de clorazépate dipotassique dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de thymol R*. La solution est bleu-violet.

E. Dans un creuset, introduisez 1,0 g de clorazépate dipotassique et ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Chauffez au bain-marie puis calcinez jusqu'à disparition de toutes les particules noires. Laissez refroidir. Reprenez le résidu par de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. La solution donne la réaction (b) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez rapidement et en agitant 2,0 g de clorazépate dipotassique dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. Observez immédiatement.

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de clorazépate dipotassique dans de l'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant. Agitez immédiatement avec 2 fois 5,0 mL de *chlorure de méthylène R*. Réunissez les phases organiques et complétez à 10,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*aminochlorobenzophénone R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *nordazépam SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 20,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg de *nordazépam SCR* et 5 mg de *nitrazépam SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acétone R, chlorure de méthylène R* (15:85 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) présente 2 taches nettement séparées.

Limites A :

– *impureté B* : s'il apparaît une tache due à l'impureté B, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *toute autre impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache due à l'impureté B, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Détection B : pulvérisez une solution récemment préparée de *nitrite de sodium R* à 10 g/L dans de l'*acide chlorhydrique dilué R*. Faites sécher dans un courant d'air chaud. Pulvérisez une solution de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 4 g/L dans de l'*alcool R*.

Limites B :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent déterminé sous vide à 60 °C pendant 4 h sur 1,000 g de clorazépate dipotassique.

DOSAGE

Dissolvez 0,130 g de clorazépate dipotassique dans 10 mL d'*acide acétique anhydre R*, puis ajoutez 30 mL de *chlorure de méthylène R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez les 2 points d'inflexion par potentiométrie (*2.2.20*).

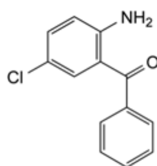
Au 2e point d'inflexion, 1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 13,63 mg de $C_{16}H_{11}ClK_2N_2O_4$.

CONSERVATION

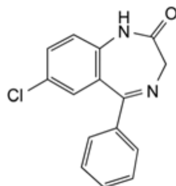
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. (2-amino-5-chlorophényl)phénylméthanone (aminochlorobenzophénone),

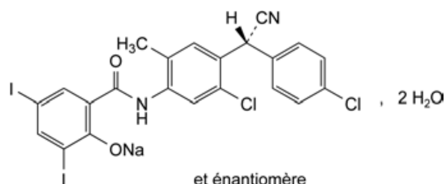


B. 7-chloro-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one (nordazépam).

01/2008:1716
corrigé 7.0

CLOSANTEL SODIQUE DIHYDRATÉ POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Closantelum natricum dihydricum ad usum veterinarium



$C_{22}H_{13}Cl_2I_2N_2NaO_2,2H_2O$ M_r 721
[61438-64-0]

DÉFINITION

Sel sodique dihydraté du *N*-[5-chloro-4-[(*RS*)-(4-chlorophényl)cyanométhyl]-2-méthylphényl]-2-hydroxy-3,5-diiodobenzamide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaune, légèrement hygroscopique.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans le méthanol.

La substance à examiner présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles sans recristallisation.
Comparaison : *closantel sodique dihydraté SCR*.

B. Dissolvez 0,1 g de substance à examiner dans 2 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. La solution donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,50 g de substance à examiner dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et protégez-les de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *closantel pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A à J) dans du *méthanol R* et complétez à 1,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : à 100 mL d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 7,7 g/L préalablement ajustée à pH 4,3 avec de l'*acide acétique R*, ajoutez 50 mL d'*acétonitrile R* et 850 mL d'*eau R* ;
– *phase mobile B* : à 100 mL d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 7,7 g/L préalablement ajustée à pH 4,3 avec de l'*acide acétique R*, ajoutez 50 mL d'*eau R* et 850 mL d'*acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	50	50
2 - 22	50 → 20	50 → 80
22 - 27	20	80

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport au closantel (temps de rétention = environ 16 min) : impureté A = environ 0,07 ; impureté B = environ 0,48 ; impureté C = environ 0,62 ; impureté D = environ 0,65 ; impureté E = environ 0,82 ; impureté F = environ 0,89 ; impureté G = environ 0,93 ; impureté H = environ 1,13 ; impureté I = environ 1,16 ; impureté J = environ 1,55.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : séparation jusqu'à la ligne de base entre les pics dus à l'impureté G et au closantel,
– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *closantel pour conformité du système SCR*.

Monographies C

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,5 ; impureté B = 1,3 ;
– *impureté G* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *impuretés F, H, I* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent) ;
– *impuretés A, B, C, D, E, J* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *total* : au maximum 7,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 4,8 pour cent à 5,8 pour cent, déterminé sur 0,250 g de substance à examiner.

Utilisez comme solvant un mélange de 1 volume de *diméthylformamide R* et de 4 volumes de *méthanol R*.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de substance à examiner dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

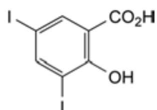
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 68,5 mg de $C_{22}H_{13}Cl_2I_2N_2NaO_2$.

CONSERVATION

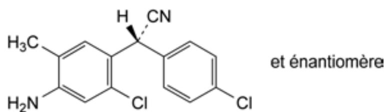
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

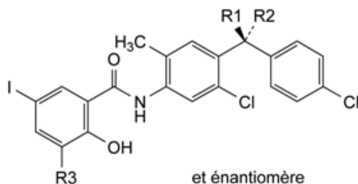
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J.



A. acide 2-hydroxy-3,5-diiodobenzoïque,



B. (2*RS*)-(4-amino-2-chloro-5-méthylphényl)(4-chlorophényl)éthanenitrile,



C. R1 = H, R2 = CO_2H, R3 = I : acide (2*RS*)-[2-chloro-4-[(2-hydroxy-3,5-diiodobenzoyl)amino]-5-méthylphényl](4-chlorophényl)acétique,

D. R1 = H, R2 = $CONH_2$, R3 = I : *N*-[4-[(1*RS*)-2-amino-1-(4-chlorophényl)-2-oxoéthyl]-5-chloro-2-méthylphényl]-2-hydroxy-3,5-diiodobenzamide,

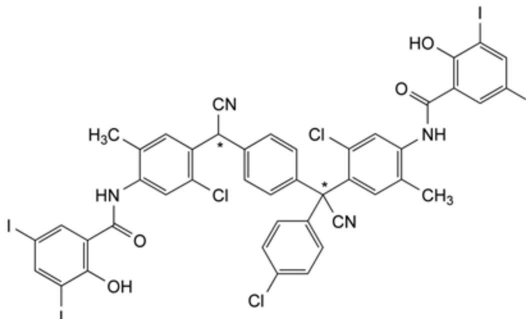
E. R1 = H, R2 = CN, R3 = Cl : 3-chloro-*N*-[5-chloro-4-[(*RS*)-(4-chlorophényl)cyanométhyl]-2-méthylphényl]-2-hydroxy-5-iodobenzamide,

F. R1 + R2 = O, R3 = I : *N*-[5-chloro-4-(4-chlorobenzoyl)-2-méthylphényl]-2-hydroxy-3,5-diiodobenzamide,

G. R1 = H, R2 = C(=NH)OCH_3, R3 = I : (2*RS*)-2-[2-chloro-4-[(2-hydroxy-3,5-diiodobenzoyl)amino]-5-méthylphényl]-2-(4-chlorophényl)acétimidate de méthyle,

H. R1 = H, R2 = CO-OCH_3, R3 = I : (2*RS*)-[2-chloro-4-[(2-hydroxy-3,5-diiodobenzoyl)amino]-5-méthylphényl](4-chlorophényl)acétate de méthyle,

I. R1 = R3 = H, R2 = CN : *N*-[5-chloro-4-[(*RS*)-(4-chlorophényl)cyanométhyl]-2-méthylphényl]-2-hydroxy-5-iodobenzamide,

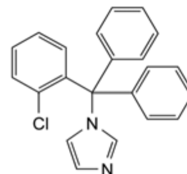


J. *N*-[5-chloro-4-[[4-[[2-chloro-4-[(2-hydroxy-3,5-diiodobenzoyl)amino]-5-méthylphényl]cyanométhyl]phényl]-(4-chlorophényl)cyanométhyl]-2-méthylphényl]-2-hydroxy-3,5-diiodobenzamide.

04/2008:0757

CLOTRIMAZOLE

Clotrimazolum



$C_{22}H_{17}ClN_2$ M_r 344,8

[23593-75-1]

DÉFINITION

1-[(2-Chlorophényl)diphénylméthyl]-1*H*-imidazole.

Teneur : 98,5 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 141 °C à 145 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *clotrimazole SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de clotrimazole dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg de *clotrimazole SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R1*, *propanol R*, *toluène R* (0,5:10:90 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de clotrimazole dans de l'*acétonitrile R1* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R1*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétonitrile R1*.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *clotrimazole pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B et F) dans 1,0 mL d'*acétonitrile R1*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*imidazole SCR* (impureté D) et 5,0 mg d'*impureté E de clotrimazole SCR* dans de l'*acétonitrile R1* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*acétonitrile R1*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* à particules sphériques (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 1,0 g de *phosphate monopotassique R* et 0,5 g d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R1* dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	75	25
3 - 25	75 → 20	25 → 80
25 - 30	20	80

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport au clotrimazole (temps de rétention = environ 12 min) : impureté D = environ 0,1 ; impureté F = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,1 ; impureté E = environ 1,5 ; impureté A = environ 1,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté F et au clotrimazole,
– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *clotrimazole pour identification des pics SCR*.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *impureté F* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de clotrimazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de clotrimazole.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de clotrimazole dans 80 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,3 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune-brun au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 34,48 mg de $C_{22}H_{17}ClN_2$.

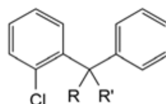
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, D, E, F.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C*.

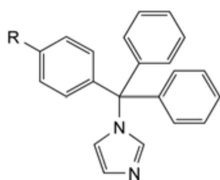


A. R = OH, R' = C_6H_5 : (2-chlorophényl)diphénylméthanol,

C. R = Cl, R′ = C_6H_5 : 1-chloro-2-(chlorodiphénylméthyl)benzène,

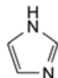
E. R + R′ = O : (2-chlorophényl)phénylméthanone (2-chlorobenzophénone),

Monographies C



B. R = Cl 1-[(4-chlorophényl)diphénylméthyl]-1*H*-imidazole,

F. R = H : 1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole (déchloroclotrimazole),

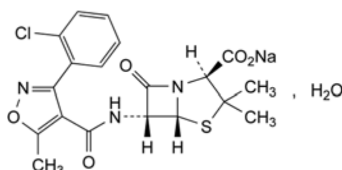


D. imidazole.

01/2008:0661

CLOXACILLINE SODIQUE

Cloxacillinum natricum



$C_{19}H_{17}ClN_3NaO_5S,H_2O$ M_r 475,9

[7081-44-9]

DÉFINITION

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(2-Chlorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de sodium monohydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *cloxacilline sodique SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de cloxacilline sodique dans 5 mL d'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *cloxacilline sodique SCR* dans 5 mL d'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *cloxacilline sodique SCR*, 25 mg de *dicloxacilline sodique SCR* et 25 mg de *flucloxacilline sodique SCR* dans 5 mL d'*eau R*.

Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R*.

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*acétone R* et 70 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 154 g/L, puis ajustez à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches. Examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 3 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 150 mm et d'un diamètre de 15 mm, introduisez environ 2 mg de cloxacilline sodique. Humectez avec 0,05 mL d'*eau R* et ajoutez 2 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R*. Mélangez le contenu du tube en tournant ; la solution est jaune-vert pâle. Immergez le tube dans un bain-marie pendant 1 min ; il se développe une coloration jaune.

D. La cloxacilline sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de cloxacilline sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 430 nm est au maximum de 0,04.

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 160 à + 169 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de cloxacilline sodique dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de cloxacilline sodique dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *cloxacilline sodique SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *flucloxacilline sodique SCR* et 5 mg de *cloxacilline sodique SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 25 volumes d'*acétonitrile R* et 75 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 2,7 g/L ajustée à pH 5,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de la cloxacilline.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à la cloxacilline (1er pic) et à la flucloxacilline (2e pic).

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (5,0 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Procédé B*) : au maximum 20 ppm.

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,8 pour cent *m/m*.

Eau (*2.5.12*) : 3,0 pour cent à 4,5 pour cent, déterminé sur 0,300 g de cloxacilline sodique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,20 UI/mg, si la cloxacilline sodique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Conformité du système :

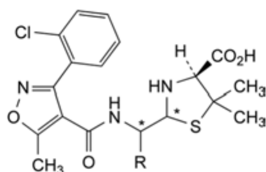
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent pour une série de 6 injections de solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{19}H_{17}ClN_3NaO_5S$ à partir de la teneur déclarée de la *cloxacilline sodique SCR*.

CONSERVATION

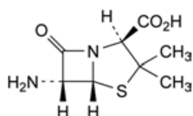
En récipient étanche, à une température ne dépassant pas 25 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

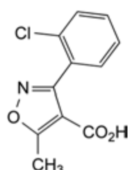


A. R = CO_2H : acide (4*S*)-2-[carboxy[[[3-(2-chlorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acide pénicilloïque de cloxacilline),

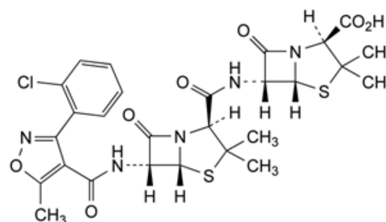
B. R = H : acide (2*RS*,4*S*)-2-[[[[3-(2-chlorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acide pénilloïque de cloxacilline),



C. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),



D. acide 3-(2-chlorophényl)-5-méthylisoxazole-4-carboxylique,

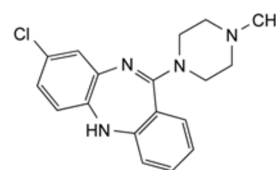


E. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(2-chlorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (amide de cloxacilline et de 6-APA).

01/2008:1191

CLOZAPINE

Clozapinum



$C_{18}H_{19}ClN_4$ M_r 326,8
[5786-21-0]

DÉFINITION

8-Chloro-11-(4-méthylpipérazin-1-yl)-5*H*-dibenzo[*b*,*e*][1,4]diazépine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La clozapine se dissout dans l'acide acétique dilué.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 182 °C à 186 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *clozapine SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *eau R, méthanol R2* (20:80 *V/V*).

Solution A. Dissolvez 2,04 g de *phosphate monopotassique R* dans 1000 mL d'*eau R* et ajustez à pH 2,4 ± 0,05 avec de l'*acide phosphorique dilué R*.

Solution à examiner. Dissolvez 75 mg de clozapine dans 80 mL de *méthanol R2* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *clozapine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C et D) dans 1,0 mL de mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acétonitrile pour chromatographie R, méthanol R2*, solution A (1:1:8 *V/V/V*),
– *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R, méthanol R2*, solution A (4:4:2 *V/V/V*),

Monographies C

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4	100	0
4 - 24	100 → 0	0 → 100
24 - 29	0	100

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 257 nm.

Injection : 20 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *clozapine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C et D.

Rétention relative par rapport à la clozapine (temps de rétention = environ 11 min) : impureté C = environ 0,9 ; impureté D = environ 1,1 ; impureté A = environ 1,6 ; impureté B = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté C et à la clozapine ;
– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) est semblable au chromatogramme fourni avec la *clozapine pour identification des pics SCR*.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté D par 2,7,
– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impuretés B, D* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de clozapine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de clozapine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de clozapine.

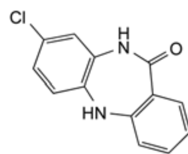
DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de clozapine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

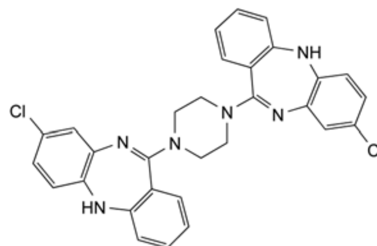
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 16,34 mg de $C_{18}H_{19}ClN_4$.

IMPURETÉS

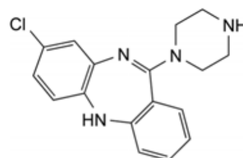
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



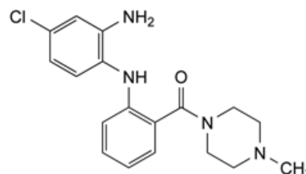
A. 8-chloro-5,10-dihydro-11*H*-dibenzo[*b*,*e*][1,4]diazépin-11-one,



B. 11,11′-(pipérazine-1,4-diyl)bis(8-chloro-5*H*-dibenzo[*b*,*e*][1,4]diazépine),



C. 8-chloro-11-(pipérazin-1-yl)-5*H*-dibenzo[*b*,*e*][1,4]diazépine,

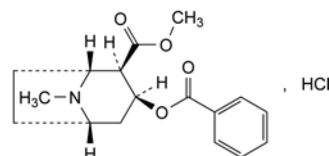


D. 1-[2-[(2-amino-4-chlorophényl)amino]benzoyl]-4-méthylpipérazine.

01/2008:0073
corrigé 6.0

COCAÏNE (CHLORHYDRATE DE)

Cocaini hydrochloridum



$C_{17}H_{22}ClNO_4$ M_r 339,8
[53-21-4]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(benzoyloxy)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylate de méthyle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

F : environ 197 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de cocaïne dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL

avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Examinée entre 220 nm et 350 nm (*2.2.25*), la solution présente 2 maximums d'absorption à 233 nm et 273 nm. L'absorbance spécifique à 233 nm est de 378 à 402.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du chlorhydrate de cocaïne de la Ph. Eur.*

C. Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate de cocaïne dans 5 mL d'*eau R* et ajoutez 1 mL d'*ammoniaque diluée R2*. Il se forme un précipité blanc. Amorcez la cristallisation en frottant la paroi du tube avec une baguette de verre. Recueillez les cristaux, lavez à l'*eau R* et séchez sous vide. Le point de fusion (*2.2.14*) des cristaux est de 96 °C à 99 °C.

D. Le chlorhydrate de cocaïne donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

E. Le chlorhydrate de cocaïne donne la réaction des alcaloïdes (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de cocaïne dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 10 mL de la solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 70 à – 73 (substance desséchée).

Dissolvez 0,50 g de chlorhydrate de cocaïne dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances facilement carbonisables. A 0,2 g de chlorhydrate de cocaïne, ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique R* et laissez reposer pendant 15 min. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé I*).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate de cocaïne dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de chlorhydrate de cocaïne dans de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. Laissez reposer pendant 15 min.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) présentant une surface spécifique de 335 m^2/g, un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 19,1 pour cent,
– *température* : 35 °C.

Phase mobile : *triéthylamine R, tétrahydrofurane R, acétonitrile R, eau R* (0,5:100:430:479,5 *V/V/V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 216 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport à la cocaïne (temps de rétention = environ 7,4 min) : produit de dégradation = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus à la cocaïne et au produit de dégradation.

Limites :

– *toute impureté éluant après le pic principal* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de cocaïne.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur le résidu obtenu dans l'essai de perte à la dessiccation.

DOSAGE

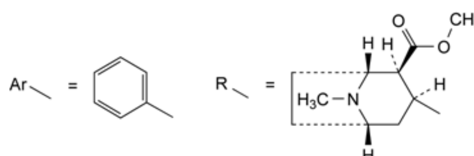
Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de cocaïne dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

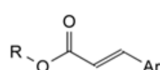
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 33,98 mg de $C_{17}H_{22}ClNO_4$.

CONSERVATION

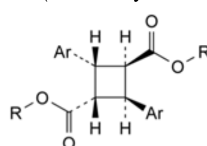
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

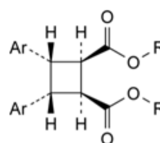




A. (1R,2R,3S,5S)-8-méthyl-3-[[(E)-3-phénylpropénoyl]oxy]-8-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylate de méthyle (cinnamoylcocaïne),



B. (1*r*,2*c*,3*t*,4*t*)-2,4-diphénylcyclobutane-1,3-dicarboxylate de bis[(1R,2R,3S,5S)-2-(méthoxycarbonyl)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle] (α-truxilline),



C. (1*r*,2*c*,3*t*,4*t*)-3,4-diphénylcyclobutane-1,2-dicarboxylate de bis[(1R,2R,3S,5S)-2-(méthoxycarbonyl)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle] (β-truxilline).

01/2010:1410

COCO (HUILE DE) RAFFINÉE

Cocois oleum raffinatum

[8001-31-8]

DÉFINITION

Huile grasse obtenue à partir de la partie solide et desséchée de l'albumen de *Cocos nucifera* L., puis raffinée.

CARACTÈRES

Aspect : masse onctueuse, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène et dans l'éther de pétrole (Eb : 65-70 °C), très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Indice de réfraction : environ 1,449, déterminé à 40 °C.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (voir Essai).

B. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Point de fusion (*2.2.14*) : 23 °C à 26 °C.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,5, déterminé sur 20,0 g d'huile de coco raffinée.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 5,0.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile de coco raffinée.

Impuretés à réaction alcaline (*2.4.19*). L'huile de coco raffinée satisfait à l'essai.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé B*). Avant de prélever l'échantillon, faites fondre l'huile de coco raffinée en chauffant doucement afin d'obtenir un liquide homogène.

Solution témoin. Dissolvez 15,0 mg de *tricaproïne SCR*, 80,0 mg de *tristéarine SCR*, 0,150 g de *tricaprine SCR*, 0,200 g de *tricapryline SCR*, 0,450 g de *trimyristine SCR* et 1,25 g de *trilaurine SCR* dans un mélange de 2 volumes de *chlorure de méthylène R* et de 8 volumes d'*heptane R*, puis complétez à 50 mL avec le même mélange de solvants en chauffant à 45-50 °C. Transférez 2 mL de ce mélange dans un tube à centrifugation de 10 mL muni d'un bouchon à vis et évaporez le solvant dans un courant d'*azote R*. Dissolvez avec 1 mL d'*heptane R* et 1 mL de *carbonate de diméthyle R* et agitez vigoureusement en chauffant doucement (50-60 °C). Ajoutez à la solution encore chaude 1 mL d'une solution de *sodium R* à 12 g/L dans le *méthanol anhydre R*, préparée avec les précautions nécessaires, et agitez vigoureusement pendant environ 5 min. Ajoutez 3 mL d'*eau distillée R* et agitez vigoureusement pendant environ 30 s. Centrifugez pendant 15 min à 1500 *g*. Injectez 1 µL de phase organique.

Calculez la teneur pour cent de chaque acide gras à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_{x,s,c}}{\sum A_{x,s,c}} \times 100 \text{ pour cent } m/m$$

$A_{x,s,c}$ représente la surface corrigée de chaque acide gras contenu dans la solution à examiner :

$$A_{x,s,c} = A_{x,s} \times R_c$$

R_c représente le facteur de correction relatif :

$$R_c = \frac{m_{x,r} \times A_{1,r}}{A_{x,r} \times m_{1,r}}$$

pour les pics dus aux esters méthyliques des acides caproïque, caprylique, caprique, laurique et myristique.

$m_{x,r}$ = masse de tricaproïne, de tricapryline, de tricaprine, de trilaurine ou de trimyristine dans la solution témoin, en milligrammes,

$m_{1,r}$ = masse de tristéarine dans la solution témoin, en milligrammes,

$A_{x,r}$ = surface des pics dus aux esters méthyliques des acides caproïque, caprylique, caprique, laurique et myristique dans la solution témoin,

$A_{1,r}$ = surface du pic dû à l'ester méthylique de l'acide stéarique dans la solution témoin,

$A_{x,s}$ = surface des pics dus aux esters méthyliques des acides gras spécifiés ou non spécifiés,

R_c = 1 pour les pics dus à chacun des esters méthyliques des acides gras spécifiés restants ou aux esters méthyliques d'acides gras non spécifiés.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile de coco raffinée :

- *acide caproïque* (*R_{Rt} 0,11*) : au maximum 1,5 pour cent,
- *acide caprylique* (*R_{Rt} 0,23*) : 5,0 pour cent à 11,0 pour cent,
- *acide caprique* (*R_{Rt} 0,56*) : 4,0 pour cent à 9,0 pour cent,
- *acide laurique* (*R_{Rt} 0,75*) : 40,0 pour cent à 50,0 pour cent,
- *acide myristique* (*R_{Rt} 0,85*) : 15,0 pour cent à 20,0 pour cent,
- *acide palmitique* (*R_{Rt} 0,93*) : 7,0 pour cent à 12,0 pour cent,
- *acide stéarique* (*R_{Rt} 1,00*) : 1,5 pour cent à 5,0 pour cent,
- *acide oléique et isomères* (*R_{Rt} 1,01*) : 4,0 pour cent à 10,0 pour cent,
- *acide linoléique* (*R_{Rt} 1,03*) : 1,0 pour cent à 3,0 pour cent,
- *acide linolénique* (*R_{Rt} 1,06*) : au maximum 0,2 pour cent,
- *acide arachidique* (*R_{Rt} 1,10*) : au maximum 0,2 pour cent,
- *acide eicosénoïque* (*R_{Rt} 1,11*) : au maximum 0,2 pour cent.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'huile de coco raffinée.

CONSERVATION

Dans un récipient bien rempli, à l'abri de la lumière.

01/2008:1411

COCOYLE (CAPRYLOCAPRATE DE)

Cocoylis caprylocapras

DÉFINITION

Mélange d'esters d'alcools saturés en C_{12} - C_{18} et des acides caprylique (octanoïque) et caprique (décanoïque), obtenu par réaction de ces acides avec des alcools gras saturés d'origine végétale.

CARACTÈRES

Aspect : liquide légèrement jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent et à la paraffine liquide.

Densité : environ 0,86.

Indice de réfraction : environ 1,445.

Viscosité : environ 11 mPa·s.

IDENTIFICATION

A. Point de solidification (*2.2.18*) : au maximum 15 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *caprylocaprate de cocoyle SCR*.

C. Composition en acides gras et en alcools gras (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la substance. Le caprylocaprate de cocoyle n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé I*).

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,5, déterminé sur 5,00 g de caprylocaprate de cocoyle.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : au maximum 5,0.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 1,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 160 à 173.

Composition en acides gras et en alcools gras (*2.4.22, Procédé C*). Identifiez les pics dus aux alcools gras en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin suivante.

Solution témoin. Dissolvez les quantités de substances indiquées dans le tableau suivant dans 10 mL d'*heptane R*.

Substance	Quantité (mg)
Caproate de méthyle R	10
Caprylate de méthyle R	90
Caprate de méthyle R	50
Laurate de méthyle R	20
Myristate de méthyle R	10
Palmitate de méthyle R	10
Stéarate de méthyle R	10
Alcool caprique R	10
Alcool laurique R	100
Alcool myristique R	40
Alcool cétylique SCR	30
Alcool stéarylique SCR	20

Considérez la somme des surfaces des pics dus aux acides gras indiqués ci-après comme étant égale à 100 et la somme des surfaces des pics dus aux alcools gras indiqués ci-après comme étant égale à 100.

Composition du mélange des acides gras constitutifs du caprylocaprate de cocoyle :

– *acide caproïque* : au maximum 2,0 pour cent,
– *acide caprylique* : 50,0 pour cent à 80,0 pour cent,
– *acide caprique* : 20,0 pour cent à 50,0 pour cent,
– *acide laurique* : au maximum 3,0 pour cent,
– *acide myristique* : au maximum 2,0 pour cent.

Composition du mélange des alcools gras constitutifs du caprylocaprate de cocoyle :

– *alcool caprique* : au maximum 3,0 pour cent,
– *alcool laurique* : 48,0 pour cent à 63,0 pour cent,
– *alcool myristique* : 18,0 pour cent à 27,0 pour cent,
– *alcool cétylique* : 6,0 pour cent à 13,0 pour cent,
– *alcool stéarylique* : 9,0 pour cent à 16,0 pour cent.

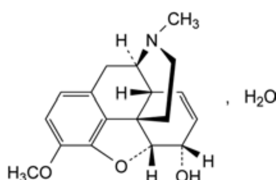
Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 5,00 g de caprylocaprate de cocoyle.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de caprylocaprate de cocoyle.

04/2008:0076
corrigé 7.0

CODÉINE

Codeinum



$C_{18}H_{21}NO_3,H_2O$ M_r 317,4

[6059-47-8]

DÉFINITION

7,8-Didéshydro-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α-ol monohydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : soluble dans l'eau bouillante, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 155 °C à 159 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. A 2,0 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 50 mL d'*eau R* puis 10 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Région spectrale : 250-350 nm.

Maximum d'absorption : à 284 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : environ 50 (substance desséchée).

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : substance desséchée sous forme de pastille de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *codéine SCR*.

D. A environ 10 mg de codéine, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique R* et 0,05 mL de *solution de chlorure ferrique R2*. Chauffez au bain-marie. Il se développe une coloration bleue. Ajoutez 0,05 mL d'*acide nitrique R*. La coloration vire au rouge.

E. La codéine donne la réaction des alcaloïdes (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 50 mg de codéine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 142 à – 146 (substance desséchée).

Dissolvez 0,50 g de codéine dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de codéine et 0,100 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de codéine SCR* dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). A 0,25 mL de solution à examiner, ajoutez 2,5 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 1,08 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans un mélange de 20 mL d'*acide acétique glacial R* et de 250 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 245 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 10 fois le temps de rétention de la codéine.

Rétention relative par rapport à la codéine (temps de rétention = environ 6 min) : impureté B = environ 0,6 ; impureté E = environ 0,7 ; impureté A = environ 2,0 ; impureté C = environ 2,3 ; impureté D = environ 3,6.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 3 entre les pics dus à la codéine et à l'impureté A.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 0,25,
– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impuretés B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 4,0 pour cent à 6,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de codéine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de codéine.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de codéine dans 10 mL d'*acide acétique anhydre R*. Ajoutez 20 mL de *dioxane R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,05 mL de *solution de violet cristallisé R*.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 29,94 mg de $C_{18}H_{21}NO_3$.

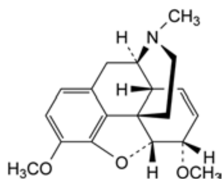
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

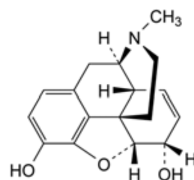
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

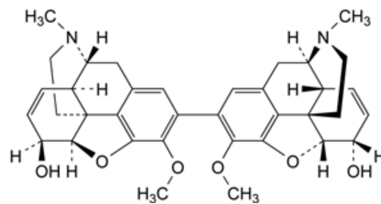
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: F, G.*



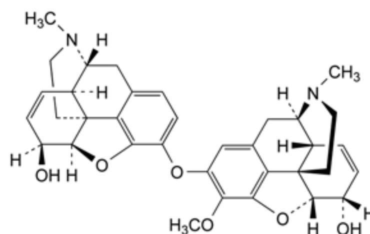
A. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3,6α-diméthoxy-17-méthylmorphinane (méthylcodéine),



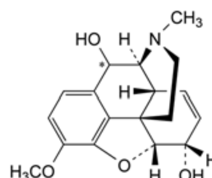
B. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-17-méthylmorphinane-3,6α-diol (morphine),



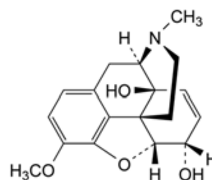
C. 7,7',8,8'-tétradéshydro-4,5α:4′,5′α-diépoxy-3,3'-diméthoxy-17,17′-diméthyl-2,2′-bimorphinanyle-6α,6′α-diol (dimère de codéine),



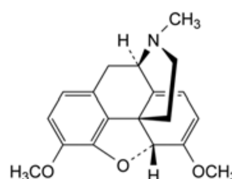
D. 7,8-didéshydro-2-[(7,8-didéshydro-4,5α-époxy-6α-hydroxy-17-méthylmorphinan-3-yl)oxy]-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α-ol (3-*O*-(codéin-2-yl)morphine),



E. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α,10-diol,



F. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α,14-diol,

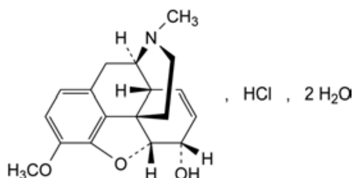


G. 6,7,8,14-tétradéshydro-4,5α-époxy-3,6-diméthoxy-17-méthylmorphinane (thébaïne).

01/2008:1412

CODÉINE (CHLORHYDRATE DE) DIHYDRATÉ

Codeini hydrochloridum dihydricum



$C_{18}H_{22}ClNO_3,2H_2O$ M_r 371,9

DÉFINITION

Chlorhydrate de 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α-ol dihydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou petits cristaux incolores.

Solubilité : soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le cyclohexane.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
 Comparaison : *spectre de référence du chlorhydrate de codéine dihydraté de la Ph. Eur.*

B. A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL d'un mélange à volumes égaux de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et d'*eau R*, puis amorcez la cristallisation, si nécessaire, en grattant la paroi du tube avec une tige de verre et en refroidissant dans de l'eau glacée. Lavez le précipité avec de l'*eau R*, puis séchez-le à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.15*) est de 155 °C à 159 °C.

C. A environ 10 mg de substance à examiner, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique R* et 0,05 mL de *solution de chlorure ferrique R2*, puis chauffez au bain-marie. Il se développe une coloration bleue. Ajoutez 0,05 mL d'*acide nitrique R*. La coloration vire au rouge.

D. La solution S donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

E. La substance à examiner donne la réaction des alcaloïdes (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,00 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,02 M* ; la solution est rouge. Ajoutez 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M* ; la solution devient jaune.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 117 à – 121 (substance anhydre).

Prélevez 5,0 mL de solution S et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de substance à examiner et 0,100 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de codéine SCR* dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). A 0,25 mL de solution à examiner, ajoutez 2,5 mL de solution témoin (a).

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 1,08 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans un mélange de 20 mL d'*acide acétique glacial R* et de 250 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 245 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 10 fois le temps de rétention de la codéine.

Rétention relative par rapport à la codéine (temps de rétention = environ 6 min) : impureté B = environ 0,6 ; impureté E = environ 0,7 ; impureté A = environ 2,0 ; impureté C = environ 2,3 ; impureté D = environ 3,6.

Conformité du système : solution témoin (d) :

- *résolution* : au minimum 3 entre les pics dus à la codéine et à l'impureté A.

Limites :

- *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 0,25,
- *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
- *impurités B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
- *somme des impuretés autres que A* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,1 pour cent.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau distillée R*.

Eau (*2.5.12*) : 8,0 pour cent à 10,5 pour cent, déterminé sur 0,250 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de substance à examiner dans un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 30 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 33,59 mg de $C_{18}H_{22}ClNO_3$.

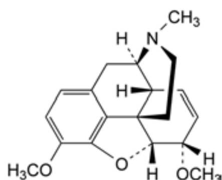
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

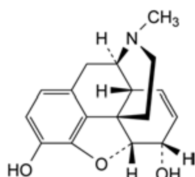
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

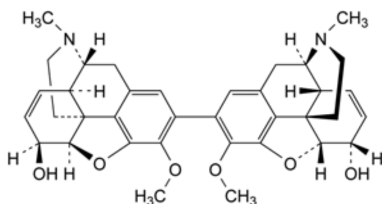
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: F, G.*



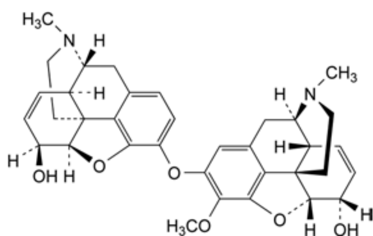
A. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3,6α-diméthoxy-17-méthylmorphinane (méthylcodéine),



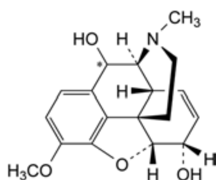
B. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-17-méthylmorphinane-3,6α-diol (morphine),



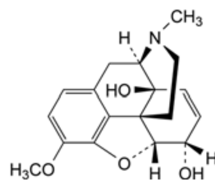
C. 7,7′,8,8′-tétradéshydro-4,5α:4′,5′α-diépoxy-3,3′-diméthoxy-17,17′-diméthyl-2,2′-bimorphinanyle-6α,6′α-diol (dimère de codéine),



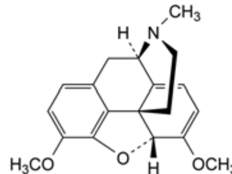
D. 7,8-didéshydro-2-[(7,8-didéshydro-4,5α-époxy-6α-hydroxy-17-méthylmorphinan-3-yl)oxy]-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α-ol (3-*O*-(codéin-2-yl)morphine),



E. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α,10-diol,



F. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α,14-diol,

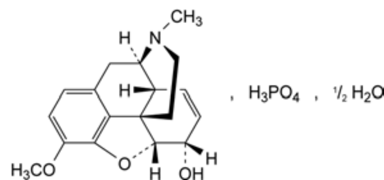


G. 6,7,8,14-tétradéshydro-4,5α-époxy-3,6-diméthoxy-17-méthylmorphinane (thébaïne).

01/2011:0074

CODÉINE (PHOSPHATE DE) HÉMIHYDRATÉ

Codeini phosphas hemihydricus



$C_{18}H_{24}NO_7P,{}^1/_2H_2O$ M_r 406,4

[41444-62-6]

DÉFINITION

Phosphate de 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α-ol hémihydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou petits cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble ou très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E, F.

Seconde identification : A, C, D, E, F, G.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Prélevez 1,0 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 25,0 mL de cette solution, ajoutez 25 mL d'*eau R* puis 10 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Région spectrale : 250-350 nm.

Maximum d'absorption : à 284 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : environ 38 (substance desséchée).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez 0,20 g de substance à examiner dans 4 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'un mélange à volumes égaux de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et d'*eau R* puis amorcez la cristallisation, si nécessaire, en frottant la paroi du tube avec une baguette de verre et en refroidissant dans un bain d'eau glacée. Lavez avec de l'*eau R*, puis desséchez le précipité à 100-105 °C. Examinez le précipité desséché sous forme de pastille de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *spectre de référence de la codéine de la Ph. Eur.*

C. Dissolvez 0,20 g de substance à examiner dans 4 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'un mélange à volumes égaux de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et d'*eau R* puis amorcez la cristallisation, si nécessaire, en frottant la paroi du tube avec une baguette de verre et en refroidissant dans un bain d'eau glacée. Lavez avec de l'*eau R* puis desséchez le précipité à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 155 °C à 159 °C.

D. A environ 10 mg de substance à examiner, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique R* et 0,05 mL de *solution de chlorure ferrique R2*. Chauffez au bain-marie. Il se développe une coloration bleue. Ajoutez 0,05 mL d'*acide nitrique R*. La coloration vire au rouge.

E. Perte à la dessiccation (voir Essai).

F. La solution S donne la réaction (a) des phosphates (*2.3.1*).

G. La substance à examiner donne la réaction des alcaloïdes (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,00 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 98 à – 102 (substance désséchée).

Prélevez 5,0 mL de solution S et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de substance à examiner et 0,100 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de codéine SCR* dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). A 0,25 mL de solution à examiner, ajoutez 2,5 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : dissolvez 1,08 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans un mélange de 20 mL d'*acide acétique glacial R* et de 250 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 245 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 10 fois le temps de rétention de la codéine.

Rétention relative par rapport à la codéine (temps de rétention = environ 6 min) : impuretés B et E = environ 0,7 ; impureté A = environ 2,0 ; impureté C = environ 2,3 ; impureté D = environ 3,6.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 3 entre les pics dus à la codéine et à l'impureté A.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 0,25,
– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *somme des impuretés B et E* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,4 pour cent),
– *impuretés C, D* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,1 pour cent.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau distillée R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 1,5 pour cent à 3,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de substance à examiner dans un mélange de 10 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 20 mL de *dioxane R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,05 mL de *solution de violet cristallisé R*.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 39,74 mg de $C_{18}H_{24}NO_7P$.

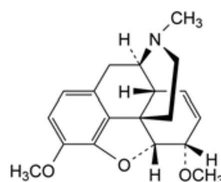
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

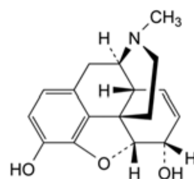
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *F, G.*

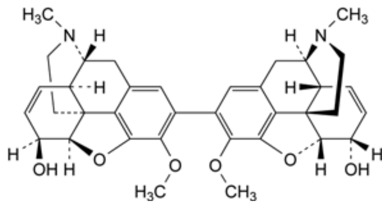


A. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3,6α-diméthoxy-17-méthylmorphinane (méthylcodéine),

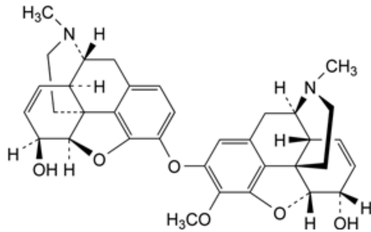


B. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-17-méthylmorphinane-3,6α-diol (morphine),

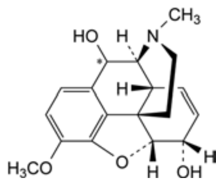
Monographies C



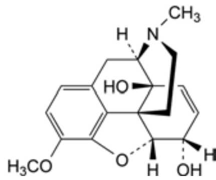
C. 7,7′,8,8′-tétradéshydro-4,5α:4′,5′α-diépoxy-3,3′-diméthoxy-17,17′-diméthyl-2,2′-bimorphinanyle-6α,6′α-diol (dimère de codéine),



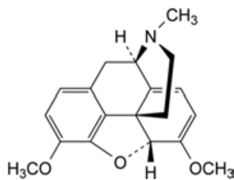
D. 7,8-didéshydro-2-[(7,8-didéshydro-4,5α-époxy-6α-hydroxy-17-méthylmorphinan-3-yl)oxy]-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α-ol (3-*O*-(codéin-2-yl)morphine),



E. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α,10-diol,



F. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α,14-diol,

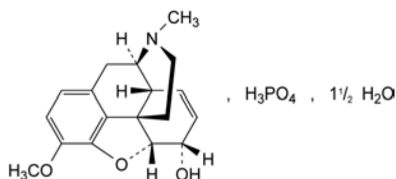


G. 6,7,8,14-tétradéshydro-4,5α-époxy-3,6-diméthoxy-17-méthylmorphinane (thébaïne).

01/2008:0075
corrigé 6.0

CODÉINE (PHOSPHATE DE) SESQUIHYDRATÉ

Codeini phosphas sesquihydricus



$C_{18}H_{24}NO_7P,1\frac{1}{2}H_2O$ M_r 424,4
[5913-76-8]

DÉFINITION

Phosphate de 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α-ol sesquihydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou petits cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E, F.

Seconde identification : A, C, D, E, F, G.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Prélevez 1,0 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 25,0 mL de cette solution, ajoutez 25 mL d'*eau R* puis 10 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Région spectrale : 250-350 nm.

Maximum d'absorption : à 284 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : environ 38 (substance desséchée).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez 0,20 g de substance à examiner dans 4 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'un mélange à volumes égaux de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et d'*eau R* puis amorcez la cristallisation, si nécessaire, en frottant la paroi du tube avec une baguette de verre et en refroidissant dans un bain d'eau glacée. Lavez avec de l'*eau R*, puis desséchez le précipité à 100-105 °C. Examinez le précipité desséché sous forme de pastille de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *spectre de référence de la codéine de la Ph. Eur.*

C. Dissolvez 0,20 g de substance à examiner dans 4 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'un mélange à volumes égaux de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et d'*eau R* puis amorcez la cristallisation, si nécessaire, en frottant la paroi du tube avec une baguette de verre et en refroidissant dans un bain d'eau glacée. Lavez avec de l'*eau R*, puis desséchez le précipité à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 155 °C à 159 °C.

D. A environ 10 mg de substance à examiner, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique R* et 0,05 mL de *solution de chlorure ferrique R2*. Chauffez au bain-marie. Il se développe une coloration bleue. Ajoutez 0,05 mL d'*acide nitrique R*. La coloration vire au rouge.

E. Perte à la dessiccation (voir Essai).

F. La solution S donne la réaction (a) des phosphates (*2.3.1*).

G. La substance à examiner donne la réaction des alcaloïdes (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,00 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 98 à – 102 (substance desséchée).

Prélevez 5,0 mL de solution S et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de substance à examiner et 0,100 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de codéine SCR* dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). A 0,25 mL de solution à examiner, ajoutez 2,5 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octysilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 1,08 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans un mélange de 20 mL d'*acide acétique glacial R* et de 250 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 245 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 10 fois le temps de rétention de la codéine.

Rétention relative par rapport à la codéine (temps de rétention = environ 6 min) : impureté B = environ 0,6 ; impureté E = environ 0,7 ; impureté A = environ 2,0 ; impureté C = environ 2,3 ; impureté D = environ 3,6.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 3 entre les pics dus à la codéine et à l'impureté A.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 0,25,
– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impuretés B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 10 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,1 pour cent.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau distillée R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 5,0 pour cent à 7,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de substance à examiner dans un mélange de 10 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 20 mL de *dioxane R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,05 mL de *solution de violet cristallisé R*.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 39,74 mg de $C_{18}H_{24}NO_7P$.

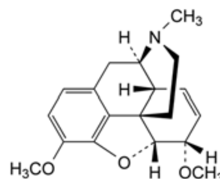
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

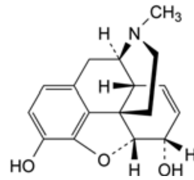
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

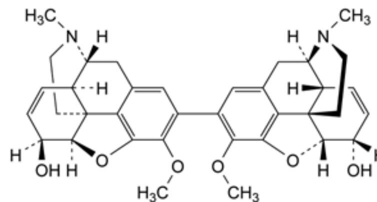
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *F, G.*



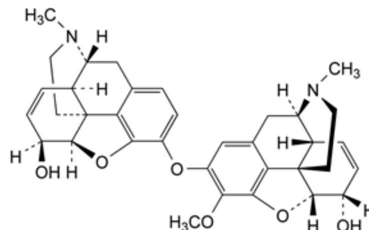
A. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3,6α-diméthoxy-17-méthylmorphinane (méthylcodéine),



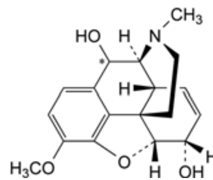
B. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-17-méthylmorphinane-3,6α-diol (morphine),



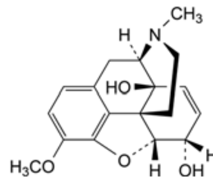
C. 7,7′,8,8′-tétradéshydro-4,5α:4′,5′α-diépoxy-3,3′-diméthoxy-17,17′-diméthyl-2,2′-bimorphinanyle-6α,6′α-diol (dimère de codéine),



D. 7,8-didéshydro-2-[(7,8-didéshydro-4,5α-époxy-6α-hydroxy-17-méthylmorphinan-3-yl)oxy]-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α-ol (3-*O*-(codéin-2-yl)morphine),

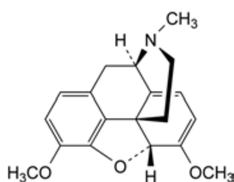


E. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α,10-diol,



F. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α,14-diol,

Monographies C



G. 6,7,8,14-tétradéshydro-4,5α-époxy-3,6-diméthoxy-17-méthylmorphinane (thébaïne).

01/2008:2060
corrigé 6.3

CODERGOCRINE (MÉSILATE DE)

Codergocrini mesilas

Nom	Formule Brute	M_r	R
mésilate de dihydroergocornine	$C_{32}H_{45}N_5O_8S$	660	
mésilate de dihydroergocristine	$C_{36}H_{45}N_5O_8S$	708	
mésilate d'α-dihydroergocryptine	$C_{33}H_{47}N_5O_8S$	674	
mésilate de β-dihydroergocryptine	$C_{33}H_{47}N_5O_8S$	674	

DÉFINITION

Mélange de :

– méthanesulfonate de (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-10b-hydroxy-2,5-bis(1-méthyléthyl)-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (mésilate de dihydroergocornine) ;
– méthanesulfonate de (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-5-benzyl-10b-hydroxy-2-(1-méthyléthyl)-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (mésilate de dihydroergocristine) ;
– méthanesulfonate de (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-10b-hydroxy-2-(1-méthyléthyl)-5-(2-méthylpropyl)-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (mésilate d'α-dihydroergocryptine) ;
– méthanesulfonate de (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-10b-hydroxy-2-(1-méthyléthyl)-5-[(1*RS*)-1-méthylpropyl]-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (mésilate de β-dihydroergocryptine ou mésilate d'épicriptine).

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

PRODUCTION

La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation de mésilates d'alkyles. La formation de tels composés est particulièrement probable lorsque le milieu de réaction contient des alcools inférieurs. Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que les mésilates d'alkyles ne sont pas détectables dans le produit final.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche à jaunâtre.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, assez soluble à soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de mésilate de codergocrine dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*, puis complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 0,20 g d'*acide méthanesulfonique R* dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*, puis complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, ammoniaque concentrée R, butanol R, acétone R* (5:10:20:65 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air froid pendant au maximum 1 min.

Détection : pulvérisez une solution de *pourpre de bromocrésol R* à 1 g/L dans du *méthanol R*, ajustée au rouge-violet avec 0,05 mL d'*ammoniaque diluée R1*.

Séchage : dans un courant d'air chaud à 100 °C.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et sa coloration à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de composition.

Résultats : les 4 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention aux 4 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,2 à 5,2.

Dissolvez 0,10 g de mésilate de codergocrine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Composition. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de mésilate de codergocrine dans un mélange de 1 volume d'*éthanol anhydre R* et de 2 volumes d'une solution d'*acide tartrique R* à 10 g/L, puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *mésilate de codergocrine SCR* dans un mélange de 1 volume d'*éthanol anhydre R* et de 2 volumes d'une solution d'*acide tartrique R* à 10 g/L, puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *triéthylamine R, acétonitrile R, eau R* (2,5:25:75 *V/V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 20 min.

Ordre d'élution : dihydroergocornine, α-dihydroergocryptine, dihydroergocristine, β-dihydroergocryptine.

Conformité du système : solution à examiner :

– *résolution* : au minimum 3 entre 2 pics principaux successifs.

Composition :

– *dihydroergocornine* : 30,0 pour cent à 35,0 pour cent,
– *α-dihydroergocryptine* : 20,0 pour cent à 25,0 pour cent,
– *dihydroergocristine* : 30,0 pour cent à 35,0 pour cent,
– *β-dihydroergocryptine* : 10,0 pour cent à 13,0 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 1,0 pour cent.

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Opérez le plus rapidement possible et à l'abri de la lumière directe. Préparez la solution à examiner en dernier et immédiatement avant le dépôt sur la plaque.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,40 g de mésilate de codergocrine dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*, puis complétez à 5,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 40 mg de *mésilate de dihydroergocristine SCR* dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*, puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 3,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). A 2,0 mL de solution témoin (a), ajoutez 1,0 mL d'un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). A 1,0 mL de solution témoin (a), ajoutez 2,0 mL d'un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (d). A 1,0 mL de solution témoin (a), ajoutez 5,0 mL d'un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, acétate d'éthyle R, chlorure de méthylène R* (1:3:50:50 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Séchage : à l'obscurité pendant 2 min après le dépôt de la dernière solution.

Premier développement : dans une cuve non saturée, sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air froid pendant au maximum 1 min.

Second développement : dans une cuve non saturée, sur les 2/3 de la plaque ; utilisez de la phase mobile récemment préparée.

Séchage : dans un courant d'air froid pendant au maximum 1 min.

Détection : pulvérisez abondamment de la *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R7* et séchez dans un courant d'air chaud jusqu'à obtention d'une tache nettement visible dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

Conformité du système : solution à examiner :

– le chromatogramme présente au moins 3 taches secondaires séparées.

Limites :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ; au plus 4 d'entre elles peuvent être plus intenses que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent) et, parmi celles-ci, au plus 2 peuvent être plus intenses que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à 120 °C sous vide poussé sur 0,500 g de mésilate de codergocrine.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de mésilate de codergocrine dans 60 mL de *pyridine R*. Faites passer un courant d'*azote R* à la surface de la solution et titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 68,04 mg de mésilate de codergocrine (M_r moyen = 680).

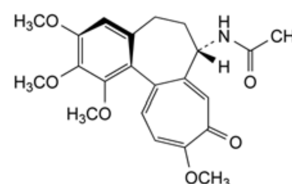
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0758
corrigé 7.0

COLCHICINE

Colchicinum



$C_{22}H_{25}NO_6$ M_r 399,4
[64-86-8]

DÉFINITION

(–)-*N*-[(7*S*,12a*S*)-1,2,3,10-Tétraméthoxy-9-oxo-5,6,7,9-tétrahydrobenzo[*a*]heptalén-7-yl]acétamide.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe ou cristalline, blanc-jaune.

Solubilité : très soluble dans l'eau mais qui, en solution concentrée, cristallise rapidement à l'état de sesquihydrate, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le cyclohexane.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de colchicine dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Région spectrale : 230-400 nm.

Maximums d'absorption : à 243 nm et 350 nm.

Rapport des absorbances : A_{243}/A_{350} = 1,7 à 1,9.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *colchicine SCR*.

C. Mélangez 0,5 mL de solution S (voir Essai) avec 0,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 0,15 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. La solution est jaune. Chauffez à

ébullition pendant 30 s. La coloration vire au vert sombre. Après refroidissement, ajoutez 2 mL de *chlorure de méthylène R* et agitez. La couche organique est jaune-vert.

D. Dissolvez environ 30 mg de colchicine dans 1 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 0,15 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Il se développe une coloration rouge-brun.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,10 g de colchicine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_3 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. La solution ne change pas de coloration ou peut se colorer en vert. Le virage au bleu de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 235 à – 250 (substance anhydre).

Dissolvez 50,0 mg de colchicine dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *méthanol R, eau R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de colchicine dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *colchicine pour conformité du système SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 1 mL de solution témoin (b) et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R1* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 450 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L et 530 volumes de *méthanol R* ; refroidissez à température ambiante et ajustez le volume à 1000 mL avec du *méthanol R* ; ajustez le pH apparent à 5,5 avec de l'*acide phosphorique dilué R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la colchicine.

Rétention relative par rapport à la colchicine (temps de rétention = environ 7 min) : impureté D = environ 0,4 ; impureté E = environ 0,7 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté A = environ 0,94 ; impureté C = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la colchicine.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 3,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Colchicéine : au maximum 0,2 pour cent.

Dissolvez 50 mg de colchicine dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,1 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un mélange de 1 mL de solution primaire rouge, de 2 mL de solution primaire jaune et de 2 mL de solution primaire bleue (*2.2.2, Procédé II*).

Chloroforme (*2.4.24*) : au maximum 500 ppm.

Acétate d'éthyle (*2.4.24*) : au maximum 6,0 pour cent *m/m*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de colchicine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 0,5 g de colchicine.

DOSAGE

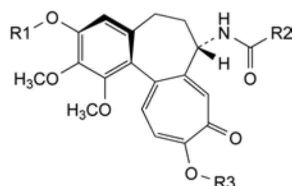
Dissolvez 0,250 g de colchicine en chauffant modérément, dans un mélange de 10 mL d'*anhydride acétique R* et de 20 mL de *toluène R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 39,94 mg de $C_{22}H_{25}NO_6$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

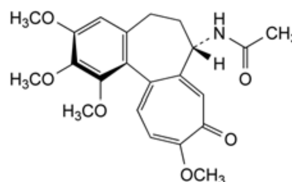
IMPURETÉS



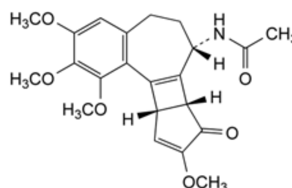
A. R1 = R3 = CH_3, R2 = H : *N*-[(7*S*,12a*S*)-1,2,3,10-tétraméthoxy-9-oxo-5,6,7,9-tétrahydrobenzo[*a*]heptalén-7-yl]formamide (*N*-désacétyl-*N*-formylcolchicine),

E. R1 = H, R2 = R3 = CH_3 : *N*-[(7*S*,12a*S*)-3-hydroxy-1,2,10-triméthoxy-9-oxo-5,6,7,9-tétrahydrobenzo[*a*]heptalén-7-yl]acétamide (3-*O*-déméthylcolchicine),

F. R1 = R2 = CH_3, R3 = H : *N*-[(7*S*,12a*S*)-10-hydroxy-1,2,3-triméthoxy-9-oxo-5,6,7,9-tétrahydrobenzo[*a*]heptalén-7-yl]acétamide (colchicéine),

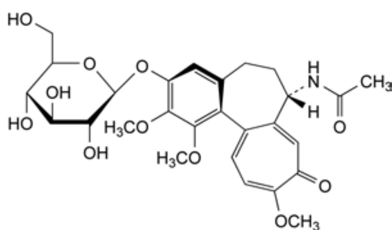


B. (–)-*N*-[(7*S*,12a*R*)-1,2,3,10-tétraméthoxy-9-oxo-5,6,7,9-tétrahydrobenzo[*a*]heptalén-7-yl]acétamide (isomère de conformation),



C. *N*-[(7*S*,7b*R*,10a*S*)-1,2,3,9-tétraméthoxy-8-oxo-5,6,7,7b,8,10a-hexahydrobenzo[*a*]cyclopenta[3,4]cyclobuta[1,2-*c*]cycloheptén-7-yl]acétamide (β-lumicolchicine),

Monographies C



D. *N*-[(7*S*,12a*S*)-3-(β-D-glucopyranosyloxy)-1,2,10-triméthoxy-9-oxo-5,6,7,9-tétrahydrobenzo[*a*]heptalén-7-yl]acétamide (colchicoside).

01/2008:1775

COLESTYRAMINE

Colestyraminum

[11041-12-6]

DÉFINITION

Résine échangeuse d'anions fortement basique, sous forme de chlorure, constituée de copolymère styrène-divinylbenzène portant des groupements ammonium quaternaires.

Capacité nominale d'échange : 1,8 g à 2,2 g de glycocholate de sodium par gramme (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : insoluble dans l'eau, dans le chlorure de méthylène et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : colestyramine SCR.

B. Chlorure (voir Essai).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 6,0.

Mettez en suspension 0,100 g de colestyramine dans 10 mL d'*eau R* et laissez reposer pendant 10 min.

Amines quaternaires dialysables : au maximum 500 ppm, exprimé en chlorure de benzyltriméthylammonium.

Solution à examiner. Placez un segment de 25 cm d'un tube à dialyse en cellulose, possédant une limite d'exclusion de masse moléculaire de 12 000-14 000 et un diamètre de 3-6 cm (largeur à plat 5-9 cm), dans de l'*eau R* pour l'assouplir. Scellez l'une de ses extrémités par un moyen approprié. Introduisez 2,0 g de colestyramine dans le tube et ajoutez 10 mL d'*eau R*. Scellez l'autre extrémité du tube, puis immergez-le entièrement dans 100 mL d'*eau R* contenue dans un récipient approprié et maintenez sous agitation pendant 16 h pour laisser s'effectuer la dialyse. Utilisez le dialysat comme solution à examiner.

Solution témoin. Préparez la solution témoin de la même manière, mais en utilisant 10 mL d'une solution de *chlorure de benzyltriméthylammonium R* à 0,1 g/L récemment préparée au lieu de la colestyramine.

Transférez dans une ampoule à décantation 5,0 mL de solution à examiner, puis ajoutez 5 mL d'une solution de *tétraborate de disodium R* à 3,8 g/L, 1 mL d'une solution contenant 1,5 g/L de *bleu de bromothymol R* et 4,05 g/L de *carbonate de sodium R*, et 10 mL de *chloroforme R*. Agitez énergiquement le mélange pendant 1 min, laissez reposer jusqu'à séparation des phases et transférez la phase organique limpide dans une fiole jaugée de 25 mL. Répétez l'extraction avec 10 mL de *chloroforme R*, réunissez les phases organiques et complétez à 25 mL avec du *chloroforme R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de cette solution au maximum d'absorption à 420 nm, en utilisant comme liquide de compensation une solution préparée de la même manière mais avec 5,0 mL d'*eau R* au lieu de la solution à examiner.

Procédez de même avec 5,0 mL de solution témoin.

L'absorbance obtenue avec la solution à examiner n'est pas supérieure à celle obtenue avec la solution témoin.

Impureté A. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Agitez 5,0 g de colestyramine avec 10 mL d'*acétone R* pendant 30 min. Centrifugez et utilisez le surnageant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *styrène R* dans de l'*acétone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,35 mL de *styrène R* dans de l'*acétone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 0,35 mL de *toluène R* dans de l'*acétone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Mélangez 1,0 mL de solution témoin (b) et 1,0 mL de solution témoin (c) avec de l'*acétone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (10 µm) présentant une surface spécifique de 330 m^2/g et un diamètre de pores de 12,5 nm.

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*).

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (d).

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et au toluène.

Limite :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 ppm).

Chlorure : 13,0 pour cent à 17,0 pour cent (substance desséchée).

A 0,2 g de colestyramine, ajoutez 100 mL d'*eau R* et 50 mg de *nitrate de potassium R*. Ajoutez, en agitant, 2 mL d'*acide nitrique R* et titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 3,55 mg de Cl.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de colestyramine satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 12 pour cent, déterminé à l'étuve à 70 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 7 kPa pendant 16 h sur 1,000 g de colestyramine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de colestyramine.

DOSAGE

Capacité d'échange. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Dissolvez 1,500 g de *glycocholate de sodium R* dans une solution contenant 4 g/L de *phosphate monopotassique R* et 12 g/L de *phosphate dipotassique R*, puis complétez à 100,0 mL avec la même solution

Solution à examiner. Ajoutez 20,0 mL de solution A à une quantité de colestyramine équivalant à environ 0,100 g de substance desséchée. Placez sous agitation mécanique pendant 2 h, puis centrifugez pendant 15 min. Prélevez 5,0 mL du surnageant et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Prélevez 4,0 mL de solution A et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 60 mg de *glycocholate de sodium R* et 30 mg de *taurodésoxycholate de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 35 volumes d'*acétonitrile R* et 65 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 10,9 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 50 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du glycocholate.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus au glycocholate et au taurodésoxycholate.

Calculez la capacité nominale d'échange à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(2,5\,A_1 - A_2) \times m_1 \times 1,2}{12,5 \times A_1 \times m_2}$$

A_1 = surface du pic dû au glycocholate dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

A_2 = surface du pic dû au glycocholate dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

m_1 = masse en milligrammes de *glycocholate de sodium R* utilisé pour préparer la solution A,

m_2 = masse en milligrammes de colestyramine desséchée, utilisée pour préparer la solution à examiner,

1,2 = facteur de correction pour convertir la capacité d'échange « réelle » en capacité d'échange nominale conventionnellement utilisée.

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

A. styrène.

01/2008:0319
corrigé 6.0

COLISTIMÉTHATE SODIQUE

Colistimethatum natricum

[8068-28-8]

DÉFINITION

Le colistiméthate sodique est préparé à partir de colistine par action du formaldéhyde et de l'hydrogénosulfite de sodium.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : au minimum 11 500 UI/mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de colistiméthate sodique dans 1 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide chlorhydrique R* et d'*eau R*. Dans un tube scellé, chauffez à 135 °C pendant 5 h. Evaporez au bain-marie à siccité et continuez le chauffage jusqu'à évaporation complète de l'acide chlorhydrique. Dissolvez le résidu dans 0,5 mL d'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *leucine R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *thréonine R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 20 mg de *phénylalanine R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Dissolvez 20 mg de *sérine R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Effectuez les opérations suivantes à l'abri de la lumière.

Phase mobile : *eau R, phénol R* (25:75 *V/V*).

Dépôt : 5 µL en bandes de 10 mm, puis placez la plaque dans une cuve à chromatographie sans la mettre en contact avec la phase mobile et maintenez-la dans les vapeurs de la phase mobile pendant au moins 12 h.

Développement : sur un parcours de 12 cm, en utilisant la même phase mobile.

Séchage : à 100-105 °C.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R1* et chauffez à 110 °C pendant 5 min.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente des bandes correspondant à celles des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (a) et (b). Il ne présente pas de bandes visibles correspondant à celles des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (c) et (d). Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente en plus une bande d'un R_F très bas (acide 2,4-diaminobutyrique).

B. Dissolvez environ 5 mg de colistiméthate sodique dans 3 mL d'*eau R*. Ajoutez 3 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Agitez et ajoutez 0,5 mL d'une solution de *sulfate de cuivre R* à 10 g/L. Il apparaît une coloration violette.

C. Dissolvez environ 50 mg de colistiméthate sodique dans 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et ajoutez 0,5 mL d'*iode 0,01 M*. Le mélange se décolore et donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

D. Le colistiméthate sodique donne la réaction (b) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*).

Dissolvez 0,16 g de colistiméthate sodique dans 10 mL d'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 8,5.

Dissolvez 0,1 g de colistiméthate sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Effectuez la mesure après 30 min.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 46 à – 51 (substance desséchée).

Dissolvez 1,25 g de colistiméthate sodique dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Colistine libre. Dissolvez 80 mg de colistiméthate sodique dans 3 mL d'*eau R* et ajoutez 0,1 mL d'une solution d'*acide silicotungstique R* à 100 g/L. 10-20 s après l'addition du réactif, la solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*).

Sulfite total. *Opérez sous une hotte.* Dissolvez 0,100 g de colistiméthate sodique dans 50 mL d'*eau R*, ajoutez 5 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 100 g/L et 0,3 g

de *cyanure de potassium R*. Chauffez à douce ébullition pendant 3 min et refroidissez. Neutralisez par addition d'*acide sulfurique 0,5 M* en présence de 0,2 mL de *solution de méthylorange R*. Ajoutez 0,5 mL d'acide en excès, puis 0,2 g d'*iodure de potassium R*. Titrez par l'*iode 0,05 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R*. Le volume d'*iode 0,05 M* utilisé dans le titrage est de 5,5 mL à 7,0 mL.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 670 Pa pendant 3 h sur 1,000 g de colistiméthate sodique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : 16 pour cent à 21 pour cent, déterminé sur 0,50 g de colistiméthate sodique.

Pyrogènes (*2.6.8*). Le colistiméthate sodique destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes satisfait à l'essai. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 1 mL d'une solution contenant 2,5 mg de colistiméthate sodique par millilitre d'*eau pour préparations injectables R*.

DOSAGE

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*).

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

01/2008:0320

COLISTINE (SULFATE DE)

Colistini sulfas

L-DAB → L-Thr → L-DAB → L-DAB → L-DAB → X → L-Leu → L-DAB → L-DAB → L-Thr

R3, R2, R1, H

, x H_2SO_4

DAB = acide 2,4-diaminobutanoïque

polymyxine	X	R1	R2	R3	Formule brute	M_r
E1	D-Leu	CH_3	CH_3	H	$C_{53}H_{100}N_{16}O_{13}$	1170
E2	D-Leu	CH_3	H	H	$C_{52}H_{98}N_{16}O_{13}$	1155
E3	D-Leu	H	CH_3	H	$C_{52}H_{98}N_{16}O_{13}$	1155
E1-I	D-Ile	CH_3	CH_3	H	$C_{53}H_{100}N_{16}O_{13}$	1170
E1-7MOA	D-Leu	H	CH_3	CH_3	$C_{53}H_{100}N_{16}O_{13}$	1170

DÉFINITION

Mélange de sulfates de polypeptides produit par certaines souches de *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* ou obtenu par tout autre moyen.

Teneur :

– *somme des polymyxines E1, E2, E3, E1-I et E1-7MOA* : au minimum 77,0 pour cent (substance desséchée),
– *polymyxine E1-I* : au maximum 10,0 pour cent (substance desséchée),
– *polymyxine E1-7MOA* : au maximum 10,0 pour cent (substance desséchée),
– *polymyxine E3* : au maximum 10,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de sulfate de colistine dans 1 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide chlorhydrique R* et d'*eau R*. Dans un tube scellé, chauffez à 135 °C pendant 5 h. Evaporez au bain-marie à siccité et continuez le chauffage jusqu'à ce qu'un *papier tournesol bleu R* humecté ne vire plus au rouge. Dissolvez le résidu dans 0,5 mL d'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *leucine R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *thréonine R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 20 mg de *phénylalanine R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Dissolvez 20 mg de *sérine R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Effectuez les opérations suivantes à l'abri de la lumière.

Phase mobile : *eau R*, *phénol R* (25:75 *V/V*).

Dépôt : 5 µL en bandes de 10 mm, puis placez la plaque dans une cuve à chromatographie sans la mettre en contact avec la phase mobile et maintenez-la dans les vapeurs de la phase mobile pendant au moins 12 h.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à 100-105 °C.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R1* et chauffez à 110 °C pendant 5 min.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente des bandes correspondant à celles des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (a) et (b). Il ne présente pas de bandes correspondant à celles des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (c) et (d). Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente, en plus, une bande de R_F très faible (acide 2,4-diaminobutyrique).

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : les pics dus à la polymyxine E1 et à la polymyxine E2 dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention aux pics correspondants dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez environ 5 mg de sulfate de colistine dans 3 mL d'*eau R*. Ajoutez 3 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Agitez et ajoutez 0,5 mL d'une solution de *sulfate de cuivre R* à 10 g/L. Il apparaît une coloration violette.

D. Dissolvez environ 50 mg de sulfate de colistine dans 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et ajoutez 0,5 mL d'*iode 0,01 M*. La solution reste colorée.

E. Le sulfate de colistine donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 6,0.

Dissolvez 0,1 g de sulfate de colistine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 63 à – 73 (substance desséchée).

Dissolvez 1,25 g de sulfate de colistine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de sulfate de colistine dans 40 mL d'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *sulfate de colistine SCR* dans 40 mL d'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et 80 volumes d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3,5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 22 volumes d'*acétonitrile R* et 78 volumes d'une solution préparée comme suit : dissolvez 4,46 g de *sulfate de sodium anhydre R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 2,4 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la polymyxine E1.

Rétention relative par rapport à la polymyxine E1 (temps de rétention = environ 16 min) : polymyxine E2 = environ 0,45 ; polymyxine E3 = environ 0,5 ; polymyxine E1-I = environ 0,8 ; polymyxine E1-7MOA = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 8,0 entre les pics dus à la polymyxine E2 et à la polymyxine E1, au minimum 6,0 entre les pics dus à la polymyxine E2 et à la polymyxine E1-I, au minimum 2,5 entre les pics dus à la polymyxine E1-I et à la polymyxine E1, au minimum 1,5 entre les pics dus à la polymyxine E1 et à la polymyxine E1-7MOA,
– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *sulfate de colistine SCR*.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum 4,0 pour cent,
– *total* : au maximum 23,0 pour cent,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic dû à la polymyxine E1 dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) ; ne tenez pas compte des pics dus aux polymyxines E2, E3, E1-I, E1 et E1-7MOA.

Sulfate : 16,0 pour cent à 18,0 pour cent (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de sulfate de colistine dans 100 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 11 avec de l'*ammoniaque concentrée R*. Ajoutez 10,0 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* et environ 0,5 mg de *pourpre de phtaléine R*. Titrez par l'*édétate de sodium 0,1 M* en ajoutant 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* dès le début du virage de l'indicateur. Continuez le titrage jusqu'à disparition de la coloration bleu-violet.

1 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* correspond à 9,606 mg de SO_4.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,5 pour cent, déterminée à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 670 Pa pendant 3 h sur 1,000 g de sulfate de colistine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulfate de colistine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez les teneurs pour cent en polymyxine E3, en polymyxine E1-I, en polymyxine E1-7MOA et pour la somme des polymyxines E1, E2, E3, E1-I et E1-7MOA, à l'aide de l'expression suivante :

$$C_{\mathrm{E}i} = \frac{A_{\mathrm{E}i} \times m_2 \times D_{\mathrm{E}i}}{m_1 \times B_{\mathrm{E}i}}$$

$C_{\mathrm{E}i}$ = teneur pour cent en polymyxine E*i*,

$A_{\mathrm{E}i}$ = surface du pic dû à la polymyxine E*i* dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

m_1 = masse en milligrammes de sulfate de colistine (substance desséchée) dans la solution à examiner,

$B_{\mathrm{E}i}$ = surface du pic dû à la polymyxine E*i* dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

m_2 = masse en milligrammes de *sulfate de colistine SCR* dans la solution témoin (a),

$D_{\mathrm{E}i}$ = teneur pour cent déclarée en polymyxine E*i* dans le *sulfate de colistine SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:0903

COLLE-FIBRINE (NÉCESSAIRE DE)

Fibrini glutinum

DÉFINITION

Le nécessaire de colle-fibrine est essentiellement constitué de 2 composants : du concentrat de fibrinogène (composant 1), fraction protéique contenant du fibrinogène humain et une préparation contenant de la thrombine humaine (composant 2). Lors du mélange des 2 composants décongelés ou reconstitués, il se forme rapidement un caillot de fibrine. D'autres ingrédients (par exemple, du facteur XIII de coagulation humain, un inhibiteur de fibrinolyse ou des ions calcium), ainsi que des stabilisants (par exemple, de la *Solution d'albumine humaine (0255)*) peuvent être ajoutés. Aucun conservateur antimicrobien n'est ajouté.

Les constituants d'origine humaine sont obtenus à partir de plasma conforme aux spécifications de la monographie *Plasma humain pour fractionnement (0853)*. Aucun antibiotique n'est ajouté au plasma utilisé.

Après décongélation ou reconstitution selon les indications figurant sur l'étiquette, le composant 1 contient au minimum 40 g/L de protéines coagulables ; l'activité thrombinique du composant 2 varie sur un large intervalle (approximativement 4-1000 UI/mL).

PRODUCTION

La méthode de préparation comprend une ou plusieurs étapes dont il a été démontré qu'elles éliminent ou inactivent les agents infectieux connus ; si des substances sont utilisées pour inactiver les virus en cours de production, le procédé de purification ultérieure doit être validé de façon à démontrer que la concentration de ces substances est ramenée à un niveau approprié, et que les résidus éventuels ne compromettent pas l'innocuité de la préparation pour les patients.

Les constituants ou mélanges de constituants sont filtrés sur membrane antibactérienne et répartis aseptiquement en récipients stériles. Les récipients contenant des constituants cryodesséchés sont soit fermés sous vide, soit remplis d'azote exempt d'oxygène ou d'un autre gaz inerte approprié avant d'être fermés. Dans l'un et l'autre cas, ils sont fermés de manière à exclure toute contamination microbienne.

Si la teneur du composant 1 en facteur XIII de coagulation humain est supérieure à 10 unités/mL, le dosage du facteur XIII est effectué.

CARACTÈRES

Les constituants cryodesséchés sont des poudres ou des masses friables, hygroscopiques de couleur blanche ou jaune pâle. Les constituants congelés sont des solides opaques, incolores ou jaune pâle. Les constituants liquides sont incolores ou jaune pâle.

Pour les constituants cryodesséchés ou congelés, procédez à la reconstitution ou décongélation, selon les indications figurant sur l'étiquette, immédiatement avant d'effectuer l'identification et les essais, sauf ceux de solubilité et de teneur en eau.

Composant 1 (concentrat de fibrinogène)

IDENTIFICATION

A. Le composant 1 satisfait aux limites du dosage du fibrinogène.

B. Le composant 1 satisfait aux limites du dosage du facteur XIII (le cas échéant).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 8,0.

Solubilité. Les concentrats cryodesséchés se dissolvent en 20 min dans le volume de solvant de reconstitution et à la température indiqués sur l'étiquette, en donnant une solution limpide ou légèrement trouble, pratiquement incolore.

Stabilité de la solution. Il ne se forme pas de gel à température ambiante pendant les 120 min qui suivent la décongélation ou la reconstitution.

Eau. Déterminée par une méthode appropriée telle que le semi-microdosage (*2.5.12*), la perte à la dessiccation (*2.2.32*) ou la spectrophotométrie dans le proche infrarouge (*2.2.40*), la teneur en eau est comprise dans les limites approuvées par l'Autorité compétente.

Stérilité (*2.6.1*). La préparation à examiner satisfait à l'essai de stérilité.

DOSAGE

Fibrinogène (protéines coagulables). La teneur en milligrammes estimée en protéines coagulables n'est ni inférieure à 70 pour cent ni supérieure à 130 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Mélangez 0,2 mL de la préparation reconstituée et 2 mL d'une solution tampon appropriée (pH 6,6-7,4) contenant une quantité suffisante de *thrombine humaine R* (environ 3 UI/mL) et de calcium (0,05 mol/L). Maintenez le mélange à 37 °C pendant 20 min, séparez le précipité par centrifugation (5000 *g*, 20 min) et lavez soigneusement à l'aide d'une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L. Déterminez la teneur en azote après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*) et calculez la teneur en protéines en multipliant le résultat par 6,0. Si cette méthode ne peut pas être utilisée pour une préparation particulière, utilisez une autre méthode validée pour le dosage du fibrinogène.

Facteur XIII. Lorsque l'étiquette indique que l'activité du facteur XIII de coagulation humain est supérieure à 10 unités/mL, l'activité estimée n'est ni inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 120 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Préparez au moins 3 dilutions appropriées du composant 1 décongelé ou reconstitué, et de plasma humain normal (préparation de référence), en utilisant comme diluant du plasma déficient en facteur XIII ou un autre diluant approprié. Ajoutez à chaque dilution des quantités appropriées des réactifs suivants :

– réactif d'activation contenant de la thrombine bovine ou humaine, une solution tampon appropriée, du chlorure de calcium et un inhibiteur approprié tel que le Gly-Pro-Arg-Pro-Ala-NH_2 capable d'inhiber la coagulation de l'échantillon mais n'empêchant pas l'activation par la thrombine du facteur XIII de coagulation,
– réactif de détection contenant dans une solution tampon appropriée un substrat peptidique approprié, spécifique du facteur XIIIa, tel que le Leu-Gly-Pro-Gly-Glu-Ser-Lys-Val-Ile-Gly-NH_2 et de l'ester éthylique de glycine comme 2e substrat,
– réactif NADH contenant dans une solution tampon appropriée de la glutamate déshydrogénase, de l'α-cétoglutarate et du NADH.

Mélangez, puis mesurez les variations de l'absorbance (ΔA/min) à 340 nm lorsque la réaction a atteint sa phase linéaire.

1 unité de facteur XIII correspond à l'activité de 1 mL de plasma humain normal.

Calculez l'activité de la préparation à examiner par les méthodes statistiques habituelles (*5.3*, par exemple). Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 125 pour cent de l'activité estimée.

Composant 2 (préparation de thrombine)

IDENTIFICATION

Le composant 2 satisfait aux limites du dosage de la thrombine.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 8,0.

Solubilité. Les préparations cryodesséchées se dissolvent en 5 min dans le volume de solvant de reconstitution indiqué sur l'étiquette, en donnant une solution incolore, limpide ou légèrement trouble.

Eau. Déterminée par une méthode appropriée telle que le semi-microdosage (*2.5.12*), la perte à la dessiccation (*2.2.32*) ou la spectrophotométrie dans le proche infrarouge (*2.2.40*), la teneur en eau est comprise dans les limites approuvées par l'Autorité compétente.

Stérilité (*2.6.1*). La préparation à examiner satisfait à l'essai de stérilité.

DOSAGE

Thrombine. L'activité estimée n'est ni inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 125 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Si nécessaire diluez après reconstitution la préparation à examiner de façon à obtenir une solution contenant environ 2-20 UI de thrombine par millilitre en utilisant comme diluant une solution tampon pH 7,3-7,5 appropriée, telle que la *solution tampon imidazole pH 7,3 R* contenant 10 g/L d'*albumine humaine R* ou d'*albumine bovine R*. A un volume approprié de cette dilution, ajoutez un volume approprié de solution de fibrinogène (1 g/L de protéines coagulables), chauffée à 37 °C, puis commencez immédiatement la mesure du temps de coagulation. Répétez cette procédure sur au moins 3 dilutions, comprises dans l'intervalle indiqué, d'une préparation de référence de thrombine, étalonnée en Unités Internationales.

Calculez l'activité de la préparation à examiner par les méthodes statistiques habituelles (*5.3*, par exemple). Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 125 pour cent de l'activité estimée.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière et en récipient étanche pour les composants cryodesséchés.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– la quantité de fibrinogène (milligrammes de protéines coagulables), de thrombine (Unités Internationales) par récipient, et la teneur en facteur XIII de coagulation si elle est supérieure à 10 unités/mL,
– dans les cas appropriés, le nom et le volume du solvant à utiliser pour reconstituer les composants.

Monographies C

01/2010:1369

COLZA (HUILE DE) RAFFINÉE

Rapae oleum raffinatum

DÉFINITION

Huile grasse obtenue à partir de graines de *Brassica napus* L. et de *Brassica campestris* L. par pression mécanique ou par extraction, suivie d'un raffinage. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaune clair.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole (Eb : 40-60 °C).

Densité : environ 0,917.

Indice de réfraction : environ 1,473.

IDENTIFICATION

Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (*2.3.2*).

Résultats : le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme correspondant de la figure 2.3.2.-1.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,5, déterminé sur 10,0 g d'huile de colza raffinée.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 10,0.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile de colza raffinée.

Impuretés à réaction alcaline (*2.4.19*). L'huile de colza raffinée satisfait à l'essai.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile de colza raffinée :

- *acide palmitique* : 2,5 pour cent à 6,0 pour cent,
- *acide stéarique* : au maximum 3,0 pour cent,
- *acide oléique* : 50,0 pour cent à 67,0 pour cent,
- *acide linoléique* : 16,0 pour cent à 30,0 pour cent,
- *acide linolénique* : 6,0 pour cent à 14,0 pour cent,
- *acide eicosénoïque* : au maximum 5,0 pour cent,
- *acide érucique* : au maximum 2,0 pour cent.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'huile de colza raffinée.

CONSERVATION

En récipient étanche et bien rempli, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique si l'huile est obtenue par pression mécanique ou par extraction.

01/2011:0554

COMPLEXE PROTHROMBIQUE HUMAIN

Prothrombinum multiplex humanum

DÉFINITION

Le complexe prothrombique humain est une fraction de protéines plasmatiques qui contient le facteur IX de coagulation sanguine et des quantités variables des facteurs de coagulation II, VII et X. La présence et les proportions de ces autres facteurs dépendent de la méthode de fractionnement. Il est préparé à partir de plasma humain conforme à la monographie *Plasma humain pour fractionnement (0853).*

L'activité de la préparation, reconstituée d'après les indications figurant sur l'étiquette, n'est pas inférieure à 20 UI de facteur IX par millilitre.

Si la teneur en l'un des facteurs est déclarée par une valeur unique, l'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 125 pour cent de l'activité déclarée. Si la teneur en l'un des facteurs est indiquée à l'aide d'un intervalle, l'activité estimée n'est pas inférieure à la valeur limite minimale, ni supérieure à la valeur limite maximale de l'intervalle indiqué.

PRODUCTION

La méthode de préparation permet autant que possible d'éviter l'activation des facteurs de coagulation (afin de limiter le pouvoir thrombogène), et comprend une ou plusieurs étapes dont il a été démontré qu'elles éliminent ou inactivent les agents connus d'infection ; si des substances sont utilisées pour inactiver les virus pendant la production, le procédé de purification ultérieur doit être validé de façon à démontrer que la concentration de ces substances est ramenée à un niveau approprié, tel que les résidus éventuels ne compromettent pas l'innocuité de la préparation pour les patients.

L'activité spécifique n'est pas inférieure à 0,6 UI de facteur IX par milligramme de protéines totales, avant l'ajout éventuel d'un stabilisant protéique.

La fraction contenant le complexe prothrombique est dissoute dans un liquide approprié. De l'héparine, de l'antithrombine et d'autres substances auxiliaires, par exemple un stabilisant, peuvent être ajoutées. Aucun conservateur antimicrobien n'est ajouté. La solution est filtrée sur un filtre retenant les bactéries, puis répartie aseptiquement dans les récipients finals et immédiatement congelée. Elle est ensuite cryodesséchée et les récipients sont fermés sous vide ou sous gaz inerte.

CARACTÈRES

Poudre blanche ou légèrement colorée, ou solide friable, très hygroscopique.

Reconstituez la préparation à examiner, selon les indications figurant sur l'étiquette, immédiatement avant d'effectuer l'identification, les essais (sauf ceux de solubilité et de teneur en eau) et le dosage.

IDENTIFICATION

Le complexe prothrombique humain satisfait aux limites des dosages du facteur IX et du facteur II et, dans les cas appropriés, des facteurs VII et X.

ESSAI

Solubilité. Au contenu d'un récipient de la préparation à examiner, ajoutez le volume de liquide indiqué sur l'étiquette à la température recommandée et agitez doucement. La préparation se dissout complètement au maximum en 10 min en formant une solution limpide qui peut être colorée.

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 7,5.

Osmolalité (*2.2.35*) : au minimum 240 mosmol/kg.

Protéines totales. Diluez, si nécessaire, avec une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L, un volume exactement mesuré de la préparation reconstituée pour obtenir une solution présumée contenir environ 15 mg de protéines dans 2 mL. Dans un tube à centrifugation à fond rond, introduisez 2,0 mL de cette solution. Ajoutez 2 mL d'une solution de *molybdate de sodium R* à 75 g/L et 2 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique exempt d'azote R* et de 30 volumes d'*eau R*. Agitez, centrifugez pendant 5 min, éliminez le surnageant et laissez s'égoutter le tube retourné sur un papier filtre. Effectuez le dosage de l'azote dans le culot de centrifugation après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*). Calculez la teneur en protéines en multipliant le résultat par 6,25.

Facteurs de coagulation activés (*2.6.22*). Si nécessaire, diluez la préparation à examiner pour obtenir une solution contenant 20 UI de facteur IX par millilitre. Pour chacune des dilutions, le temps de coagulation n'est pas inférieur à 150 s.

Héparine. Si de l'héparine a été ajoutée pendant la préparation, déterminez-en la quantité par le titrage de l'héparine dans les facteurs de coagulation (*2.7.12*). La préparation à examiner contient au maximum la quantité d'héparine indiquée sur l'étiquette et dans tous les cas ne contient pas plus de 0,5 UI d'héparine par unité internationale de facteur IX.

Thrombine. Si la préparation à examiner contient de l'héparine, déterminez la teneur de celle-ci selon les indications de l'essai de l'héparine et neutralisez-la par addition de *sulfate de protamine R* (10 µg de sulfate de protamine neutralisent 1 UI d'héparine). Utilisez 2 tubes à essai et dans chacun d'eux mélangez des volumes égaux de la préparation reconstituée et d'une solution de *fibrinogène R* à 3 g/L. Maintenez un des tubes à 37 °C pendant 6 h et l'autre à température ambiante pendant 24 h. Dans un 3e tube, mélangez des volumes égaux de la solution de fibrinogène et d'une solution de *thrombine humaine R* à 1 UI/mL et placez le tube dans un bain-marie à 37 °C. Il ne se produit pas de coagulation dans les tubes contenant la préparation à examiner. Il se produit une coagulation dans les 30 s dans le tube qui contient de la thrombine.

Eau. Déterminée par une méthode appropriée telle que le semi-microdosage de l'eau (*2.5.12*), la perte à la dessiccation (*2.2.32*) ou la spectrophotométrie dans le proche infrarouge (*2.2.40*), la teneur en eau est comprise dans les limites approuvées par l'Autorité compétente.

Stérilité (*2.6.1*). La préparation à examiner satisfait à l'essai.

Pyrogènes (*2.6.8*) ou Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). La préparation à examiner satisfait à l'essai des pyrogènes ou, de préférence et sous réserve de justification et d'autorisation, à un essai *in vitro*, validé, tel que l'essai des endotoxines bactériennes.

Pour l'essai des pyrogènes, injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, un volume de préparation à examiner correspondant à au moins 30 UI de facteur IX.

Si l'essai utilisé est celui des endotoxines bactériennes, la préparation à examiner contient moins de 0,05 UI d'endotoxines par Unité Internationale de facteur IX.

DOSAGE

Facteur IX. Effectuez le dosage du facteur IX de coagulation sanguine (*2.7.11*).

L'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 125 pour cent de l'activité déclarée. L'intervalle de confiance (P = 0,95) de l'activité estimée ne dépasse pas 80 pour cent à 125 pour cent.

Facteur II. Effectuez le dosage du facteur II de coagulation (*2.7.18*).

L'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 125 pour cent de l'activité déclarée. L'intervalle de confiance (P = 0,95) de l'activité estimée ne dépasse pas 90 pour cent à 111 pour cent.

L'activité estimée du facteur II n'est pas inférieure à 70 pour cent ni supérieure à 165 pour cent de l'activité estimée du facteur IX.

Facteur VII. Si l'étiquette indique que la préparation contient du facteur VII, effectuez le dosage du facteur VII de coagulation (*2.7.10*).

L'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 125 pour cent de l'activité déclarée. L'intervalle de confiance (P = 0,95) de l'activité estimée ne dépasse pas 80 pour cent à 125 pour cent.

Facteur X. Si l'étiquette indique que la préparation contient du facteur X, effectuez le dosage du facteur X de coagulation (*2.7.19*).

L'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 125 pour cent de l'activité déclarée. L'intervalle de confiance (P = 0,95) de l'activité estimée ne dépasse pas 90 pour cent à 111 pour cent.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- le nombre d'Unités Internationales de facteur IX, et le nombre ou l'intervalle d'Unités Internationales de facteur II par récipient,
- dans les cas appropriés, le nombre ou l'intervalle d'Unités Internationales de facteur VII et de facteur X par récipient,
- la quantité de protéines par récipient,
- le nom et la quantité de toute substance ajoutée, y compris l'héparine et l'antithrombine dans les cas appropriés,
- le nom et le volume du liquide à utiliser pour reconstituer la préparation,
- que la transmission d'agents d'infection ne peut être totalement exclue lors de l'administration de médicaments dérivés du sang ou du plasma humains.

01/2008:1975
corrigé 6.0

COPOLYMÈRE BASIQUE DE MÉTHACRYLATE DE BUTYLE

Copolymerum methacrylatis butylati basicum

DÉFINITION

Copolymère de méthacrylate de 2-(diméthylamino)éthyle, de méthacrylate de butyle et de méthacrylate de méthyle, ayant une masse moléculaire relative moyenne d'environ 150 000. Le rapport entre les groupes méthacrylate de 2-diméthylaminoéthyle, méthacrylate de butyle et méthacrylate de méthyle est d'environ 2:1:1.

Teneur en groupes diméthylaminoéthyle : 20,8 pour cent à 25,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : granulés incolores à jaunâtres ou poudre blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène. La substance à examiner se dissout lentement dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : spectre de référence du copolymère basique de méthacrylate de butyle de la Ph. Eur.

B. La substance à examiner satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 12,5 g de substance à examiner dans un mélange de 35,0 g d'*acétone R* et de 52,5 g de *2-propanol R*.

Viscosité (*2.2.10*) : 3 mPa·s à 6 mPa·s, déterminé avec la solution S.

Appareil : viscosimètre rotatif.

Dimensions :

- *broche* : diamètre = 25,15 mm, hauteur = 90,74 mm, diamètre de l'axe = 4 mm,
- *cylindre* : diamètre = 27,62 mm, hauteur = 0,135 m.

Vitesse d'agitation : 30 tr/min.

Volume de solution : 16 mL de solution S.

Température : 20 °C.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,30 à 420 nm, déterminé avec la solution S.

Aspect du film. Etalez uniformément 1,0 mL de solution S sur une plaque de verre. Au séchage, il se forme un film limpide.

Monomères : au maximum 0,3 pour cent, pour la somme des teneurs en méthacrylate de butyle, méthacrylate de méthyle et méthacrylate de 2-(diméthylamino)éthyle, déterminées par les procédés A et B.

A. Méthacrylate de butyle et méthacrylate de méthyle. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de substance à examiner dans de la *solution tampon phosphate pH 2,0 R* et complétez à 50,0 mL avec la même solution tampon.

Solution témoin. Dissolvez 10,0 mg de *méthacrylate de butyle R* et 10,0 mg de *méthacrylate de méthyle R* dans 10,0 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (7 µm).

Phase mobile : *solution tampon phosphate pH 2,0 R, méthanol R* (45:55 *V/V*).

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 50 µL.

B. Méthacrylate de 2-(diméthylamino)éthyle. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de substance à examiner dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10,0 mg de *méthacrylate de 2-(diméthylamino)éthyle R* dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec du *tétrahydrofurane R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice aminopropylsilylé pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile : mélangez 25 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 3,404 g/L et 75 volumes de *tétrahydrofurane R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 50 µL.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

2,0 g de substance à examiner satisfont à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 4,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 110 °C pendant 3 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

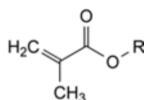
Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans un mélange de 4 mL d'*eau R* et 96 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 7,21 mg de $C_4H_{10}N$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS



A. R = $[CH_2]_3$-CH_3 : méthacrylate de butyle,

B. R = CH_3 : méthacrylate de méthyle,

C. R = CH_2-CH_2-$N(CH_3)_2$: méthacrylate de 2-(diméthylamino)éthyle.

01/2008:1128
corrigé 7.0

COPOLYMÈRE D'ACIDE MÉTHACRYLIQUE ET D'ACRYLATE D'ÉTHYLE (1:1)

Acidi methacrylici et ethylis acrylatis polymerisatum 1:1

DÉFINITION

Copolymère de l'acide méthacrylique et de l'acrylate d'éthyle dont la masse moléculaire relative moyenne est d'environ 250 000. Le rapport entre les fonctions carboxyliques et les fonctions ester est d'environ 1:1. La substance se présente sous forme acide (type A) ou sous forme partiellement neutralisée par de l'hydroxyde de sodium (type B). Le copolymère peut contenir des agents tensioactifs appropriés, par exemple du dodécylsulfate de sodium et du polysorbate 80.

Teneur :

– type A : 46,0 pour cent à 50,6 pour cent d'unités d'acide méthacrylique (substance desséchée),
– type B : 43,0 pour cent à 48,0 pour cent d'unités d'acide méthacrylique (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, fluide.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau (type A) ou dispersible dans l'eau (type B), facilement soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans l'acétate d'éthyle. La substance à examiner est facilement soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium à 40 g/L.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez 0,1 g de substance à examiner dans 1 mL d'*éthanol à 90 pour cent V/V R*. Déposez 2 gouttes de solution sur une plaque de chlorure de sodium et séchez pour permettre la formation d'un film. Recouvrez d'une autre plaque de chlorure de sodium.

Comparaison : *copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) (type A ou type B) SCR*.

B. La substance à examiner satisfait aux limites du dosage.

C. Cendres sulfuriques (voir Essai).

ESSAI

Acrylate d'éthyle et acide méthacrylique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à blanc. A 50,0 mL de *méthanol R*, ajoutez 25,0 mL de phase mobile.

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de la substance à examiner dans 50,0 mL de *méthanol R* et ajoutez 25,0 mL de phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*acrylate d'éthyle R* et 10 mg d'*acide méthacrylique R* dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 0,1 mL de solution, complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R* et ajoutez 25,0 mL de phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *méthanol R, solution tampon phosphate pH 2,0 R* (30:70 *V/V*).

Débit : 2,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 202 nm.

Injection : 50 µL.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'acrylate d'éthyle et à l'acide méthacrylique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,

– le chromatogramme obtenu avec la solution à blanc ne présente pas de pics dont les temps de rétention sont identiques aux pics dus à l'acrylate d'éthyle et à l'acide méthacrylique.

Limite :

– *somme des teneurs en acrylate d'éthyle et en acide méthacrylique* : au maximum 0,1 pour cent.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 6 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,4 pour cent (type A) ou 0,5 pour cent à 3,0 pour cent (type B), déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 1,000 g de substance à examiner dans un mélange de 40 mL d'*eau R* et de 60 mL de *2-propanol R*. Titrez lentement et en agitant, par l'*hydroxyde de sodium 0,5 M*, en présence de *solution de phénolphtaléine R*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,5 M* correspond à 43,05 mg de $C_4H_6O_2$ (unités d'acide méthacrylique).

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type (type A ou type B).

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) utilisé comme agent d'enrobage gastrorésistant.

Viscosité apparente :

– *Type A* : 100 mPa·s à 200 mPa·s.

Dissolvez une quantité de substance à examiner correspondant à 37,5 g de substance desséchée dans un mélange de 7,9 g d'*eau R* et de 254,6 g de *2-propanol R*. Déterminez la viscosité (*2.2.10*) à 20 °C à l'aide d'un viscosimètre rotatif et à une vitesse de cisaillement de 10 s^{-1}.

– *Type B* : au maximum 100 mPa·s.

Dispersez une quantité de substance à examiner correspondant à 80,0 g de substance desséchée, dans de l'*eau R*, et complétez à 320 g avec le même solvant. Agitez pendant 3 h. Déterminez la viscosité (*2.2.10*) à 23 °C à l'aide d'un viscosimètre rotatif, équipé d'une broche dont la vitesse de rotation est de 100 tr/min (rotor 2).

Solubilité d'un film. Etalez 1 mL de la solution (type A) ou de la dispersion (type B) obtenue dans l'essai de viscosité apparente sur une plaque de verre et laissez sécher. Il se forme un film transparent et friable. Introduisez un morceau de ce film dans une fiole contenant de la solution tampon phosphate pH 6,8. Il se dissout.

Monographies C

01/2009:1129

COPOLYMÈRE D'ACIDE MÉTHACRYLIQUE ET D'ACRYLATE D'ÉTHYLE (1:1) (DISPERSION DE) À 30 POUR CENT

Acidi methacrylici et ethylis acrylatis polymerisati 1:1 dispersio 30 per centum

DÉFINITION

Dispersion dans l'eau d'un copolymère de l'acide méthacrylique et de l'acrylate d'éthyle dont la masse moléculaire relative moyenne est d'environ 250 000. Le rapport entre les fonctions carboxyliques et les fonctions esters est d'environ 1:1.

Teneur : 46,0 pour cent à 50,6 pour cent d'unités d'acide méthacrylique (résidu à l'évaporation).

La dispersion peut contenir des agents tensioactifs appropriés, par exemple le dodécylsulfate de sodium et le polysorbate 80.

CARACTÈRES

Aspect : liquide blanc ou sensiblement blanc, opaque, légèrement visqueux.

Solubilité : miscible à l'eau. Après addition de solvants tels que l'acétone, l'éthanol anhydre ou le 2-propanol, il se forme un précipité qui toutefois se redissout en présence d'un excès de solvant. La dispersion à examiner est miscible à une solution d'hydroxyde de sodium à 40 g/L.

La dispersion à examiner est sujette à détérioration par contamination microbienne.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence de la dispersion de copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) à 30 pour cent de la Ph. Eur.*

B. La dispersion à examiner satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Viscosité apparente (*2.2.10*) : au maximum 15 mPa·s, déterminé à l'aide d'un viscosimètre rotatif à 20 °C et à une vitesse de cisaillement de 50 s^{-1}.

Aspect du film. Etalez 1 mL de dispersion à examiner sur une plaque de verre et laissez sécher. Il se forme un film transparent et friable.

Matières particulaires. Passez 100,0 g de dispersion à examiner sur un tamis d'acier inoxydable (90) préalablement taré. Rincez avec de l'*eau R* jusqu'à obtention d'un filtrat limpide et séchez à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 1,00 g.

Acrylate d'éthyle et acide méthacrylique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à blanc. A 50,0 mL de *méthanol R*, ajoutez 25,0 mL de phase mobile.

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de dispersion à examiner dans 50,0 mL de *méthanol R* et ajoutez 25,0 mL de phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*acrylate d'éthyle R* et 10 mg d'*acide méthacrylique R* dans du *méthanol R*, puis complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 0,1 mL de cette solution, complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R* et ajoutez 25,0 mL de phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : *méthanol R, solution tampon phosphate pH 2,0 R* (30:70 *V/V*).

Débit : 2,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 202 nm.

Injection : 50 μL.

Conformité du système :

- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'acrylate d'éthyle et à l'acide méthacrylique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,
- le chromatogramme obtenu avec la solution à blanc ne présente pas de pics dont le temps de rétention est semblable à ceux de l'acrylate d'éthyle et de l'acide méthacrylique.

Limite :

- *somme des teneurs en acrylate d'éthyle et en acide méthacrylique* : au maximum 0,1 pour cent.

Résidu à l'évaporation : 28,5 pour cent à 31,5 pour cent.

Desséchez 1,000 g de dispersion à examiner à 110 °C pendant 5 h. La masse du résidu est de 0,285 g à 0,315 g.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dispersion à examiner.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

DOSAGE

Dissolvez 1,500 g de dispersion à examiner dans un mélange de 40 mL d'*eau R* et de 60 mL de *2-propanol R*. Titrez lentement et en agitant, par l'*hydroxyde de sodium 0,5 M* en présence de *solution de phénolphtaléine R*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,5 M* correspond à 43,05 mg de $C_4H_6O_2$ (unités d'acide méthacrylique).

CONSERVATION

A l'abri du gel. Conservez la dispersion à examiner dans des conditions propres à rendre minimale la contamination microbienne.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, le nom et la concentration des agents tensioactifs.

01/2008:1127
corrigé 6.0

COPOLYMÈRE D'ACIDE MÉTHACRYLIQUE ET DE MÉTHACRYLATE DE MÉTHYLE (1:1)

Acidi methacrylici et methylis methacrylatis polymerisatum 1:1

DÉFINITION

Copolymère de l'acide méthacrylique et du méthacrylate de méthyle dont la masse moléculaire relative moyenne est d'environ 135 000. Le rapport entre les fonctions carboxyliques et les fonctions esters est d'environ 1:1.

Teneur : 46,0 pour cent à 50,6 pour cent d'unités d'acide méthacrylique (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fluide, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le 2-propanol, pratiquement insoluble dans l'acétate d'éthyle. La substance à examiner est facilement soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium à 40 g/L.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:1) de la Ph. Eur.*

B. La substance à examiner satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Viscosité apparente (*2.2.10*) : 50 mPa·s à 200 mPa·s.

Dissolvez une quantité de substance à examiner correspondant à 37,5 g de substance desséchée dans un mélange de 7,9 g d'*eau R* et 254,6 g de *2-propanol R*. Déterminez la viscosité à l'aide d'un viscosimètre rotatif à 20 °C et à une vitesse de cisaillement de 10 s^{-1}.

Aspect du film. Etalez 1 mL de la solution obtenue dans l'essai de viscosité apparente sur une plaque de verre et laissez sécher. Il se forme un film transparent et friable.

Méthacrylate de méthyle et acide méthacrylique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à blanc. A 50,0 mL de *méthanol R*, ajoutez 25,0 mL de phase mobile.

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de substance à examiner dans 50,0 mL de *méthanol R* et ajoutez 25,0 mL de phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *méthacrylate de méthyle R* et 10 mg d'*acide méthylacrylique R* dans du *méthanol R*, puis complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 0,1 mL de cette solution, complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R* et ajoutez 25,0 mL de phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : *méthanol R, solution tampon phosphate pH 2,0 R* (30:70 *V/V*).

Débit : 2,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 202 nm.

Injection : 50 μL.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au méthacrylate de méthyle et à l'acide méthacrylique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,
– le chromatogramme obtenu avec la solution à blanc ne présente pas de pics dont le temps de rétention est identique à ceux du méthacrylate de méthyle et de l'acide méthacrylique.

Limite :

– *somme des teneurs en méthacrylate de méthyle et en acide méthacrylique* : au maximum 0,1 pour cent.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 6 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 1,000 g de substance à examiner dans un mélange de 40 mL d'*eau R* et 60 mL de *2-propanol R*. Titrez lentement et en agitant, par l'*hydroxyde de sodium 0,5 M* et en présence de *solution de phénolphtaléine R*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,5 M* correspond à 43,05 mg de $C_4H_6O_2$ (unités d'acide méthacrylique).

01/2008:1130
corrigé 6.0

COPOLYMÈRE D'ACIDE MÉTHACRYLIQUE ET DE MÉTHACRYLATE DE MÉTHYLE (1:2)

Acidi methacrylici et methylis methacrylatis polymerisatum 1:2

DÉFINITION

Copolymère de l'acide méthacrylique et du méthacrylate de méthyle dont la masse moléculaire relative moyenne est d'environ 135 000. Le rapport entre les fonctions carboxyliques et les fonctions esters est d'environ 1:2.

Teneur : 27,6 pour cent à 30,7 pour cent d'unités d'acide méthacrylique (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fluide, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le 2-propanol, pratiquement insoluble dans l'acétate d'éthyle. La substance à examiner est facilement soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium à 40 g/L.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence du copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:2) de la Ph. Eur.*

B. La substance à examiner satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Viscosité apparente (*2.2.10*) : 50 mPa·s à 200 mPa·s.

Dissolvez une quantité de substance à examiner correspondant à 37,5 g de substance desséchée dans un mélange de 7,9 g d'*eau R* et de 254,6 g de *2-propanol R*. Déterminez la viscosité à l'aide d'un viscosimètre rotatif à 20 °C et à une vitesse de cisaillement de 10 s^{-1}.

Aspect du film. Etalez 1 mL de la solution obtenue pour l'essai de viscosité apparente sur une plaque de verre et laissez sécher. Il se forme un film transparent et friable.

Méthacrylate de méthyle et acide méthacrylique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à blanc. A 50,0 mL de *méthanol R*, ajoutez 25,0 mL de phase mobile.

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de substance à examiner dans 50,0 mL de *méthanol R* et ajoutez 25,0 mL de phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *méthacrylate de méthyle R* et 10 mg d'*acide méthacrylique R* dans du *méthanol R*, puis complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 0,1 mL de cette solution, complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R* et ajoutez 25,0 mL de phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,10 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *méthanol R, solution tampon phosphate pH 2,0 R* (30:70 *V/V*).

Débit : 2,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 202 nm.

Injection : 50 µL.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au méthacrylate de méthyle et à l'acide méthacrylique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,
– le chromatogramme obtenu avec la solution à blanc ne présente pas de pics dont le temps de rétention est identique à ceux du méthacrylate de méthyle et de l'acide méthacrylique.

Limite :

– *somme des teneurs en méthacrylate de méthyle et en acide méthacrylique* : au maximum 0,1 pour cent.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 6 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

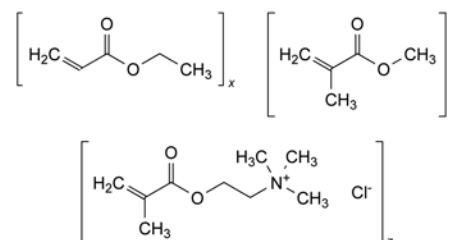
Dissolvez 1,000 g de substance à examiner dans un mélange de 40 mL d'*eau R* et de 60 mL de *2-propanol R*. Titrez lentement et en agitant, par l'*hydroxyde de sodium 0,5 M* en présence de *solution de phénolphtaléine R*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,5 M* correspond à 43,05 mg de $C_4H_6O_2$ (unités d'acide méthacrylique).

01/2008:2081

COPOLYMÈRE D'AMMONIO MÉTHACRYLATE (TYPE A)

Ammonio methacrylatis copolymerum A



DÉFINITION

Chlorure de poly(propénoate d'éthyle-co-2-méthylpropénoate de méthyle-co-2-méthylpropénoate de 2-(triméthylammonio)éthyle), ayant une masse moléculaire relative moyenne d'environ 150 000.

Monographies
C

Le rapport entre les groupes propénoate d'éthyle, 2-méthylpropénoate de méthyle et 2-méthylpropénoate de 2-(triméthylammonio)éthyle est d'environ 1:2:0,2.

Teneur en groupes ammonio méthacrylate : 8,9 pour cent à 12,3 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés, incolores à blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène en donnant des solutions limpides ou troubles. Vu la nature polymérique de la substance, la durée d'agitation nécessaire peut atteindre 5 h.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence du copolymère d'ammonio méthacrylate (type A) de la Ph. Eur.*

B. Viscosité (voir Essai).

C. La substance à examiner satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solution S. Dissolvez une quantité de substance à examiner correspondant à 12,5 g de substance desséchée dans un mélange de 35,0 g d'*acétone R* et de 52,5 g de *2-propanol R*.

Viscosité (*2.2.10*) : au maximum 15 mPa·s, déterminé avec la solution S.

Appareil : viscosimètre rotatif.

Dimensions :

– *broche* : diamètre = 25,15 mm ; hauteur = 90,74 mm ; diamètre de l'axe = 4,0 mm ;
– *cylindre* : diamètre = 27,62 mm ; hauteur = 0,135 m.

Vitesse d'agitation : 30 tr/min.

Volume de solution : 16 mL de solution S.

Température : 20 °C.

Aspect du film. Etalez uniformément 2 mL de solution S sur une plaque de verre. Il se forme un film transparent au séchage.

Monomères. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Dissolvez 3,5 g de *perchlorate de sodium R* dans de l'*eau pour chromatographie R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 5,00 g de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. A 10,0 mL de cette solution, ajoutez goutte à goutte 5,0 mL de solution A, en agitant constamment. Séparez par centrifugation le polymère précipité. Utilisez le surnageant limpide.

Solution témoin. Dissolvez 50,0 mg d'*acrylate d'éthyle R* et 10,0 mg de *méthacrylate de méthyle R* dans du *méthanol R*, puis complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Ajoutez 10 mL de cette solution à 5 mL de solution A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,12 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (7 µm).

Phase mobile : diluez de l'*acide phosphorique R* avec de l'*eau pour chromatographie R* de façon à obtenir une solution de pH 2,0 ; mélangez 800 mL de cette solution et 200 mL de *méthanol R*, filtrez et dégazez.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 202 nm.

Injection : 50 µL.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et l'impureté B.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (100 ppm),
– *impureté B* : au maximum 2,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (50 ppm).

Méthanol (*2.4.24, Système A*) : au maximum 1,5 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de substance à examiner satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sous vide à 80 °C pendant 5 h sur 1,000 g de substance à examiner.

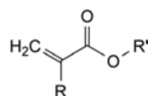
DOSAGE

Dissolvez 1,000 g de substance à examiner dans un mélange de 3 mL d'*acide formique anhydre R* et de 30 mL d'*acide acétique anhydre R* et chauffez jusqu'à dissolution. Ajoutez 20 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,77 mg de $C_9H_{18}O_2NCl$ (groupes ammonio méthacrylate).

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



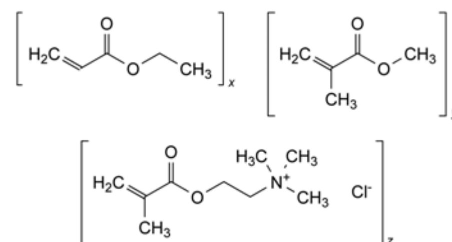
A. R = H, R′ = C_2H_5 : propénoate d'éthyle (acrylate d'éthyle),

B. R = R′ = CH_3 : 2-méthylpropénoate de méthyle (méthacrylate de méthyle).

01/2008:2082

COPOLYMÈRE D'AMMONIO MÉTHACRYLATE (TYPE B)

Ammonio methacrylatis copolymerum B



DÉFINITION

Chlorure de poly(propénoate d'éthyle-co-2-méthylpropénoate de méthyle-co-2-méthylpropénoate de 2-(triméthylammonio)éthyle), ayant une masse moléculaire moyenne relative d'environ 150 000.

Le rapport entre les groupes propénoate d'éthyle, 2-méthylpropénoate de méthyle et 2-méthylpropénoate de 2-(triméthylammonio)éthyle est d'environ 1:2:0,1.

Teneur en groupes ammonio méthacrylate : 4,5 pour cent à 7,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés, incolores à blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène en donnant des solutions limpides ou troubles. Vu la nature polymérique de la substance, la durée d'agitation nécessaire peut atteindre 5 h.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du copolymère d'ammonio méthacrylate (type B) de la Ph. Eur.*

B. Viscosité (voir Essai).

C. La substance à examiner satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solution S. Dissolvez une quantité de substance à examiner correspondant à 12,5 g de substance desséchée dans un mélange de 35,0 g d'*acétone R* et de 52,5 g de *2-propanol R*.

Viscosité (*2.2.10*) : au maximum 15 mPa·s, déterminé avec la solution S.

Appareil : viscosimètre rotatif.

Dimensions :

– *broche* : diamètre = 25,15 mm ; hauteur = 90,74 mm ; diamètre de l'axe = 4,0 mm ;

– *cylindre* : diamètre = 27,62 mm ; hauteur = 0,135 m.

Vitesse d'agitation : 30 tr/min.

Volume de solution : 16 mL de solution S.

Température : 20 °C.

Aspect du film. Etalez uniformément 2 mL de solution S sur une plaque de verre. Il se forme un film transparent au séchage.

Monomères. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Dissolvez 3,5 g de *perchlorate de sodium R* dans de l'*eau pour chromatographie R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 5,00 g de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. A 10,0 mL de cette solution, ajoutez goutte à goutte 5,0 mL de solution A, en agitant constamment. Séparez par centrifugation le polymère précipité. Utilisez le surnageant limpide.

Solution témoin. Dissolvez 50,0 mg d'*acrylate d'éthyle R* et 10,0 mg de *méthacrylate de méthyle R* dans du *méthanol R*, puis complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Ajoutez 10 mL de cette solution à 5 mL de solution A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,12 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (7 µm).

Phase mobile : diluez de l'*acide phosphorique R* avec de l'*eau pour chromatographie R* de façon à obtenir une solution de pH 2,0 ; mélangez 800 mL de cette solution et 200 mL de *méthanol R*, filtrez et dégazez.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 202 nm.

Injection : 50 µL.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et l'impureté B.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (100 ppm),

– *impureté B* : au maximum 2,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (50 ppm).

Méthanol (*2.4.24, Système A*) : au maximum 1,5 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de substance à examiner satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sous vide à 80 °C pendant 5 h sur 1,000 g de substance à examiner.

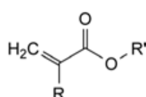
DOSAGE

Dissolvez 2,000 g de substance à examiner dans un mélange de 3 mL d'*acide formique anhydre R* et de 30 mL d'*acide acétique anhydre R* et chauffez jusqu'à dissolution. Ajoutez 20 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,77 mg de $C_9H_{18}O_2NCl$ (groupes ammonio méthacrylate).

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. R = H, R′ = C_2H_5 : propénoate d'éthyle (acrylate d'éthyle),

B. R = R′ = CH_3 : 2-méthylpropénoate de méthyle (méthacrylate de méthyle).

04/2010:2523

COPOLYMÈRE GREFFÉ DE MACROGOL ET DE POLY(ALCOOL VINYLIQUE)

Copolymerum macrogolo et alcoholi poly(vinylico) constatum

DÉFINITION

Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique) ayant une masse moléculaire relative moyenne d'environ 45 000.

Le copolymère est constitué d'environ 75 pour cent d'unités de poly(alcool vinylique) et de 25 pour cent d'unités de macrogol. Il peut contenir de la *Silice colloïdale anhydre (0434)* pour améliorer l'écoulement. La présence de silice colloïdale anhydre entraînera la formation d'une solution opalescente.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou légèrement jaunâtre.

Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre et dans l'acétone. La substance à examiner se dissout dans les acides dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique) SCR*.

Préparation : dissolvez 0,2 g de substance à examiner dans de l'*eau R*. Etalez 1,0 mL de cette solution sur une plaque de bromoiodure de thallium. Evaporez le solvant à 110 °C pendant 30 min.

B. Dissolvez 0,4 g de substance à examiner dans 2 mL d'*eau R*. Etalez 1 mL sur une plaque de verre et laissez sécher. Il se forme un film transparent.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 8,0.

Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Indice d'ester (*2.5.2*) : 10 à 75.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et 10 ppm de dioxane.

Impureté A. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Introduisez 0,250 g de substance à examiner dans une fiole jaugée de 10 mL et ajoutez environ 1 mL de *méthanol R2*. Traitez aux ultrasons. Ajoutez environ 8 mL d'*eau pour chromatographie R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Filtrez.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*acétate de vinyle SCR* (impureté A) dans du *méthanol R2* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*acétate de vinyle R* (impureté A) et 5 mg de *1-vinylpyrrolidin-2-one R* dans 10 mL de *méthanol R2* et complétez à 50 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 20 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*.

Une précolonne contenant du *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) peut être utilisée si un effet de matrice est observé.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acétonitrile R1, méthanol R2, eau pour chromatographie R* (5:5:90 *V/V/V*),
– *phase mobile B* : *méthanol R2, acétonitrile R1, eau pour chromatographie R* (5:45:50 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	100	0
2 - 40	100 → 85	0 → 15
40 - 42	85 → 0	15 → 100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 10 µL.

Temps de rétention : impureté A = environ 19 min ; 1-vinylpyrrolidin-2-one = environ 25 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la 1-vinylpyrrolidin-2-one.

Limite :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (100 ppm).

Impureté B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Mélangez 0,200 g de substance à examiner avec de l'*eau pour chromatographie R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 30 mg d'*acide acétique R* (impureté B) et 30 mg d'*acide citrique R* dans la phase mobile. Agitez doucement jusqu'à dissolution puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acide sulfurique 0,005 M*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 20 µL ; après chaque injection, rincez la colonne avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile pour chromatographie R* et d'*acide sulfurique 0,005 M*.

Temps de rétention : impureté B = environ 5 min ; acide citrique = environ 7 min.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'acide citrique.

Limite :

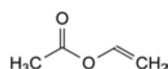
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1,5 pour cent).

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 5,0 g de substance à examiner.

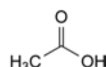
Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sous vide à 105 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B*.



A. acétate de vinyle,



B. acide acétique.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

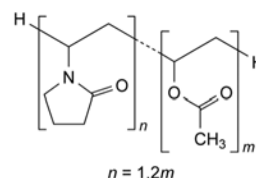
Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique) utilisé comme agent filmogène dans la production de comprimés pelliculés.

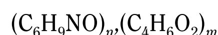
Viscosité apparente (*2.2.10*) : en général moins de 250 mPa·s, déterminé à l'aide d'un viscosimètre rotatif à 25 °C avec une vitesse de rotation de 100 tr/min, sur une solution à 20 pour cent (*m/m*).

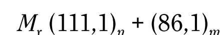
01/2008:0891
corrigé 6.0

COPOVIDONE

Copovidonum




$(C_6H_9NO)_n,(C_4H_6O_2)_m$


M_r $(111,1)_n + (86,1)_m$

DÉFINITION

La copovidone est un copolymère de 1-éthénylpyrrolidin-2-one et d'acétate d'éthényle, dans des proportions de 3 à 2 *m/m*.

Teneur :

– azote (N ; A_r 14,01) : 7,0 pour cent à 8,0 pour cent (substance desséchée),
– acétate d'éthényle ($C_4H_6O_2$; M_r 86,10) : 35,3 pour cent à 42,0 pour cent (substance desséchée).

Constante K : 90,0 pour cent à 110,0 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou paillettes, blanches ou blanc-jaune, hygroscopiques.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *spectre de référence de la copovidone de la Ph. Eur.*

B. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 5 mL d'*eau R* et 0,2 mL d'*iode 0,05 M*. Il apparaît une coloration rouge.

C. Dissolvez 0,7 g de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* dans 10 mL de *méthanol R*, ajoutez 20 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L et filtrez si nécessaire. A 5 mL de cette solution, ajoutez 0,1 g de copovidone et chauffez à ébullition pendant 2 min. Déposez 50 µL de la solution sur un morceau de papier filtre, puis 0,1 mL d'un mélange à volumes égaux de *solution de chlorure ferrique R1* et d'*acide chlorhydrique R*. Il apparaît une coloration violette.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10 g de copovidone dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Ajoutez la copovidone à examiner à l'*eau R* par petites portions, sous agitation constante.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_5, R_5 ou JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Aldéhydes : au maximum 500 ppm, exprimé en acétaldéhyde.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de copovidone dans de la *solution tampon phosphate pH 9,0 R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Fermez hermétiquement le flacon et chauffez à 60 °C pendant 1 h. Laissez refroidir.

Solution témoin. Dissolvez 0,140 g de *trimère acétaldéhyde-ammoniaque trihydraté R* dans de l'*eau R* et complétez à 200,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la *solution tampon phosphate pH 9,0 R*.

Dans 3 cuves identiques pour spectrophotomètre, d'un trajet optique de 1 cm, introduisez respectivement 0,5 mL de solution à examiner, 0,5 mL de solution témoin et 0,5 mL d'*eau R* (blanc). A chaque cuve, ajoutez 2,5 mL de *solution tampon phosphate pH 9,0 R* et 0,2 mL de *solution de nicotinamide-adénine dinucléotide R*. Mélangez et fermez hermétiquement. Laissez reposer à 22 ± 2 °C pendant 2-3 min. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de chaque solution à 340 nm en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation. A chaque cuve, ajoutez 0,05 mL de *solution d'aldéhyde-déshydrogénase R*, mélangez et fermez hermétiquement. Laissez reposer à 22 ± 2 °C pendant 5 min. Mesurez l'absorbance de chaque solution à 340 nm en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation. Calculez la teneur en aldéhydes à l'aide de l'expression :

$$\frac{(A_{t2} - A_{t1}) - (A_{b2} - A_{b1})}{(A_{s2} - A_{s1}) - (A_{b2} - A_{b1})} \times \frac{100\ 000 \times C}{m}$$

A_{t1} = absorbance de la solution à examiner, avant l'ajout d'aldéhyde déshydrogénase,

A_{t2} = absorbance de la solution à examiner, après l'ajout d'aldéhyde déshydrogénase,

A_{s1} = absorbance de la solution témoin, avant l'ajout d'aldéhyde déshydrogénase,

A_{s2} = absorbance de la solution témoin, après l'ajout d'aldéhyde déshydrogénase,

A_{b1} = absorbance du blanc, avant l'ajout d'aldéhyde déshydrogénase,

A_{b2} = absorbance du blanc, après l'ajout d'aldéhyde déshydrogénase,

m = masse de copovidone, en grammes, calculée par rapport à la substance desséchée,

C = concentration d'acétaldéhyde (mg/mL) dans la solution témoin, calculée à partir de la masse du trimère acétaldéhyde ammoniaque trihydraté en appliquant le facteur 0,72.

Peroxydes : au maximum 400 ppm exprimé en H_2O_2.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 2 mL de *réactif au trichlorure de titane-acide sulfurique R* et laissez reposer pendant 30 min. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à 405 nm en utilisant comme liquide de compensation un mélange de 25 mL d'une solution de copovidone à 40 g/L et de 2 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 13 pour cent *V/V*. L'absorbance n'est pas supérieure à 0,35.

Hydrazine. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Utilisez des solutions récemment préparées.*

Solution à examiner. A 25 mL de solution S, ajoutez 0,5 mL d'une solution de *salicylaldéhyde R* à 50 g/L dans du *méthanol R*. Mélangez et chauffez dans un bain-marie à 60 °C pendant 15 min. Laissez refroidir et agitez avec 2,0 mL de *xylène R* pendant 2 min. Centrifugez et utilisez la couche supérieure limpide.

Solution témoin. Dissolvez 9 mg de *salicylaldéhyde-azine R* dans du *xylène R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec du *xylène R*.

Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R*, *méthanol R* (20:80 *V/V*).

Application : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Limite :

– *hydrazine* : s'il apparaît une tache correspondant à la salicylaldéhyde-azine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1 ppm).

Monomères : au maximum 0,1 pour cent.

Dissolvez 10,0 g de copovidone dans 30 mL de *méthanol R* et ajoutez lentement 20,0 mL de *solution de bromure d'iode R*. Laissez reposer pendant 30 min, à l'abri de la lumière en agitant fréquemment. Ajoutez 10 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 100 g/L et titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* jusqu'à obtention d'une coloration jaune. Continuez le titrage, goutte à goutte, jusqu'à ce que la solution devienne incolore. Effectuez un titrage à blanc. Le volume de *thiosulfate de sodium 0,1 M* utilisé n'est pas supérieur à 1,8 mL.

Impureté A. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 100 mg de copovidone dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 100 mg de *2-pyrrolidone R* dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Précolonne :

– *dimensions* : *l* = 0,025 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice aminohexadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques,
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : *eau R*, ajustée à pH 2,4 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm. Un détecteur est placé entre la précolonne et la colonne analytique. Un deuxième détecteur est placé après la colonne analytique.

Injection : 10 µL. Lorsque l'impureté A a quitté la précolonne (après 1,2 min environ), faites passer la phase mobile directement de la pompe vers la colonne analytique. Lavez la précolonne à contre-courant avant la prochaine chromatographie.

Limite :

– *impureté A* : au maximum la surface de pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g de copovidone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de copovidone.

Viscosité, exprimée en constante *K*. Prélevez 5,0 mL de solution S et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer pendant 1 h. Déterminez la viscosité (*2.2.9*) de la solution à 25 ± 0,1 °C en utilisant le viscosimètre N° 1, le temps d'écoulement minimum étant de 100 s. Calculez la constante K à l'aide de l'expression :

$$\frac{1,5 log\eta - 1}{0,15 + 0,003c} + \frac{\sqrt{300c\, log\eta + (c + 1,5c\, log\eta)^2}}{0,15c + 0,003c^2}$$

c = concentration de la substance à examiner en g/100 mL, calculée par rapport à la substance desséchée,

η = viscosité de la solution, exprimée par rapport à celle de l'eau.

DOSAGE

Acétate d'éthényle. Déterminez l'indice de saponification (*2.5.6*) sur 2,00 g de copovidone et multipliez le résultat obtenu par 0,1534 pour obtenir la teneur pour cent en acétate d'éthényle.

Azote. Effectuez la détermination de l'azote (*2.5.9*) en utilisant 30,0 mg de copovidone et 1 g d'un mélange de 3 parties de *sulfate de cuivre R* et de 997 parties de *sulfate dipotassique R*. Chauffez jusqu'à l'obtention d'une solution limpide, vert pâle. Continuez à chauffer pendant encore 45 min.

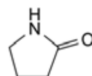
CONSERVATION

En récipient étanche.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la valeur de la constante K.

IMPURETÉS

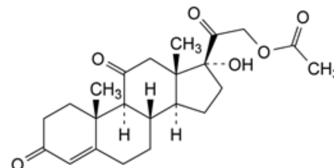


A. pyrrolidin-2-one (2-pyrrolidone).

01/2008:0321
corrigé 6.0

CORTISONE (ACÉTATE DE)

Cortisoni acetas



$C_{23}H_{30}O_6$ M_r 402,5
[50-04-4]

DÉFINITION

Acétate de 17-hydroxy-3,11,20-trioxoprégn-4-én-21-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans le dioxane, assez soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

L'acétate de cortisone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acétate de cortisone SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, enregistrez de nouveaux spectres en utilisant des solutions à 50 g/L dans du *chlorure de méthylène R* dans une cuve de 0,2 mm.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'acétate de cortisone dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*acétate de cortisone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acétate d'hydrocortisone R* dans la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R*.

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez en chauffant légèrement 25 mg d'acétate de cortisone dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant (solution A). Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution à examiner (b). Dans un tube de verre de 15 mL à bouchon rodé ou muni d'un capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 2 mL de solution A. Ajoutez 10 mL de *solution méthanolique saturée de bicarbonate de potassium R*. Faites passer immédiatement un courant rapide d'*azote R* dans la solution pendant 5 min, puis bouchez le tube. Chauffez dans un bain-marie à 45 °C pendant 2,5 h, à l'abri de la lumière. Laissez refroidir.

Solution témoin (a). Dissolvez en chauffant légèrement 25 mg d'*acétate de cortisone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant (solution B). Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Dans un tube de verre de 15 mL à bouchon rodé ou muni d'un capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 2 mL de solution B. Ajoutez 10 mL de *solution méthanolique saturée de bicarbonate de potassium R*. Faites passer immédiatement un courant rapide d'*azote R* dans la solution pendant 5 min, puis bouchez le tube. Chauffez dans un bain-marie à 45 °C pendant 2,5 h, à l'abri de la lumière. Laissez refroidir.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante.

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante. La tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (b) et la solution témoin (b) présente une valeur de R_F nettement inférieure à celle de la tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (a) et la solution témoin (a).

D. A 2 mL d'*acide sulfurique R*, ajoutez environ 2 mg d'acétate de cortisone et agitez pour dissoudre. En 5 min, il se développe une faible coloration jaune. Ajoutez cette solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez. La coloration disparaît et la solution reste limpide.

E. Environ 10 mg d'acétate de cortisone donnent la réaction de l'acétyle (*2.3.1*).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 211 à + 220 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g d'acétate de cortisone dans du *dioxane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'acétate de cortisone dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'*acétate de cortisone SCR* et 2 mg d'*acétate d'hydrocortisone SCR* (impureté A) dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dans une fiole jaugée de 1000 mL, mélangez 400 mL d'*acétonitrile R* et 550 mL d'*eau R*, puis laissez s'équilibrer ; complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* et mélangez à nouveau.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 30 min.

Injection : 20 µL ; injectez de l'*acétonitrile R* comme blanc.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'acétate de cortisone.

Temps de rétention : impureté A = environ 10 min ; acétate de cortisone = environ 12 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4,2 entre les pics dus à l'impureté A et à l'acétate de cortisone ; si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile dans la phase mobile.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g d'acétate de cortisone.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g d'acétate de cortisone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R* . Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 237 nm.

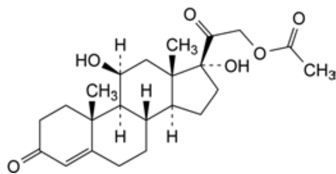
Calculez la teneur en $C_{23}H_{30}O_6$ en prenant 395 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A*.



A. acétate de 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxoprégn-4-én-21-yle (acétate d'hydrocortisone).

01/2008:1305
corrigé 7.0

COTON (HUILE DE) HYDROGÉNÉE

Gossypii oleum hydrogenatum

DÉFINITION

Produit obtenu par raffinage et hydrogénation de l'huile provenant des graines de plantes cultivées de diverses variétés de *Gossypium hirsutum* L. ou d'autres espèces de *Gossypium*. Le produit se compose principalement de triglycérides des acides palmitique et stéarique.

CARACTÈRES

Aspect : masse ou poudre blanche ou sensiblement blanche qui fond en donnant un liquide limpide et jaune pâle lorsqu'elle est chauffée.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène et dans le toluène, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (voir Essai).

B. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Point de fusion (*2.2.14*) : 57 °C à 70 °C.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,5.

Dissolvez 10,0 g d'huile de coton hydrogénée dans 50 mL d'un mélange chaud à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et de *toluène R*, préalablement neutralisé avec de l'*hydroxyde de potassium 0,1 M* en présence de 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. Titrez immédiatement la solution, pendant qu'elle est chaude.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 5,0.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile de coton hydrogénée.

Impuretés à réaction alcaline. Dissolvez en chauffant doucement 2,0 g d'huile de coton hydrogénée dans un mélange de 1,5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 3 mL de *toluène R*. Ajoutez 0,05 mL d'une solution de *bleu de bromophénol R* à 0,4 g/L dans de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : l = 25 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(cyanopropyl)siloxane R* (épaisseur du film 0,2 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 0,65 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

– *colonne* : 180 °C pendant 35 min,
– *chambre à injection et détecteur* : 250 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile de coton hydrogénée :

– *acides gras saturés de longueur de chaîne inférieure à* C_{14} : au maximum 0,2 pour cent,
– *acide myristique* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide palmitique* : 19,0 pour cent à 26,0 pour cent,
– *acide stéarique* : 68,0 pour cent à 80,0 pour cent,
– *acide oléique et isomères* : au maximum 4,0 pour cent,
– *acide linoléique et isomères* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide arachidique* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide béhénique* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide lignocérique* : au maximum 0,5 pour cent.

Nickel : au maximum 1 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dans un creuset de platine ou de silice préalablement taré après calcination, introduisez 5,0 g d'huile de coton hydrogénée. Chauffez avec précaution et introduisez dans la substance une mèche constituée par un toron de papier filtre sans cendres. Enflammez la mèche. Lorsque la substance brûle d'elle-même, arrêtez le chauffage. Après combustion, calcinez au four à moufle à environ 600 ± 50 °C jusqu'à obtention de cendres blanches. Après refroidissement, reprenez le résidu par 2 fois 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et transvasez dans une fiole jaugée de 25 mL. Ajoutez 0,3 mL d'*acide nitrique R* et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Solutions de référence. Préparez 3 solutions de référence en ajoutant 1,0 mL, 2,0 mL et 4,0 mL de *solution à 0,2 ppm de nickel (Ni) R* à 2,0 mL de solution à examiner, puis en complétant à 10,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Source : lampe à cathode creuse au nickel.

Longueur d'onde : 232 nm.

Dispositif d'atomisation : four de graphite.

Gaz vecteur : *argon R*.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0036
corrigé 7.0

COTON HYDROPHILE

Lanugo gossypii absorbens

DÉFINITION

Le coton hydrophile est constitué par des fibres obtenues à partir de l'enveloppe des graines de différentes espèces du genre *Gossypium L.*, nettoyées, purifiées, blanchies et soigneusement cardées. Il est préparé avec du coton neuf ou des peigneuses de bonne qualité. Le coton hydrophile ne doit contenir aucune matière colorante compensatrice.

CARACTÈRES

Le coton hydrophile est blanc ou sensiblement blanc. Il se compose de fibres dont la longueur moyenne, déterminée par une méthode appropriée, n'est pas inférieure à 10 mm. Il ne contient qu'à l'état de traces des restes de feuilles, de péricarpe, d'enveloppes de graines ou d'autres impuretés. Il offre une résistance sensible à l'étirage et ne produit pas une quantité appréciable de poussière lorsqu'il est secoué doucement.

IDENTIFICATION

A. Examinée au microscope, chaque fibre est constituée par une seule cellule pouvant atteindre 4 cm de longueur et 40 µm de largeur, de forme tubulaire aplatie, à parois épaisses et arrondies, souvent vrillées.

B. Les fibres, traitées par la *solution de chlorure de zinc iodée R*, se colorent en violet.

C. A 0,1 g de coton, ajoutez 10 mL de *solution de chlorure de zinc-acide formique R*. Chauffez à 40 °C et laissez reposer, en agitant de temps en temps, pendant 2 h 30 min. Le coton ne se dissout pas.

ESSAI

Solution S. Dans un récipient approprié, introduisez 15,0 g de coton hydrophile et ajoutez 150 mL d'*eau R*. Fermez le récipient et laissez macérer pendant 2 h. Décantez la solution et exprimez soigneusement le coton avec une baguette de verre, puis mélangez. Prélevez 10 mL pour l'essai des substances tensio-actives. Filtrez ensuite le reste de la solution.

Acidité ou alcalinité. A 25 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* et, à 25 autres millilitres, 0,05 mL de *solution de méthylorange R*. Aucune des solutions ne se colore en rose.

Fibres étrangères. Examiné au microscope, le coton hydrophile présente uniquement des fibres typiques de coton ; toutefois, il peut éventuellement présenter quelques fibres étrangères isolées.

Fluorescence. Examinez le coton hydrophile en couche de 5 mm environ en lumière ultraviolette à 365 nm. Le coton hydrophile présente seulement une faible fluorescence violet-brun avec quelques particules jaunes, mais il ne présente pas, à l'exception de quelques fibres isolées, de fluorescence bleu intense.

Noeuds. Etalez uniformément 1 g environ de coton hydrophile entre 2 plaques incolores et transparentes de 10 cm de côté. Comparé par transparence au *Coton hydrophile - étalon pour les noeuds SCR*, le coton hydrophile ne présente pas une densité de noeuds supérieure à celle de cet étalon.

Pouvoir d'absorption

Appareil. Utilisez un panier cylindrique, préalablement séché, constitué par des fils de cuivre d'un diamètre de 0,4 mm environ. Ce panier a une hauteur de 8,0 cm, un diamètre de 5,0 cm et des mailles d'une largeur de 1,5-2,0 cm. Sa masse est de 2,7 ± 0,3 g.

Temps d'immersion. Pesez le panier au centigramme près (m_1). Utilisez 5,00 g de coton hydrophile au total, prélevés en quantités à peu près égales en 5 endroits différents de l'échantillon. Introduisez-les sans tasser dans le panier, puis pesez au centigramme près (m_2). Préparez un récipient de 11-12 cm de diamètre rempli d'eau à 20 °C environ sur une hauteur de 10 cm. Présentez le panier en position horizontale au-dessus de l'eau et laissez-le tomber d'une hauteur de 10 mm. Mesurez avec un chronomètre le temps qu'il met à s'enfoncer dans l'eau. Le temps d'immersion, exprimé par la moyenne des temps notés au cours de 3 essais, n'est pas supérieur à 10 s.

Absorption d'eau. Après avoir contrôlé le temps d'immersion, retirez le panier de l'eau, laissez-le égoutter en position horizontale au dessus du récipient pendant exactement 30 s, puis déposez-le dans un récipient taré (m_3) et pesez au centigramme près (m_4). L'absorption, exprimée par la moyenne de 3 mesures, est de 23,0 g au minimum par gramme de coton hydrophile. Calculez l'absorption d'eau par gramme de coton hydrophile à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{m_4 - (m_2 + m_3)}{m_2 - m_1}$$

Substances solubles dans l'éther. Dans un appareil à épuisement, traitez à l'*éther R* 5,00 g de coton hydrophile pendant 4 h à raison de 4 extractions au moins par heure. Evaporez le liquide éthéré et desséchez à 100-105 °C jusqu'à masse constante. Le taux des substances solubles dans l'éther n'est pas supérieur à 0,50 pour cent.

Colorants extractibles. Dans un percolateur étroit, épuisez lentement par l'*alcool R* 10,0 g de coton hydrophile jusqu'à obtention de 50 mL de liquide. Ce dernier n'est pas plus fortement coloré (*2.2.2, Procédé II*) que la solution témoin J_5, JV_6 ou une solution témoin préparée comme suit : à 3,0 mL de solution primaire bleue, ajoutez 7,0 mL d'acide chlorhydrique (10 g/L de HCl). Prélevez 0,5 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'acide chlorhydrique (10 g/L de HCl).

Substances tensio-actives. Introduisez les 10 mL de solution S, prélevés avant la filtration, dans une éprouvette graduée de 25 mL à bouchon rodé, dont le diamètre extérieur est de 20 mm et dont l'épaisseur de la paroi n'est pas supérieure à 1,5 mm, rincée au préalable 3 fois à l'*acide sulfurique R*, puis à l'*eau R*. Agitez énergiquement 30 fois en 10 s, laissez reposer pendant 1 min, puis répétez l'opération. Après 5 min, s'il apparaît de la mousse, elle ne doit pas recouvrir entièrement la surface du liquide.

Substances solubles dans l'eau. Chauffez à ébullition 5,000 g de coton hydrophile dans 500 mL d'*eau R* pendant 30 min, en remuant fréquemment. Remplacez l'eau évaporée, puis décantez le liquide et exprimez soigneusement avec une baguette de verre. Mélangez le liquide recueilli. Filtrez à chaud et évaporez 400 mL du filtrat (correspondant aux 4/5 de la masse de l'échantillon prélevé) ; desséchez le résidu à 100-105 °C jusqu'à masse constante. Le taux des substances solubles dans l'eau n'est pas supérieur à 0,50 pour cent.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 5,000 g de coton hydrophile, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 8,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Dans un creuset préalablement chauffé, refroidi et taré, introduisez 5,00 g de coton hydrophile. Chauffez prudemment à feu nu, puis avec précaution jusqu'au rouge sombre à 600 °C. Laissez refroidir, ajoutez quelques gouttes d'*acide sulfurique dilué R*, puis chauffez et incinérez jusqu'à ce que les particules noires aient disparu ; laissez refroidir, ajoutez quelques gouttes de *solution de carbonate d'ammonium R*, puis évaporez et incinérez prudemment. Laissez refroidir et pesez. Recommencez l'incinération par périodes de 5 min jusqu'à masse constante. Le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,40 pour cent.

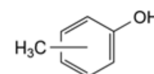
CONSERVATION

En emballage protecteur, dans un endroit sec.

01/2008:1628

CRÉSOL BRUT

Cresolum crudum



C_7H_8O M_r 108,1

DÉFINITION

Mélange de 2-, 3- et 4-méthylphénol.

CARACTÈRES

Aspect : liquide incolore ou brun pâle.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, miscible à l'alcool et au chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. A 0,5 mL de crésol brut, ajoutez 300 mL d'*eau R*, puis mélangez et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 1 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Il apparaît une coloration bleue.

Monographies C

B. A 10 mL du filtrat obtenu dans l'identification A, ajoutez 1 mL d'*eau de brome R*. Il se forme un précipité jaune pâle floconneux.

C. Densité (voir Essai).

ESSAI

Solution S. A 2,5 g de crésol brut, ajoutez 50 mL d'*eau R*. Agitez pendant 1 min, puis filtrez sur un filtre humidifié.

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune. Ajoutez 0,3 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge.

Densité (*2.2.5*) : 1,029 à 1,044.

Intervalle de distillation (*2.2.11*) : au maximum 2,0 pour cent *V/V* de crésol brut distillent au-dessous de 188 °C et au minimum 80 pour cent *V/V* distillent entre 195 °C et 205 °C.

Composés soufrés. Introduisez 20 mL de crésol brut dans une petite fiole conique. Placez sur l'orifice de la fiole un morceau de papier filtre imbibé de *solution d'acétate de plomb R*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min. Le papier filtre ne présente au plus qu'une faible coloration jaune.

Résidu à l'évaporation : au maximum 0,1 pour cent.

Evaporez à siccité au bain-marie 2,0 g de crésol et desséchez à 100-105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 2 mg.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2009:0985
corrigé 6.5

CROSCARMELLOSE SODIQUE

Carmellosum natricum conexum

DÉFINITION

Carboxyméthylcellulose sodique réticulée.

Sel sodique d'une cellulose réticulée partiellement *O*-carboxyméthylée.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-gris.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le toluène.

IDENTIFICATION

A. Mélangez 1 g de croscarmellose sodique avec 100 mL d'une solution contenant 4 ppm de *bleu de méthylène R*, agitez le mélange et laissez reposer. La croscarmellose sodique absorbe le bleu de méthylène et se dépose en une masse fibreuse bleue.

B. Mélangez 1 g de croscarmellose sodique avec 50 mL d'*eau R*. Transvasez 1 mL du mélange dans un petit tube à essai, ajoutez 1 mL d'*eau R* et 0,05 mL d'une solution récemment préparée d'*α-naphtol R* à 40 g/L dans du *méthanol R*. Inclinez le tube à essai et ajoutez avec précaution 2 mL d'*acide sulfurique R* en le faisant couler le long de la paroi pour qu'il forme une couche inférieure. Il se développe une coloration violet-rouge à l'interface des 2 couches.

C. La solution obtenue à partir des cendres sulfuriques dans l'essai des métaux lourds (voir Essai) donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,0 pour la suspension.

Agitez 1 g de croscarmellose sodique avec 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 5 min.

Chlorure de sodium et glycolate de sodium : au maximum 0,5 pour cent (substance desséchée) pour la somme des teneurs pour cent en chlorure de sodium et en glycolate de sodium.

Chlorure de sodium. Introduisez 5,00 g de croscarmellose sodique dans une fiole conique de 250 mL, ajoutez 50 mL d'*eau R* et 5 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et chauffez au bain-marie pendant 20 min, en agitant de temps à autre pour assurer une complète hydratation. Refroidissez, ajoutez 100 mL d'*eau R* et 10 mL d'*acide nitrique R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,05 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*), en utilisant comme électrode indicatrice une électrode à l'argent et comme électrode de référence une électrode à double jonction contenant une solution de *nitrate de potassium R* à 100 g/L comme électrolyte externe et une solution de remplissage standard comme électrolyte interne. Maintenez sous agitation constante.

1 mL de *nitrate d'argent 0,05 M* correspond à 2,922 mg de NaCl.

Glycolate de sodium. Dans un vase à précipiter de 100 mL, introduisez une prise d'essai de croscarmellose sodique correspondant à 0,500 g de substance desséchée. Ajoutez 5 mL d'*acide acétique glacial R*, puis 5 mL d'*eau R* et agitez pour assurer une complète hydratation (environ 15 min). Ajoutez 50 mL d'*acétone R* et 1 g de *chlorure de sodium R*. Agitez pendant quelques minutes pour assurer une précipitation complète de la carboxyméthylcellulose. Sur un filtre à filtration rapide humecté d'*acétone R*, filtrez dans une fiole jaugée. Lavez le vase à précipiter et le filtre avec 30 mL d'*acétone R* et complétez le filtrat à 100,0 mL avec le même solvant. Laissez reposer pendant 24 h sans agiter. Utilisez le surnageant limpide pour préparer la solution à examiner.

Préparez les solutions de référence comme suit : dans une fiole jaugée de 100 mL, introduisez 0,100 g d'*acide glycolique R*, desséché au préalable sous vide sur du *pentoxyde de diphosphore R* à température ambiante pendant une nuit. Dissolvez la substance dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Utilisez cette solution dans les 30 jours qui suivent. Prélevez respectivement 1,0 mL, 2,0 mL, 3,0 mL et 4,0 mL de la solution et transvasez dans des fioles jaugées individuelles, ajoutez de l'*eau R* dans chacune d'elles pour obtenir 5,0 mL, puis ajoutez 5 mL d'*acide acétique glacial R*, complétez à 100,0 mL avec de l'*acétone R* et mélangez.

Transvasez 2,0 mL de solution à examiner et 2,0 mL de chaque solution de référence dans des fioles jaugées individuelles de 25 mL. Chauffez les fioles ouvertes au bain-marie pendant 20 min pour éliminer l'acétone. Laissez refroidir et ajoutez dans chaque fiole 5,0 mL de *solution de 2,7-dihydroxynaphtalène R*, mélangez et ajoutez encore 15,0 mL de *solution de 2,7-dihydroxynaphtalène R* et mélangez à nouveau. Obturez les fioles à l'aide d'une feuille d'aluminium et chauffez au bain-marie pendant 20 min. Refroidissez et complétez à 25,0 mL avec de l'*acide sulfurique R*.

Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de chaque solution à 540 nm en utilisant comme liquide de compensation 2,0 mL d'une solution contenant 5 pour cent *V/V* d'*acide acétique glacial R* et 5 pour cent *V/V* d'*eau R* dans de l'*acétone R*. Préparez une courbe d'étalonnage en utilisant les absorbances obtenues à partir des solutions de référence. A partir de la courbe d'étalonnage et de l'absorbance de la solution à examiner, déterminez la masse *a* en milligrammes de l'acide glycolique dans la substance à examiner et calculez la teneur en glycolate de sodium à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{10 \times 1,29 \times a}{(100 - b)\, m}$$

1,29 = facteur de conversion de l'acide glycolique en glycolate de sodium,

b = perte à la dessiccation exprimée en pour cent,

m = masse de la prise d'essai, en grammes.

Substances hydrosolubles : au maximum 10,0 pour cent.

Dispersez 10,00 g de croscarmellose sodique dans 800,0 mL d'*eau R* et agitez 1 min toutes les 10 min pendant les 30 min qui suivent. Laissez reposer pendant 1 h et centrifugez si nécessaire. Versez 200,0 mL du surnageant sur papier pour filtration rapide et recueillez le filtrat dans un entonnoir pour filtration sous vide, faites le vide et recueillez 150,0 mL de filtrat. Evaporez à siccité et desséchez le résidu à 100-105 °C pendant 4 h.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Au résidu des cendres sulfuriques, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R*, puis évaporez au bain-marie. Reprenez le résidu par 20 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 6 h sur 1,000 g de croscarmellose sodique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 14,0 pour cent à 28,0 pour cent (substance desséchée), déterminé sur 1,0 g de croscarmellose sodique avec un mélange à volumes égaux d'*acide sulfurique R* et d'*eau R*.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substances satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour la croscarmellose sodique utilisée comme désagrégeant.

Volume de sédimentation. Dans une éprouvette graduée de 100 mL, ajoutez à 75 mL d'*eau R* 1,5 g de croscarmellose sodique par portions de 0,5 g, en agitant vigoureusement après chaque addition. Complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*, agitez à nouveau jusqu'à répartition homogène de la substance et laissez reposer pendant 4 h. Le volume de sédimentation est de 10,0 mL à 30,0 mL.

Degré de substitution : 0,60 à 0,85 (substance desséchée).

Déposez 1,000 g de croscarmellose sodique dans une fiole conique de 500 mL, ajoutez 300 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 100 g/L et 25,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*, puis obturez la fiole et laissez reposer pendant 5 min en agitant de temps à autre. Ajoutez 0,05 mL de *solution de pourpre de m-crésol R* et environ 15 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* à l'aide d'une burette. Obturez la fiole et agitez. Si la solution est violette, ajoutez de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* par doses de 1 mL en agitant après chaque ajout, jusqu'à ce que la solution vire au jaune. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à ce que la solution vire au violet.

Calculez le nombre de milliéquivalents M de base requis pour neutraliser une quantité correspondant à 1 g de substance desséchée.

Calculez le degré de substitution A par le groupe carboxyméthyle acide à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{1150M}{(7102 - 412M - 80C)}$$

C = taux des cendres sulfuriques exprimé en pour cent.

Calculez le degré de substitution S par le groupe carboxyméthyle sodique à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(162 + 58A)\,C}{(7102 - 80C)}$$

Le degré de substitution correspond à la somme de A et S.

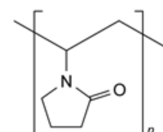
Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Indice de Hausner (*2.9.36*).

01/2009:0892

CROSPOVIDONE

Crospovidonum



$(C_6H_9NO)_n$ M_r $(111,1)_n$

[9003-39-8]

DÉFINITION

Homopolymère réticulé de la 1-éthénylpyrrolidin-2-one.

Teneur : 11,0 pour cent à 12,8 pour cent de N (A_r 14,01) (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou paillettes, blanches ou blanc-jaune, hygroscopiques.

2 types de crospovidone sont disponibles selon la taille des particules : le type A et le type B.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
 Comparaison : *crospovidone SCR*.

B. Mettez en suspension 1 g de crospovidone dans 10 mL d'*eau R*, ajoutez 0,1 mL d'*iode 0,05 M* et agitez pendant 30 s. Ajoutez 1 mL de *solution d'amidon R* et agitez. Il ne se développe pas de coloration bleue dans les 30 s qui suivent.

C. A 10 mL d'*eau R*, ajoutez 0,1 g de crospovidone, puis agitez. Il se forme une suspension et il ne peut être obtenu de solution limpide en 15 min.

D. *Les tamis analytiques doivent être propres et secs. A cet effet, lavez les tamis à l'eau chaude et laissez sécher jusqu'au lendemain dans une armoire de séchage à 105 °C.*
 Placez 20 g de crospovidone dans une fiole conique de 1000 mL, ajoutez 500 mL d'*eau R* et agitez la suspension pendant 30 min. Versez la suspension à travers un tamis analytique de 63 µm d'ouverture, préalablement taré, et rincez le tamis avec de l'*eau R* jusqu'à ce que le filtrat soit limpide. Séchez le tamis et le résidu d'échantillon à 105 °C pendant 5 h dans une armoire de séchage, sans circulation d'air. Refroidissez dans un dessiccateur pendant 30 min et pesez.

Monographies C

Calculez le résidu de tamisage (fraction des particules d'échantillon de diamètre supérieur à 63 µm), en pour cent, à partir de l'expression suivante :

$$\frac{m_1 - m_3}{m_2} \times 100$$

m_1 = masse du tamis et du résidu d'échantillon après 5 h de séchage, en grammes,

m_2 = masse de l'échantillon, en grammes,

m_3 = masse du tamis, en grammes.

Si le résidu de tamisage est supérieur à 15 pour cent, la crospovidone est de type A ; si le résidu de tamisage est inférieur ou égal à 15 pour cent, la crospovidone est de type B.

ESSAI

Peroxydes. Type A : au maximum 400 ppm exprimés en H_2O_2 ; type B : au maximum 1000 ppm exprimés en H_2O_2.

Mettez en suspension 2,0 g de crospovidone dans 50 mL d'*eau R*. A 25 mL de cette suspension, ajoutez 2 mL de *réactif au trichlorure de titane-acide sulfurique R*. Laissez reposer pendant 30 min, puis filtrez. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) du filtrat à 405 nm en utilisant un mélange de 25 mL d'une suspension de crospovidone à 40 g/L préalablement filtrée et de 2 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 13 pour cent *V/V* comme liquide de compensation. L'absorbance est au maximum de 0,35.

Pour la crospovidone de type B, utilisez 10 mL de suspension et complétez à 25 mL avec de l'*eau R* pour l'essai.

Substances hydrosolubles : au maximum 1,0 pour cent.

Placez 25,0 g de crospovidone dans un vase à précipiter de 400 mL, ajoutez 200 mL d'*eau R* et agitez pendant 1 h à l'aide d'un agitateur magnétique. Introduisez la suspension dans une fiole jaugée de 250,0 mL, en rinçant le vase à précipiter avec de l'*eau R* et complétez au volume avec le même solvant. Laissez la partie insoluble se décanter et filtrez environ 100 mL du surnageant presque limpide sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm) surmontée d'une autre membrane filtrante (diamètre nominal des pores 3 µm). Agitez le liquide au-dessus de la membrane filtrante pendant toute la durée de la filtration, manuellement ou à l'aide d'un agitateur mécanique, en prenant soin de ne pas endommager la membrane filtrante. Transférez 50,0 mL du filtrat limpide dans une capsule de 100 mL tarée, évaporez à siccité et desséchez le résidu à 105-110 °C pendant 3 h. La masse du résidu est au maximum de 50 mg.

Impureté A. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Mettez en suspension 1,250 g de crospovidone dans 50,0 mL de *méthanol R* et maintenez sous agitation pendant 60 min. Laissez décanter et filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,2 µm).

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg de *1-vinylpyrrolidin-2-one R* (impureté A) dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *1-vinylpyrrolidin-2-one R* (impureté A) et 0,50 g d'*acétate de vinyle R* dans du *méthanol R*, puis complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Précolonne :

– *dimensions* : l = 0,025 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R*, *eau R* (10:90 *V/V*).

Débit : ajusté de façon que le temps de rétention du pic dû à l'impureté A soit d'environ 10 min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 50 µL. Après chaque injection de solution à examiner, rincez la précolonne en y faisant passer la phase mobile à contre-courant, avec le même débit que celui utilisé dans l'essai, pendant 30 min.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'acétate de vinyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 2,0 pour cent après injection de la solution témoin (a) 5 fois.

Limite :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de crospovidone satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g de crospovidone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de crospovidone.

DOSAGE

Dans un matras à minéralisation, introduisez 100,0 mg de crospovidone (m mg), ajoutez 5 g d'un mélange de 1 g de *sulfate de cuivre R*, de 1 g de *dioxyde de titane R* et de 33 g de *sulfate dipotassique R*, ainsi que 3 billes de verre. Entraînez les parcelles solides adhérant au col du matras par lavage avec un peu d'*eau R*. Ajoutez 7 mL d'*acide sulfurique R* en le faisant couler le long des parois du matras, puis mélangez par un mouvement circulaire. Obturez le matras de façon non hermétique, par exemple à l'aide d'une ampoule piriforme de verre soufflé, pour éviter une perte excessive d'acide sulfurique. Chauffez d'abord progressivement, puis augmentez la température jusqu'à forte ébullition avec condensation d'acide sulfurique sur le col du matras. Prenez les précautions nécessaires pour éviter de surchauffer la partie supérieure du matras. Continuez à chauffer pendant 45 min. Refroidissez, dissolvez la partie solide en ajoutant avec précaution 20 mL d'*eau R* au mélange, puis refroidissez encore et transvasez dans un appareil à distiller par entraînement à la vapeur. A l'aide d'un entonnoir, ajoutez 30 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*, puis rincez soigneusement l'entonnoir avec 10 mL d'*eau R* et distillez immédiatement en faisant passer la vapeur dans le mélange. Recueillez environ 80-100 mL de distillat dans un mélange de 30 mL d'une solution d'*acide borique R* à 40 g/L, de 0,05 mL de *solution de vert de bromocrésol-rouge de méthyle R* et d'un volume d'*eau R* suffisant pour que la partie terminale du réfrigérant plonge dans le mélange. Vers la fin de la distillation, abaissez le récipient collecteur pour que la partie terminale du réfrigérant soit au-dessus de la surface de la solution acide et lavez l'extrémité du réfrigérant avec un peu d'*eau R*. Titrez le distillat par l'*acide sulfurique 0,025 M* jusqu'à ce que la couleur de la solution passe du vert au violet-rouge-gris pâle en passant par le bleu-gris pâle (n_1 mL d'*acide sulfurique 0,025 M*).

Renouvelez l'essai avec environ 100 mg de *glucose R* en remplacement de la crospovidone (n_2 mL d'*acide sulfurique 0,025 M*).

Teneur pour cent en azote :

$$\frac{0,7004\,(n_1 - n_2)}{m} \times 100$$

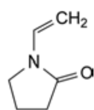
CONSERVATION

En récipient étanche.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique si la substance appartient au type A ou au type B.

IMPURETÉS



A. 1-éthénylpyrrolidin-2-one (1-vinylpyrrolidin-2-one).

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour la crospovidone utilisée comme désagrégeant.

Capacité d'hydratation. Introduisez 2,0 g dans un tube à centrifugation de 100 mL et ajoutez 40 mL d'*eau R*. Agitez vigoureusement jusqu'à obtention d'une suspension. Agitez à nouveau 5 min et 10 min plus tard. Centrifugez ensuite pendant 15 min à 750 *g*. Eliminez le surnageant et pesez le résidu. La capacité d'hydratation est le rapport entre la masse du résidu et la masse initiale de l'échantillon. Il est généralement compris entre 3 et 9.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31*).

Aptitude à l'écoulement des poudres (*2.9.36*).

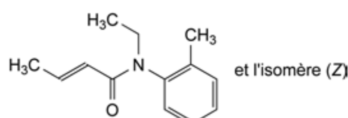
La caractéristique suivante peut être pertinente pour la crospovidone utilisée comme stabilisateur de suspension.

Volume de sédimentation. Introduisez 10 g dans une éprouvette graduée de 100 mL et ajoutez 90 mL d'*eau R*. Agitez vigoureusement. Complétez à 100 mL avec de l'*eau R* en rinçant les parois de l'éprouvette. Laissez reposer pendant 24 h puis lisez le volume de sédiment. Il est généralement supérieur à 60 mL.

07/2010:1194

CROTAMITON

Crotamitonum



$C_{13}H_{17}NO$ M_r 203,3

[483-63-6]

DÉFINITION

N-Ethyl-*N*-(2-méthylphényl)but-2-énamide.

Teneur :

– *somme des isomères (E) et (Z)* : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent,
– *isomère (Z)* : au maximum 15,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, incolore ou jaune pâle.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent.

Le crotamiton peut se solidifier complètement ou en partie à basse température.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de crotamiton dans du *cyclohexane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *cyclohexane R*.

Région spectrale : 220-300 nm.

Maximum d'absorption : à 242 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 300 à 330.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : crotamiton SCR.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de crotamiton dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *crotamiton SCR* dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : agitez 98 volumes de *chlorure de méthylène R* avec 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, séchez sur du *sulfate de sodium anhydre R*, filtrez et mélangez 97 volumes du filtrat avec 3 volumes de *2-propanol R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. A 10 mL d'une solution saturée de crotamiton, ajoutez quelques gouttes d'une solution de *permanganate de potassium R* à 3 g/L. Il apparaît une coloration brune et il se forme un précipité brun au repos.

ESSAI

Densité (*2.2.5*) : 1,006 à 1,011.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,540 à 1,542.

Amines libres : au maximum 500 ppm, exprimé en éthylaminotoluène.

Dissolvez 5,00 g de crotamiton dans 16 mL de *chlorure de méthylène R* et ajoutez 4,0 mL d'*acide acétique glacial R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de jaune de métanile R* et 1,0 mL d'*acide perchlorique 0,02 M*. La solution est violet-rouge.

Chlorures : au maximum 100 ppm.

Chauffez à reflux pendant 1 h, 5,0 g de crotamiton avec 25 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 5 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 200 g/L. Refroidissez, ajoutez 5 mL d'*eau R* et agitez avec 25 mL d'*éther R*. Prélevez la phase inférieure et complétez à 20 mL avec de l'*eau R* ; ajoutez 5 mL d'*acide nitrique R*, complétez à 50 mL avec de l'*eau R* et ajoutez 1 mL d'une solution récemment préparée de *nitrate d'argent R*

à 50 g/L. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 1 mL d'une solution récemment préparée de *nitrate d'argent R* à 50 g/L et d'une solution préparée en prélevant 5 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 200 g/L et en complétant à 20 mL avec de l'*eau R*, puis en ajoutant 1,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*, 5 mL d'*acide nitrique R* et en complétant à 50 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de crotamiton dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *crotamiton SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 15,0 mg d'*impureté A de crotamiton SCR* dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 15 mg d'*impureté A de crotamiton SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution à examiner (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *tétrahydrofurane R*, *cyclohexane R* (8:92 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 242 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'isomère *(E)*.

Rétention relative par rapport à l'isomère (*E*) : isomère (*Z*) = environ 0,5 ; impureté A = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 4,5 entre les pics dus à l'impureté A et à l'isomère *(E)*.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,0 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la somme de la surface des pics dus à l'isomère (*Z*) et à l'isomère (*E*) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum la somme de la surface des pics dus à l'isomère (*Z*) et à l'isomère (*E*) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,02 fois la somme de la surface des pics dus à l'isomère (*Z*) et à l'isomère (*E*) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,02 pour cent).

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de crotamiton.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

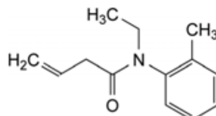
Calculez la teneur en $C_{13}H_{17}NO$ à partir de la somme de la surface des pics dus aux isomères (*Z*) et (*E*) dans les chromatogrammes obtenus. Calculez la teneur en isomère (*Z*), exprimée en pour cent de la teneur totale des isomères (*E*) et (*Z*), à partir du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b).

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A*.



A. *N*-éthyl-*N*-(2-méthylphényl)but-3-énamide.

01/2008:0893
corrigé 7.0

CUIVRE (SULFATE DE) ANHYDRE

Cupri sulfas anhydricus

$CuSO_4$ M_r 159,6
[7758-98-7]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre gris-vert, très hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez quelques gouttes d'*ammoniaque diluée R2*. Il se forme un précipité bleu qui se dissout par addition supplémentaire d'*ammoniaque diluée R2* en donnant une solution bleu foncé.
B. Perte à la dessiccation (voir Essai).
C. Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 5 mL avec de l'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,6 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 150 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Fer : au maximum 150 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,32 g de substance à examiner dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 2,5 mL d'*acide nitrique exempt de plomb R* et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 20 ppm de fer (Fe) R*. Ajoutez 2,5 mL d'*acide nitrique exempt de plomb R* et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au fer.

Longueur d'onde : 248,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

En présence d'acétylène, le cuivre peut former des acétylures explosifs. Il convient donc de nettoyer soigneusement le brûleur avant que d'éventuels résidus ne puissent sécher.

Plomb : au maximum 80 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,6 g de substance à examiner dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 2,5 mL d'*acide nitrique exempt de plomb R* et complétez à 25,0 mL avec l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R*. Ajoutez 2,5 mL d'*acide nitrique exempt de plomb R* et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 217,0 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

En présence d'acétylène, le cuivre peut former des acétylures explosifs. Il convient donc de nettoyer soigneusement le brûleur avant que d'éventuels résidus ne puissent sécher.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 250 ± 10 °C sur 0,500 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,125 g de substance à examiner dans 50 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique R* et 3 g d'*iodure de potassium R*. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en ajoutant en fin de titrage 1 mL de *solution d'amidon R*.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 15,96 mg de $CuSO_4$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0894
corrigé 7.0

CUIVRE (SULFATE DE) PENTAHYDRATÉ

Cupri sulfas pentahydricus

$CuSO_4,5H_2O$ — M_r 249,7
[7758-99-8]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline bleue ou cristaux transparents bleus.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez quelques gouttes d'*ammoniaque diluée R2*. Il se forme un précipité bleu qui se dissout par addition supplémentaire d'*ammoniaque diluée R2* en donnant une solution bleu foncé.

B. Perte à la dessiccation (voir Essai).

C. Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 5 mL avec de l'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Fer : au maximum 100 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,5 g de substance à examiner dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 2,5 mL d'*acide nitrique exempt de plomb R* et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 20 ppm de fer (Fe) R*. Ajoutez 2,5 mL d'*acide nitrique exempt de plomb R* et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au fer.

Longueur d'onde : 248,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

En présence d'acétylène, le cuivre peut former des acétylures explosifs. Il convient donc de nettoyer soigneusement le brûleur avant que d'éventuels résidus ne puissent sécher.

Plomb : au maximum 50 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,5 g de substance à examiner dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 2,5 mL d'*acide nitrique exempt de plomb R* et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R*. Ajoutez 2,5 mL d'*acide nitrique exempt de plomb R* et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 217,0 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

En présence d'acétylène, le cuivre peut former des acétylures explosifs. Il convient donc de nettoyer soigneusement le brûleur avant que d'éventuels résidus ne puissent sécher.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 35,0 pour cent à 36,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 250 ± 10 °C sur 0,500 g de substance à examiner.

DOSAGE

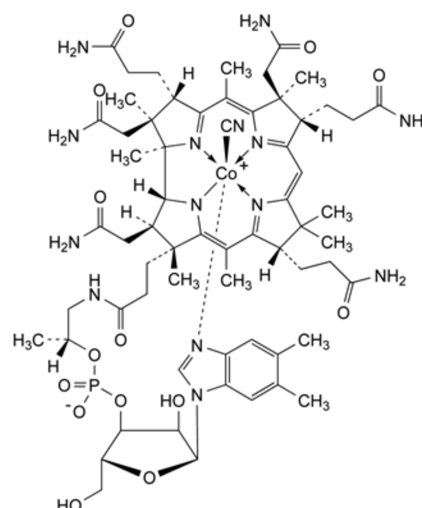
Dissolvez 0,200 g de de substance à examiner dans 50 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique R* et 3 g d'*iodure de potassium R*. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en ajoutant en fin de titrage 1 mL de *solution d'amidon R*.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 24,97 mg de $CuSO_4,5H_2O$.

01/2008:0547
corrigé 6.0

CYANOCOBALAMINE

Cyanocobalaminum



$C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ — M_r 1355
[68-19-9]

DÉFINITION

Cyanure d'α-(5,6-diméthylbenzimidazol-1-yl)cobamide.

Monographies C

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

Cette monographie s'applique à la cyanocobalamine produite par fermentation.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou cristaux, rouge foncé.

Solubilité : assez soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'acétone.

La cyanocobalamine anhydre est fortement hygroscopique.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,5 mg de cyanocobalamine dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Région spectrale : 260-610 nm.

Maximums d'absorption : à 278 nm, 361 nm et de 547 nm à 559 nm.

Rapports d'absorbance :

– A_{361} / $A_{547\text{-}559}$ = 3,15 à 3,45,
– A_{361} / A_{278} = 1,70 à 1,90.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 2 mg de cyanocobalamine dans 1 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et d'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 2 mg de *cyanocobalamine SCR* dans 1 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et d'*eau R*.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque diluée R1, méthanol R, chlorure de méthylène R* (9:30:45 *V/V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : dans une cuve non saturée, sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez à la lumière du jour.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de cyanocobalamine dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. *Utilisez dans l'heure qui suit la préparation.*

Solution témoin (a). Prélevez 3,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. *Utilisez dans l'heure qui suit la préparation.*

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. *Utilisez dans l'heure qui suit la préparation.*

Solution témoin (c). Dissolvez 25 mg de cyanocobalamine dans 10 mL d'*eau R* en tiédissant si nécessaire. Laissez refroidir et ajoutez 5 mL d'une solution de *chloramine R* à 1,0 g/L et 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,05 M*, puis complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Agitez, laissez reposer pendant 5 min. Prélevez 1 mL de cette solution, complétez à 10 mL avec la phase mobile et injectez immédiatement.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 26,5 volumes de *méthanol R* et 73,5 volumes d'une solution de *phosphate disodique R* à 10 g/L ajustée à pH 3,5 avec de l'*acide phosphorique R*. Utilisez dans les 2 jours.

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 361 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la cyanocobalamine.

Conformité du système :

– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 pics principaux,
– *résolution* : au minimum 2,5 entre les 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 5 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 12,0 pour cent, déterminé sous vide à 105 °C pendant 2 h sur 20,00 mg de cyanocobalamine.

DOSAGE

Dissolvez 25,00 mg de cyanocobalamine dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 361 nm.

Calculez la teneur en $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ en prenant 207 comme valeur de l'absorbance spécifique.

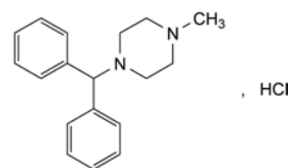
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

07/2008:1092

CYCLIZINE (CHLORHYDRATE DE)

Cyclizini hydrochloridum



$C_{18}H_{23}ClN_2$ M_r 302,8
[305-25-3]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 1-(diphénylméthyl)-4-méthylpipérazine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de cyclizine dans une solution d'*acide sulfurique R* à 5 g/L et complétez à 100,0 mL avec la même solution acide.

Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide sulfurique R* à 5 g/L.

Région spectrale : 240-350 nm pour la solution à examiner (a) ; 210-240 nm pour la solution à examiner (b).

Résolution (*2.2.25*) : au minimum 1,7.

Maximums d'absorption : à 258 nm et à 262 nm pour la solution à examiner (a) ; à 225 nm pour la solution à examiner (b).

Rapport des absorbances : A_{262}/A_{258} = 1,0 à 1,1.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption à 225 nm : 370 à 410 pour la solution à examiner (b).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de cyclizine SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de cyclizine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de cyclizine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice* GF_{254} *pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (2:13:85 *V/V/V*).

Dépôt : 20 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air pendant 30 min.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode pendant 10 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de cyclizine dans 10 mL d'*éthanol à 60 pour cent R* en chauffant, si nécessaire. Refroidissez dans de l'eau glacée, ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 10 mL d'*eau R*. Filtrez, lavez le précipité avec de l'*eau R* et desséchez-le à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 2 h. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 105 °C à 108 °C.

E. Le chlorhydrate de cyclizine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 5,5.

Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de cyclizine dans un mélange de 40 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 60 volumes d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même mélange de solvants.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de cyclizine dans 4,0 mL de *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M.*

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de chlorhydrate de cyclizine dans 10,0 mL de *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de chlorhydrate de cyclizine, 5,0 mg d'*impureté A de cyclizine SCR* et 5,0 mg d'*impureté B de cyclizine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : l = 25 m, Ø = 0,33 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 0,50 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Débit : 1,0 mL/min.

Rapport de division : 1:25.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 14	100 → 240
	14 - 16	240 → 270
	16 - 30	270
Chambre à injection		250
Détecteur		290

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Rétention relative par rapport à la cyclizine (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 50, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au méthanol.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 130 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de cyclizine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de cyclizine.

DOSAGE

Afin d'éviter un échauffement trop important du milieu réactionnel, mélangez soigneusement pendant le titrage et arrêtez le titrage immédiatement après le point de fin de titrage.

Dissolvez 0,120 g de chlorhydrate de cyclizine dans 15 mL d'*acide formique anhydre R* et ajoutez 40 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

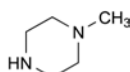
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 15,14 mg de $C_{18}H_{23}ClN_2$.

CONSERVATION

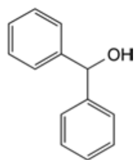
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. 1-méthylpipérazine,

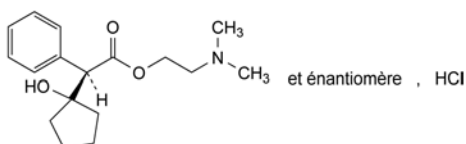


B. diphénylméthanol (benzhydrol).

04/2009:1093

CYCLOPENTOLATE (CHLORHYDRATE DE)

Cyclopentolati hydrochloridum



$C_{17}H_{26}ClNO_3$ M_r 327,8
[5870-29-1]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (2*RS*)-(1-hydroxycyclopentyl)(phényl)acétate de 2-(diméthylamino)éthyle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le chlorhydrate de cyclopentolate présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 135 °C à 141 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *chlorure de potassium R*.

Comparaison : *chlorhydrate de cyclopentolate SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol à 96 pour cent R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de cyclopentolate dans 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de cyclopentolate SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, eau R, acétate de butyle R, 2-propanol R* (5:15:30:50 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* et chauffez à 120 °C pendant 30 min ; examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultat : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa fluorescence et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Le chlorhydrate de cyclopentolate donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 5,5.

Dissolvez 0,2 g de chlorhydrate de cyclopentolate dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de chlorhydrate de cyclopentolate dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *cyclopentolate pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté C) dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice hexylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile : dissolvez 0,66 g de *phosphate d'ammonium R* dans de l'*eau R* ; ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ; mélangez et filtrez ; mélangez 55 volumes de cette solution avec 45 volumes d'*acétonitrile R1*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µl.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du cyclopentolate.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *cyclopentolate pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté C.

Rétention relative par rapport au cyclopentolate (temps de rétention = environ 4 min) : impureté C = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 6, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au cyclopentolate.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 2,0,
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de chlorhydrate de cyclopentolate.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de cyclopentolate.

DOSAGE

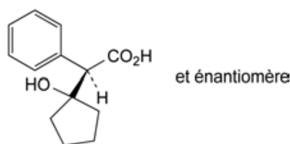
Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de cyclopentolate dans un mélange de 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 32,79 mg de $C_{17}H_{26}ClNO_3$.

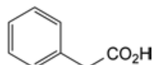
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *C*.

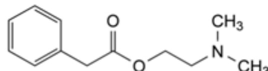
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B*.



A. acide (2*RS*)-(1-hydroxycyclopentyl)(phényl)acétique,



B. acide phénylacétique,

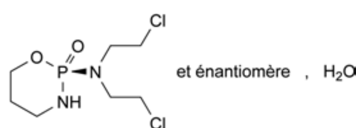


C. phénylacétate de 2-(diméthylamino)éthyle.

01/2008:0711

CYCLOPHOSPHAMIDE

Cyclophosphamidum



$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P,H_2O$ M_r 279,1

[6055-19-2]

DÉFINITION

Le cyclophosphamide contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de 2-oxyde de (2*RS*)-*N*,*N*-bis(2-chloroéthyl)tétrahydro-2*H*-1,3,2-oxazaphosphorin-2-amine, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Déterminez le point de fusion (*2.2.14*) du cyclophosphamide. Mélangez en proportions égales de la substance à examiner et du *cyclophosphamide SCR*, puis déterminez le point de fusion du mélange. La différence entre les 2 points de fusion observés vers 51 °C n'est pas supérieure à 2 °C.

B. Examinez le cyclophosphamide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *cyclophosphamide SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez 0,1 g de cyclophosphamide dans 10 mL d'*eau R* et ajoutez 5 mL de *solution de nitrate d'argent R1* ; la solution reste limpide. Faites bouillir ; il se forme un précipité blanc qui se dissout dans l'*ammoniaque concentrée R* et se reforme par addition d'*acide nitrique dilué R*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,50 g de cyclophosphamide dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S, déterminé immédiatement après sa préparation, est de 4,0 à 6,0.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de cyclophosphamide dans de l'*alcool R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*alcool R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *cyclophosphamide SCR* dans de l'*alcool R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 0,1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*alcool R*.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 2 volumes d'*acide formique anhydre R*, de 4 volumes d'*acétone R*, de 12 volumes d'*eau R* et de 80 volumes de *méthyléthylcétone R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud, puis chauffez-la à 110 °C pendant 10 min. Déposez, au fond d'une cuve à chromatographie, un cristallisoir contenant de la solution de *permanganate de potassium R* à 50 g/L et ajoutez à cette solution le même volume d'*acide chlorhydrique R*. Introduisez la plaque encore chaude dans la cuve et fermez celle-ci. Laissez la plaque en contact avec les vapeurs de chlore pendant 2 min. Retirez la plaque et exposez-la à un courant d'air froid jusqu'à ce que l'excès de réactif soit éliminé et qu'un échantillon de la couche de gel de silice située au-dessous des points d'application ne présente qu'une très faible coloration bleue par addition d'une goutte de *solution amidonnée d'iodure de potassium R*. Evitez une exposition prolongée à l'air froid. Pulvérisez de la *solution amidonnée d'iodure de potassium R* et laissez reposer pendant 5 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent). Ne tenez pas compte d'une tache restant au point de dépôt.

Chlorures (*2.4.4*). Dissolvez 0,15 g de cyclophosphamide dans de l'*eau R* et complétez à 15 mL avec le même solvant. La solution récemment préparée satisfait à l'essai limite des chlorures (330 ppm).

Phosphates (*2.4.11*). Dissolvez 0,10 g de cyclophosphamide dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. La solution satisfait à l'essai limite des phosphates (100 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de cyclophosphamide satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 0,300 g de cyclophosphamide, la teneur en eau est de 6,0 pour cent à 7,0 pour cent.

DOSAGE

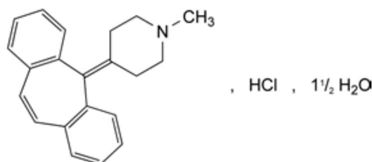
Dissolvez 0,100 g de cyclophosphamide dans 50 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 1 g/L dans l'*éthylèneglycol R*. Faites bouillir à reflux pendant 30 min. Laissez refroidir et rincez le réfrigérant avec 25 mL d'*eau R*. Ajoutez 75 mL de *2-propanol R*, 15 mL d'*acide nitrique dilué R* et 10,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M*. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 2,0 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2*.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 13,05 mg de $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$.

07/2009:0817

CYPROHEPTADINE (CHLORHYDRATE DE)

Cyproheptadini hydrochloridum



$C_{21}H_{22}ClN,1^1/_2H_2O$ M_r 350,9

[41354-29-4]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 4-(5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulén-5-ylidène)-1-méthylpipéridine sesquihydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou légèrement jaune.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate de cyproheptadine SCR*.

B. Une solution saturée de chlorhydrate de cyproheptadine donne la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Acidité. Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de cyproheptadine dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,15 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de chlorhydrate de cyproheptadine dans la phase mobile A et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 2,0 mg de *dibenzocycloheptène SCR* (impureté A), 2,0 mg de *dibenzosubérone SCR* (impureté B) et 2,0 mg d'*impureté C de cyproheptadine SCR* dans la phase mobile A, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 6,12 g de *phosphate monopotassique R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 4,5 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ; mélangez 60 volumes de cette solution et 40 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* ;
– *phase mobile B* : dissolvez 6,12 g de *phosphate monopotassique R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 4,5 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ; mélangez 40 volumes de cette solution et 60 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10,0	100	0
10,0 - 10,1	100 → 0	0 → 100
10,1 - 35	0	100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 μL.

Rétention relative par rapport à la cyproheptadine (temps de rétention = environ 8 min) : impureté C = environ 0,7 ; impureté B = environ 2,6 ; impureté A = environ 3,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 7,0 entre les pics dus à l'impureté C et à la cyproheptadine.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 7,0 pour cent à 9,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de chlorhydrate de cyproheptadine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de cyproheptadine.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de cyproheptadine dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

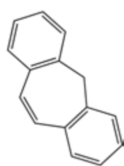
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 32,39 mg de $C_{21}H_{22}ClN$.

CONSERVATION

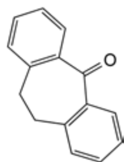
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

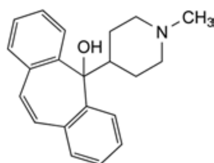
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. 5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulène (dibenzocycloheptène),



B. 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulén-5-one (dibenzosubérone),

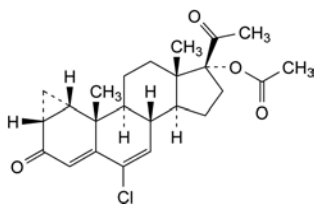


C. 5-(1-méthylpipéridin-4-yl)-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulén-5-ol.

07/2010:1094

CYPROTÉRONE (ACÉTATE DE)

Cyproteroni acetas



$C_{24}H_{29}ClO_4$ M_r 416,9

[427-51-0]

DÉFINITION

Acétate de 6-chloro-3,20-dioxo-1β,2β-dihydro-3′*H*-cyclopropa[1,2]prégna-1,4,6-trién-17-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans l'acétone, soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol anhydre.

F : environ 210 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acétate de cyprotérone SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg d'acétate de cyprotérone dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*acétate de cyprotérone SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *cyclohexane R, acétate d'éthyle R* (50:50 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : 2 fois sur les 3/4 de la plaque ; laissez sécher la plaque à l'air entre les 2 développements.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. A environ 1 mg d'acétate de cyprotérone, ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique R* et chauffez au bain-marie pendant 2 min. Il se développe une coloration rouge. Refroidissez. A 4 mL d'*eau R,* ajoutez avec précaution la solution obtenue et agitez. La solution vire au violet.

D. Incinérez environ 30 mg d'acétate de cyprotérone avec 0,3 g de *carbonate de sodium anhydre R* sur une flamme nue pendant environ 10 min. Refroidissez et dissolvez le résidu dans 5 mL d'*acide nitrique dilué R*. Filtrez. Prélevez 1 mL du filtrat et ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

E. L'acétate de cyprotérone donne la réaction de l'acétyle (*2.3.1*).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 152 à + 157 (substance desséchée).

Dissolvez 0,25 g d'acétate de cyprotérone dans de l'*acétone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'acétate de cyprotérone dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés de cyprotérone SCR* (impuretés F et I) dans 1,0 mL de solution à examiner.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* (40:60 *V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'acétate de cyprotérone.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés de cyprotérone SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés F et I.

Rétention relative par rapport à l'acétate de cyprotérone (temps de rétention = environ 22 min) : impureté F = environ 0,5 ; impureté I = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté I et à l'acétate de cyprotérone.

Limites :

- *impureté F* : au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),

– *total* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 80 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa sur 1,000 g d'acétate de cyprotérone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acétate de cyprotérone.

DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg d'acétate de cyprotérone dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 282 nm.

Calculez la teneur en $C_{24}H_{29}ClO_4$ en prenant 414 comme valeur de l'absorbance spécifique.

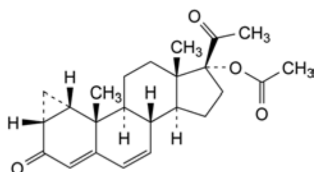
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

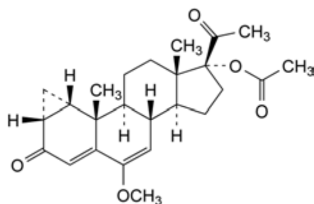
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : F.

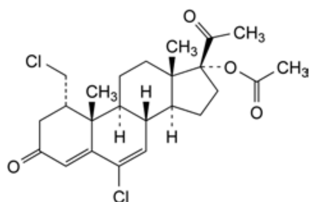
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D, E, G, H, I.*



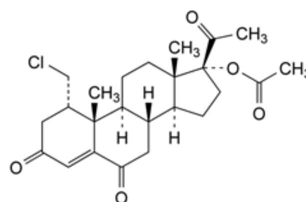
A. acétate de 3,20-dioxo-1β,2β-dihydro-3′*H*-cyclopropa[1,2]prégna-1,4,6-trién-17-yle,



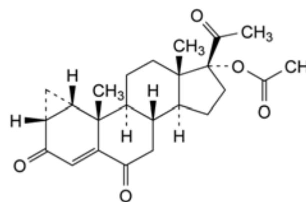
B. acétate de 6-méthoxy-3,20-dioxo-1β,2β-dihydro-3′*H*-cyclopropa[1,2]prégna-1,4,6-trién-17-yle,



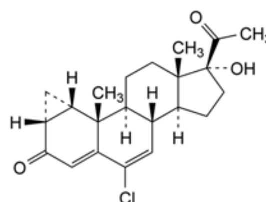
C. acétate de 6-chloro-1α-(chlorométhyl)-3,20-dioxoprégna-4,6-dién-17-yle,



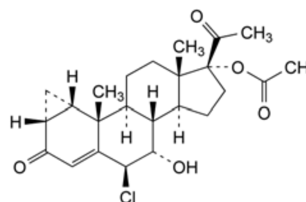
D. acétate de 1α-(chlorométhyl)-3,6,20-trioxoprégn-4-én-17-yle,



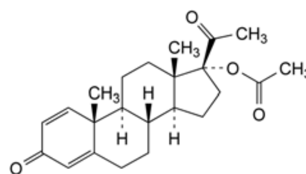
E. acétate de 3,6,20-trioxo-1β,2β-dihydro-3′*H*-cyclopropa[1,2]prégna-1,4-dién-17-yle,



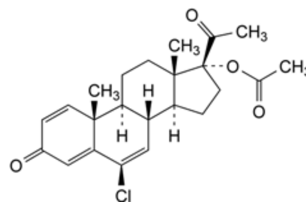
F. 6-chloro-17-hydroxy-1β,2β-dihydro-3′*H*-cyclopropa[1,2]prégna-1,4,6-trién-3,20-dione,



G. acétate de 6β-chloro-7α-hydroxy-3,20-dioxo-1β,2β-dihydro-3′*H*-cyclopropa[1,2]prégna-1,4-dién-17-yle,



H. acétate de 3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yle,

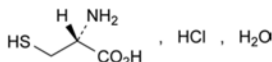


I. acétate de 6-chloro-3,20-dioxoprégna-1,4,6-trién-17-yle (acétate de delmadinone).

01/2008:0895
corrigé 6.0

CYSTÉINE (CHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATÉ

Cysteini hydrochloridum monohydricum



$C_3H_8ClNO_2S,H_2O$ M_r 175,6
[7048-04-6]

DÉFINITION

Le chlorhydrate de cystéine monohydraté contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorhydrate de l'acide (2*R*)-2-amino-3-sulfanylpropanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez le chlorhydrate de cystéine monohydraté par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate de cystéine monohydraté SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

D. Dissolvez 5 mg environ de chlorhydrate de cystéine monohydraté dans 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Ajoutez 1 mL d'une solution de *nitroprussiate de sodium R* à 30 g/L. Il se développe une coloration violet intense qui vire au rouge-brun, puis à l'orange. Ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R*. La solution se colore en vert.

E. Le chlorhydrate de cystéine monohydraté donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de chlorhydrate de cystéine monohydraté dans de l'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 2,00 g de chlorhydrate de cystéine monohydraté dans de l'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 25,0 mL avec le même acide. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 5,5 à + 7,0.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g de chlorhydrate de cystéine monohydraté dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. A 5 mL de solution, ajoutez 5 mL d'une solution de *N-éthylmaléimide R* à 40 g/L dans l'*alcool R*. Laissez réagir pendant 5 min.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate de cystéine monohydraté SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Ajoutez 10 mL d'une solution de *N-éthylmaléimide R* à 40 g/L dans l'*alcool R*. Laissez réagir pendant 5 min.

Solution témoin (b). Prélevez 2 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 10 mg de *tyrosine SCR* dans 10 mL de solution témoin (a) et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d). Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 20 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R*. Laissez sécher la plaque à 80 °C pendant 30 min. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) présente 2 taches principales nettement séparées.

Sulfates (*2.4.13*). Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Ammonium (*2.4.1*). 50 mg de chlorhydrate de cystéine satisfont à l'essai limite B de l'ammonium (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium* (NH_4) *R*.

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 0,50 g de chlorhydrate de cystéine monohydraté dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (20 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate de cystéine monohydraté dans de l'*eau R*. Ajustez à pH 3-4 avec de l'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 24 h sur 1,000 g de chlorhydrate de cystéine monohydraté, la perte à la dessiccation est de 8,0 pour cent à 12,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de cystéine monohydraté, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dans un flacon à bouchon rodé, dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de cystéine monohydraté et 4 g d'*iodure de potassium R* dans 20 mL d'*eau R*. Refroidissez la solution dans de l'eau glacée et ajoutez 3 mL d'*acide chlorhydrique R1* et 25,0 mL d'*iode 0,05 M*. Bouchez le flacon et laissez reposer à l'obscurité pendant 20 min. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 3 mL de *solution d'amidon R*, ajoutés vers la fin du titrage. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 15,76 mg de $C_3H_8ClNO_2S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

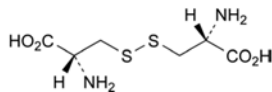
Monographies C

Monographies C

01/2008:0998
corrigé 6.0

CYSTINE

Cystinum



$C_6H_{12}N_2O_4S_2$ M_r 240,3
[56-89-3]

DÉFINITION

La cystine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide 3,3′-disulfanediylbis[(2*R*)-2-aminopropanoïque], calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'alcool. La cystine se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez la cystine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *cystine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. A 0,1 g de cystine, ajoutez avec précaution 1 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et 0,1 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Laissez refroidir. Ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 5 mL d'*eau R*, puis 1 mL de *solution de chlorure de baryum R1*. Il se développe dans les 3 min un trouble ou un précipité blanc.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de cystine dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 10 mL avec le même acide. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 0,50 g de cystine dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de – 218 à – 224.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de cystine dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 10 mL avec le même acide.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *cystine SCR* dans 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 2 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *cystine SCR* et 10 mg de *chlorhydrate d'arginine SCR* dans 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 30 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 70 volumes de *2-propanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Dissolvez 0,25 g de cystine dans 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution, sans addition ultérieure d'acide nitrique, satisfait à l'essai limite des chlorures (200 ppm).

Sulfates (*2.4.13*). Dissolvez 0,5 g de cystine dans 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Ammonium (*2.4.1*). 0,10 g de cystine satisfait à l'essai limite B de l'ammonium (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,2 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,0 g de cystine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 2,0 g de cystine satisfont à l'essai limite D des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de cystine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de cystine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dans un flacon à bouchon rodé, dissolvez 0,100 g de cystine dans un mélange de 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 10 mL d'une solution de *bromure de potassium R* à 200 g/L, 50,0 mL de *bromate de potassium 0,0167 M* et 15 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Bouchez le flacon et refroidissez dans de l'eau glacée. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 10 min. Ajoutez 1,5 g d'*iodure de potassium R*. Après 1 min, titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 2 mL de *solution d'amidon R*, ajoutés vers la fin du titrage. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *bromate de potassium 0,0167 M* correspond à 2,403 mg de $C_6H_{12}N_2O_4S_2$.

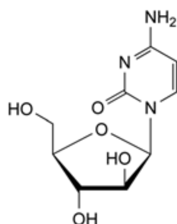
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0760

CYTARABINE

Cytarabinum



$C_9H_{13}N_3O_5$ M_r 243,2
[147-94-4]

DÉFINITION

La cytarabine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 100,5 pour cent de 4-amino-1-β-D-arabinofuranosylpyrimidin-2(1*H*)-one, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

La cytarabine fond vers 215 °C.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 20,0 mg de cytarabine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 281 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 540 à 570.

B. Examinez la cytarabine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *cytarabine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées, en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de cytarabine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 0,250 g de cytarabine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 154 à + 160.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,25 g de cytarabine dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 2 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *cytarabine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 20 mg d'*uridine R* et 20 mg d'*uracile arabinoside SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 15 volumes d'*eau R*, de 20 volumes d'*acétone R* et de 65 volumes de *méthyléthylcétone R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée en présence de *pentoxyde de diphosphore R* à 60 °C sous une pression de 0,2 kPa à 0,7 kPa pendant 3 h sur 0,250 g de cytarabine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de cytarabine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,5 pour cent.

DOSAGE

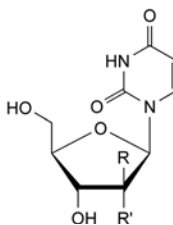
Dissolvez, en chauffant si nécessaire, 0,200 g de cytarabine dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 24,32 mg de $C_9H_{13}N_3O_5$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. R = OH, R′ = H : 1-β-D-arabinofuranosylpyrimidine-2,4(1*H*, 3*H*)-dione (arabonoside d'uracile),

B. R = H, R′ = OH : 1-β-D-ribofuranosylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (uridine).

Monographies C

D

Dacarbazine.... 1931
Daltéparine sodique.... 1932
Danaparoïde sodique.... 1934
Dapsone.... 1936
Daunorubicine (chlorhydrate de).... 1937
Décyle (oléate de).... 1938
Déféroxamine (mésilate de).... 1938
Dembrexine (chlorhydrate de) monohydraté pour usage vétérinaire.... 1940
Déméclocycline (chlorhydrate de).... 1941
Deptropine (citrate de).... 1942
Déqualinium (chlorure de).... 1943
Desflurane.... 1945
Désipramine (chlorhydrate de).... 1946
Deslanoside.... 1947
Desmopressine.... 1948
Désogestrel.... 1949
Désoxycortone (acétate de).... 1951
Détomidine (chlorhydrate de) pour usage vétérinaire.... 1952
Dexaméthasone.... 1953
Dexaméthasone (acétate de).... 1955
Dexaméthasone (isonicotinate de).... 1957
Dexaméthasone (phosphate sodique de).... 1958
Dexchlorphéniramine (maléate de).... 1960
Dexpanthénol.... 1961
Dextranomère.... 1962
Dextran 1 pour préparations injectables.... 1962
Dextran 40 pour préparations injectables.... 1964
Dextran 60 pour préparations injectables.... 1965
Dextran 70 pour préparations injectables.... 1966
Dextrine.... 1966
Dextrométhorphane (bromhydrate de).... 1967
Dextromoramide (tartrate de).... 1969
Dextropropoxyphène (chlorhydrate de).... 1969
Diazépam.... 1971
Diazoxide.... 1972
Dibrompropamidine (diisétionate de).... 1973
Dibutyle (phtalate de).... 1974
Diclazuril pour usage vétérinaire.... 1975
Diclofénac potassique.... 1976
Diclofénac sodique.... 1977
Dicloxacilline sodique.... 1978
Dicyclovérine (chlorhydrate de).... 1980
Didanosine.... 1981
Diènestrol.... 1982
Diéthylcarbamazine (citrate de).... 1983
Diéthyle (phtalate de).... 1984
Diéthylèneglycol (éther monoéthylique de).... 1985
Diéthylèneglycol (palmitostéarate de).... 1986
Diéthylstilbestrol.... 1987
Diflunisal.... 1988
Digitoxine.... 1989
Digoxine.... 1990
Dihydralazine (sulfate de) hydraté.... 1992
Dihydrocodéine (hydrogénotartrate de).... 1994
Dihydroergocristine (mésilate de).... 1995
Dihydroergotamine (mésilate de).... 1997
Dihydroergotamine (tartrate de).... 1999
Dihydrostreptomycine (sulfate de) pour usage vétérinaire.. 2000
Dihydrotachystérol.... 2002
Diltiazem (chlorhydrate de).... 2004
Dimenhydrinate.... 2005
Dimercaprol.... 2007
Diméthylacétamide.... 2007
Diméthylsulfoxyde.... 2008
Diméticone.... 2009
Dimétindène (maléate de).... 2010
Dinoprost trométamol.... 2011
Dinoprostone.... 2012
Diosmine.... 2014
Diphénhydramine (chlorhydrate de).... 2015
Diphénoxylate (chlorhydrate de).... 2016
Dipivéfrine (chlorhydrate de).... 2017
Diprophylline.... 2018
Dipyridamole.... 2019
Dirithromycine.... 2020
Disopyramide.... 2022
Disopyramide (phosphate de).... 2023
Disulfirame.... 2024
Dithranol.... 2025
Dobutamine (chlorhydrate de).... 2026
Docétaxel trihydraté.... 2027
Docusate sodique.... 2029
Dodécyle (gallate de).... 2030
Dompéridone 2031
Dompéridone (maléate de).... 2032
Dopamine (chlorhydrate de).... 2034
Dopexamine (dichlorhydrate de).... 2035
Dorzolamide (chlorhydrate de).... 2037
Dosulépine (chlorhydrate de).... 2038
Doxapram (chlorhydrate de).... 2039
Doxazosine (mésilate de).... 2040
Doxépine (chlorhydrate de).... 2042
Doxorubicine (chlorhydrate de).... 2044
Doxycycline (hyclate de).... 2045
Doxycycline monohydratée.... 2046
Doxylamine (hydrogénosuccinate de).... 2048
Dropéridol.... 2049
Drospirénone.... 2050
Dydrogestérone.... 2052

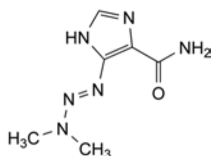
Monographies D-E

Monographies
D-E

01/2008:1691

DACARBAZINE

Dacarbazinum



$C_6H_{10}N_6O$ M_r 182,2

[4342-03-4]

DÉFINITION

5-[(1*E*)-3,3-Diméthyltriaz-1-ényl]-1*H*-imidazole-4-carboxamide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou légèrement jaunâtre.

Solubilité : peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 15,0 mg de dacarbazine dans 100,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M.*

Région spectrale : 200-400 nm.

Maximum d'absorption : à 323 nm.

Epaulement : à 275 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 1024 à 1131.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *dacarbazine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,0 mg de dacarbazine dans du *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 2,0 mg de *dacarbazine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, butanol R* (1:2:5 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,25 g de dacarbazine dans une solution d'*acide citrique R* à 210 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

Substances apparentées

A. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez des solutions récemment préparées et conservez-les à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de dacarbazine et 75 mg d'*acide citrique R* dans de l'*eau distillée R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de dacarbazine SCR* dans de l'*eau distillée R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau distillée R.*

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté B de dacarbazine SCR* dans de l'*eau distillée R*, ajoutez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau distillée R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,5 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : solution d'*acide acétique glacial R* à 15,63 g/L contenant 2,33 g/L de *sulfosuccinate de dioctyle sodique R*. Comme la phase mobile contient du sulfosuccinate de dioctyle sodique, elle doit être préparée le jour même et la colonne doit être rincée avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R* à la fin de tous les essais ou en fin de journée, pendant au moins 2 h.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 25 µL de solution à examiner et de solution témoin (a).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'impureté A.

Temps de rétention : impureté A = environ 3 min.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),

– *impuretés non spécifiées éluant après l'impureté A* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent).

B. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai A des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : mélangez 45 volumes d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 15,63 g/L contenant 2,33 g/L de *sulfosuccinate de dioctyle sodique R* avec 55 volumes de *méthanol R.*

Injection : 10 µL de solution à examiner et de solution témoin (b).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la dacarbazine.

Rétention relative par rapport à la dacarbazine (temps de rétention = environ 12 min) : impureté B = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté B et la dacarbazine.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à la dacarbazine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic dû à la dacarbazine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à la dacarbazine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Impureté D. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*).

Solution à examiner. Placez 0,200 g de dacarbazine dans un flacon de 20 mL et fixez fermement le septum et la capsule. A l'aide d'une seringue de 10 µL, injectez 5 µL d'*eau R* dans le flacon.

Solution témoin (a). Prélevez 2,5 mL de *solution de diméthylamine R* (impureté D) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R* (solution A). Fixez fermement le septum et la capsule sur un flacon de 20 mL. A l'aide d'une seringue de 10 µL, injectez 10 µL de solution A dans le flacon.

Solution témoin (b). Fixez fermement le septum et la capsule sur un flacon de 20 mL. A l'aide d'une seringue de 10 µL, injectez 10 µL de solution A et 10 µL d'une solution de *triéthylamine R* à 10 g/L dans le flacon.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30,0 m, Ø = 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : *polyéthylèneglycol désactivé pour les bases R* (épaisseur du film 1,0 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 13 mL/min.

Rapport de division : 1:1.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

– *température d'équilibrage* : 60 °C,
– *temps d'équilibrage* : 10 min,
– *température de la ligne de transfert* : 90 °C,
– *durée de pressurisation* : 30 s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 3	35
	3 - 11	35 → 165
Chambre à injection		180
Détecteur		220

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 mL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté D et à la triéthylamine.

Limite :

– *impureté D* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de dacarbazine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dacarbazine.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de dacarbazine dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 18,22 mg de $C_6H_{10}N_6O$.

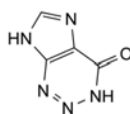
CONSERVATION

A une température de 2 °C à 8 °C, à l'abri de la lumière.

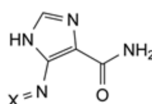
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, D*.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C*.

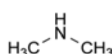


A. 3,7-dihydro-4*H*-imidazo[4,5-*d*]-1,2,3-triazin-4-one (2-azahypoxanthine),



B. X = H_2 : 5-amino-1*H*-imidazole-4-carboxamide,

C. X = NH : 5-diazényl-1*H*-imidazole-4-carboxamide,

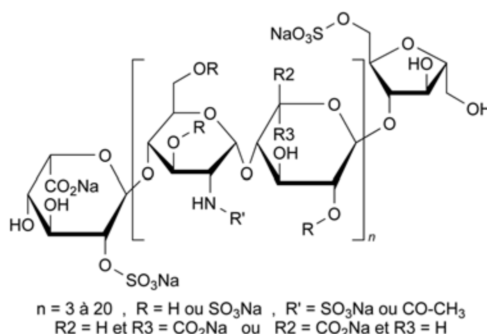


D. *N*-méthylméthanamine.

01/2008:1195

DALTÉPARINE SODIQUE

Dalteparinum natricum



DÉFINITION

La daltéparine sodique est le sel sodique d'une héparine de basse masse moléculaire obtenue par dépolymérisation, au moyen d'acide nitreux, d'héparine de la muqueuse intestinale de porc. La majorité des composants de la daltéparine sodique possèdent une structure acide 2-*O*-sulfo-α-L-idopyranosuronique à l'extrémité non réductrice de leur chaîne et une structure 6-*O*-sulfo-2,5-anhydro-D-mannitol à l'extrémité réductrice de leur chaîne.

La daltéparine sodique satisfait aux exigences de la monographie Héparines de basse masse moléculaire (0828) avec les modifications et essais supplémentaires indiqués ci-après.

La masse moléculaire relative moyenne en masse est de 5600 à 6400, avec une valeur caractéristique d'environ 6000.

Le degré de sulfatation est de 2,0 à 2,5 par unité disaccharidique.

L'activité n'est pas inférieure à 110 UI ni supérieure à 210 UI d'activité anti-facteur Xa par milligramme, calculée par rapport à la substance desséchée. L'activité anti-facteur IIa n'est pas inférieure à 35 UI/mg ni supérieure à 100 UI/mg, calculée par rapport à la substance desséchée. Le rapport de l'activité anti-facteur Xa à l'activité anti-facteur IIa est de 1,9 à 3,2.

PRODUCTION

La daltéparine sodique est produite selon un procédé de fabrication et de purification validé dans des conditions visant à réduire au minimum la présence de groupements N-NO.

En cas de contamination par les groupements N-NO, il doit avoir été démontré au moyen d'une méthode de quantification validée appropriée, que le procédé de fabrication permet de ramener cette contamination dans des limites approuvées.

IDENTIFICATION

Effectuez l'identification A décrite dans la monographie *Héparines de basse masse moléculaire (0828)* en utilisant la *daltéparine sodique SCR*.

Effectuez l'identification C décrite dans la monographie *Héparines de basse masse moléculaire (0828)*. Les exigences suivantes s'appliquent.

La masse moléculaire relative moyenne en masse est de 5600 à 6400. Le pourcentage en masse des chaînes de masse moléculaire relative inférieure à 3000 n'est pas supérieur à 13,0 pour cent. Le pourcentage en masse des chaînes de masse moléculaire relative supérieure à 8000 est de 15,0 pour cent à 25,0 pour cent.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1 g de daltéparine sodique dans 10 mL d'*eau R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 5 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Nitrite. Opérez par chromatographie liquide (*2.2.29*). *Avant préparation des solutions, rincez toutes les fioles jaugées à 3 reprises au moins avec de l'eau R.*

Solution à examiner. Dissolvez 80,0 mg de daltéparine sodique dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Laissez reposer pendant 30 min au moins.

Solution témoin (a). Dissolvez 60,0 mg de *nitrite de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant.

Pour la préparation de la solution témoin (b), utilisez une pipette préalablement rincée avec la solution témoin (a).

Solution témoin (b). Prélevez 1,00 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Avant préparation des solutions témoins (c), (d) et (e), rincez toutes les pipettes avec la solution témoin (b).

Solution témoin (c). Prélevez 1,00 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R* (correspondant à 1 ppm de nitrite dans la prise d'essai).

Solution témoin (d). Prélevez 3,00 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R* (correspondant à 3 ppm de nitrite dans la prise d'essai).

Solution témoin (e). Prélevez 5,00 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R* (correspondant à 5 ppm de nitrite dans la prise d'essai).

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

– une colonne d'une longueur de 0,125 m et d'un diamètre intérieur de 4,3 mm, remplie d'une résine échangeuse d'anions forte,
– comme phase mobile, à un débit de 1,0 mL/min, une solution préparée en dissolvant 13,61 g d'*acétate de sodium R* dans de l'*eau R*, puis en ajustant à pH 4,3 avec de l'*acide phosphorique R* et en complétant à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– comme détecteur, un dispositif électrochimique approprié, avec les caractéristiques et réglages suivants : une électrode de travail appropriée, une tension de détection de + 1,00 V par rapport à une électrode de référence d'Ag/AgCl, une sensibilité de détection de 0,1 μA à pleine échelle.

Injectez 100 μL de solution témoin (d). Lorsque les chromatogrammes sont enregistrés dans les conditions prescrites, le temps de rétention du nitrite est d'environ 3,3 min à 4,0 min. L'essai n'est valable que si :

– le nombre de plateaux théoriques, calculé pour le pic du nitrite, n'est pas inférieur à 7000 par mètre de colonne (la daltéparine sodique bloque les sites de liaison de la phase stationnaire, d'où une réduction du temps de rétention et une moins bonne séparation de la substance à analyser ; les performances initiales de la colonne peuvent être partiellement rétablies par régénération avec une solution de *chlorure de sodium R* à 58 g/L, à un débit de 1,0 mL par minute pendant 1 h ; après régénération, la colonne doit être rincée avec 200 mL à 400 mL d'*eau R*),
– le facteur de symétrie du pic du nitrite est inférieur à 3,
– l'écart type relatif de la surface du pic du nitrite, obtenu lors de 6 injections successives, est inférieur à 3,0 pour cent.

Injectez 100 μL de solution témoin (c) et 100 μL de solution témoin (e). L'essai n'est valable que si :

– le facteur de corrélation pour la linéarité de la relation concentration-réponse obtenue avec les solutions témoins (c), (d) et (e) n'est pas inférieur à 0,995,
– le rapport signal/bruit obtenu avec la solution témoin (c) n'est pas inférieur à 5 ; si le bruit de fond est trop élevé, un ré-étalonnage de l'électrode est recommandé,
– l'injection d'un blanc constitué d'*eau R* ne fait pas apparaître de pics fantômes.

Injectez 100 μL de solution à examiner. Calculez la teneur en nitrite à partir de la surface des pics des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (c), (d) et (e).

La teneur en nitrite de la daltéparine sodique n'est pas supérieure à 5 ppm.

Bore. Opérez par spectrométrie d'émission atomique en plasma à couplage inductif (ICP).

Le bore est dosé par mesure de l'émission produite dans un plasma à couplage inductif à une longueur d'onde spécifique du bore. La raie d'émission utilisée est celle de 249,733 nm. Utilisez un appareillage approprié dont les réglages ont été optimisés selon les indications du fabricant.

Solution à examiner. Dissolvez 0,2500 g de daltéparine sodique dans 2 mL environ d'*eau pour chromatographie R*, ajoutez 100 μL d'*acide nitrique R* et complétez à 10,00 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Préparez une solution d'*acide nitrique R* à 1 pour cent *V/V* dans de l'*eau pour chromatographie R* (blanc).

Solution témoin (b). Préparez une solution d'*acide borique R* à 11,4 μg/mL dans une solution d'*acide nitrique R* à 1 pour cent *V/V* dans de l'*eau pour chromatographie R* (STD_{cal}).

Solution témoin (c). Dissolvez 0,2500 g de daltéparine sodique de référence exempte de bore détecté dans 2 mL environ d'*eau pour chromatographie R*, ajoutez 100 μL d'*acide nitrique R* et complétez à 10,00 mL avec le même solvant (STD_0).

Solution témoin (d). Dissolvez 0,2500 g de daltéparine sodique de référence exempte de bore détecté dans 2 mL environ d'une solution d'*acide nitrique R* à 1 pour cent *V/V* dans de l'*eau*

Monographies D-E

pour chromatographie R, ajoutez 10 μL d'une solution d'*acide borique R* à 5,7 mg/mL et complétez à 10,00 mL avec le même solvant (STD_1, teneur en bore 1 μg/mL).

Calculez la teneur en bore de la daltéparine sodique en appliquant le facteur de correction suivant :

$$f = \frac{(\mathrm{STD}_1 - \mathrm{STD}_0) \times 2}{(\mathrm{STD}_{\mathrm{cal}} - \mathrm{blanc})}$$

La teneur en bore de la daltéparine sodique n'est pas supérieure à 1 ppm.

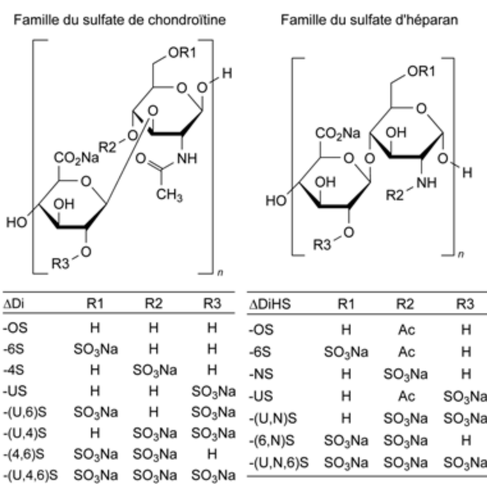
Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 670 Pa pendant 3 h sur 1,000 g de daltéparine sodique, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 5,0 pour cent.

Monographies D-E

01/2011:2090

DANAPAROÏDE SODIQUE

Danaparoidum natricum



ΔDi	R1	R2	R3
-OS	H	H	H
-6S	SO_3Na	H	H
-4S	H	SO_3Na	H
-US	H	H	SO_3Na
-(U,6)S	SO_3Na	H	SO_3Na
-(U,4)S	H	SO_3Na	SO_3Na
-(4,6)S	SO_3Na	SO_3Na	H
-(U,4,6)S	SO_3Na	SO_3Na	SO_3Na

ΔDiHS	R1	R2	R3
-OS	H	Ac	H
-6S	SO_3Na	Ac	H
-NS	H	SO_3Na	H
-US	H	Ac	SO_3Na
-(U,N)S	H	SO_3Na	SO_3Na
-(6,N)S	SO_3Na	SO_3Na	H
-(U,N,6)S	SO_3Na	SO_3Na	SO_3Na

DÉFINITION

Préparation contenant les sels sodiques d'un mélange de glycosaminoglycanes sulfatés présents dans les tissus porcins. Le danaparoïde sodique est obtenu à partir de la muqueuse intestinale du porc. Ses constituants majeurs sont le sulfate d'héparan et le sulfate de dermatan. Son hydrolyse complète libère de la D-glucosamine, de la D-galactosamine, de l'acide D-glucuronique, de l'acide L-iduronique, de l'acide acétique et de l'acide sulfurique. Elle possède la propriété caractéristique de stimuler l'inactivation du facteur X activé (facteur Xa) par l'antithrombine. Elle exerce un effet négligeable sur le taux d'inactivation de la thrombine par l'antithrombine.

Activité : 11,0 à 17,0 unités anti-facteur Xa par milligramme (substance desséchée).

PRODUCTION

Les animaux à partir desquels le danaparoïde sodique est obtenu répondent aux exigences de santé pour les animaux destinés à la consommation humaine. Il est préparé par un procédé assurant l'obtention des glycosaminoglycanes sulfatés actifs en proportion relative constante. Il est produit par des méthodes permettant de réduire ou d'éliminer, les endotoxines et les substances hypotensives.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Le rapport de l'activité anti-facteur Xa à l'activité anti-facteur IIa, déterminées dans les conditions décrites respectivement sous Titrage et sous Essai, n'est pas inférieur à 22.

B. Distribution de masse moléculaire (voir Essai) : la masse moléculaire relative moyenne en masse est de 4000 à 7000.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 7,0.

Dissolvez 0,5 g de danaparoïde sodique desséché dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Activité anti-facteur IIa : au maximum 0,5 unité par milligramme (substance desséchée).

Solutions à examiner. Préparez 2 séries indépendantes de dilutions en progression géométrique de danaparoïde sodique dans de la *solution tampon phosphate pH 6,5 R*, sur un intervalle de 0,0005-0,005 unité d'activité anti-facteur IIa par millilitre.

Solutions témoins. Préparez 2 séries indépendantes de dilutions en progression géométrique de *danaparoïde sodique SCR* dans de la *solution tampon phosphate pH 6,5 R*, sur un intervalle de 0,0005-0,005 unité d'activité anti-facteur IIa par millilitre.

Transférez 50 μL des différentes solutions dans les puits d'une plaque de microtitrage à 96 puits. Ajoutez dans chaque puit 50 μL de *solution d'antithrombine III R3* et 50 μL de *solution de thrombine humaine R1*. Agitez la plaque de microtitrage, en veillant à éviter la formation de bulles. Incubez pendant 75 min. Ajoutez dans chaque puit 50 μL de *substrat chromogénique R4*. Agitez la plaque de microtitrage. Exactement 4 min après l'addition du substrat chromogénique, mesurez l'absorbance à 405 nm (*2.2.25*) en utilisant un appareil de lecture approprié. La réaction peut être arrêtée en utilisant 75 μL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 20 pour cent *V/V*. Déterminez l'activité amidolytique à blanc, de la même manière, en utilisant la *solution tampon phosphate pH 6,5 R* comme solution à blanc (au minimum 10 blancs par plaque de microtitrage). Calculez l'activité du danaparoïde sodique en unités d'activité anti-facteur IIa par milligramme en utilisant une méthode statistique appropriée, par exemple le modèle en lignes parallèles.

Sulfate de chondroïtine et sulfate de dermatan. Sulfate de chondroïtine : au maximum 8,5 pour cent (substance desséchée) ; sulfate de dermatan : 8,0 pour cent à 16,0 pour cent (substance desséchée).

Opérez par dégradation enzymatique sélective.

Solutions à examiner. Desséchez le danaparoïde sodique à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression d'environ 670 Pa pendant 3 h. Dissolvez 0,200 g de la substance desséchée dans 10,0 mL d'*eau R*. Diluez cette solution de façon à obtenir des concentrations de 10 mg/mL et de 5 mg/mL (soit au total 3 solutions à examiner à 20 mg/mL, 10 mg/mL et 5 mg/mL).

Solutions de référence de sulfate de chondroïtine. Desséchez du *sulfate de chondroïtine SCR* à température ambiante sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression d'environ 670 Pa pendant 16 h. Préparez des solutions à 1 mg/mL, 2 mg/mL et 3 mg/mL.

Solutions de référence de sulfate de dermatan. Desséchez du *sulfate de dermatan SCR* à température ambiante sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression d'environ 670 Pa pendant 16 h. Préparez des solutions à 1 mg/mL, 2 mg/mL et 3 mg/mL.

Solution de chondroïtinase ABC. Dissolvez de la *chondroïtinase ABC R* dans de la *solution tampon tris-acétate de sodium-chlorure de sodium pH 8,0 R* de façon à obtenir une activité de 0,5-1,0 unité par millilitre.

Solution de chondroïtinase AC. Dissolvez de la *chondroïtinase AC R* dans de la *solution tampon tris-acétate de sodium-chlorure de sodium pH 7,4 R* de façon à obtenir une activité de 1,0-2,0 unités par millilitre.

Mode opératoire :

– *Dégradation par la chondroïtinase ABC* : étiquetez comme suit 2 séries de 10 tubes en triple exemplaire : T1, T2, T3 pour les solutions à examiner, SD1, SD2, SD3 pour les solutions de référence de sulfate de dermatan, SC1, SC2, SC3 pour les solutions de référence de sulfate de chondroïtine et B pour le blanc (*eau R*). Ajoutez dans chaque tube 1,25 mL de *solution tampon tris-acétate de sodium pH 8,0 R* et 150 μL des solutions à examiner, des solutions de référence de sulfate de dermatan, des solutions de référence de sulfate de chondroïtine ou d'*eau R*. A l'une des séries de tubes, ajoutez 75 μL de solution de chondroïtinase ABC. Ajoutez à l'autre série de tubes 75 μL de *solution tampon tris-acétate de sodium-chlorure de sodium pH 8,0 R* pour déterminer la réponse à blanc. Homogénéisez le contenu des tubes à l'aide d'un mélangeur de type vortex, fermez avec des bouchons appropriés et incubez à 37 °C pendant au moins 24 h.
– *Dégradation par la chondroïtinase AC* : étiquetez comme suit 7 tubes en triple exemplaire : T1, T2, T3 pour les solutions à examiner, SC1, SC2, SC3 pour les solutions de référence de sulfate de chondroïtine, et B pour le blanc (*eau R*). Ajoutez dans chaque tube 1,25 mL de *solution tampon tris-acétate de sodium pH 7,4 R* et 150 μL des solutions à examiner, des solutions de référence de sulfate de chondroïtine ou d'*eau R*. Ajoutez à tous les tubes 75 μL de solution de chondroïtinase AC. Homogénéisez le contenu des tubes à l'aide d'un mélangeur de type vortex, fermez avec des bouchons appropriés et incubez à 37 °C pendant au moins 24 h. Après l'incubation, homogénéisez à nouveau le contenu des tubes à l'aide d'un mélangeur de type vortex, puis diluez au 1/12 avec de l'*eau R*. Mesurez l'absorbance à 234 nm (*2.2.25*) des solutions diluées par comparaison à l'*eau R*, à l'aide d'un spectrophotomètre approprié.

Calcul : calculez l'absorbance moyenne à blanc de l'ensemble des solutions de référence, c'est-à-dire la moyenne de l'absorbance des solutions de référence auxquelles n'a pas été ajoutée de chondroïtinase ABC. Soustrayez l'absorbance moyenne à blanc de la valeur de l'absorbance obtenue pour chacune des solutions de référence. Calculez les courbes de régression linéaire pour les 2 solutions de référence de sulfate de chondroïtine et pour la solution de référence de sulfate de dermatan en reportant en abscisse les concentrations et en ordonnée les absorbances corrigées.

Calculez la teneur pour cent moyenne en sulfate de dermatan des solutions à examiner pour toutes les concentrations soumises à l'essai, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_2 - A_1 - \dfrac{(A_3 - A_1 - I_1) \times B_2}{B_1} - I_2 - I_3}{B_3 \times C} \times 100$$

A_1 = absorbance à blanc de la solution à examiner,

A_2 = absorbance de la solution à examiner en présence de chondroïtinase ABC,

A_3 = absorbance de la solution à examiner en présence de chondroïtinase AC,

B_1 = pente de la courbe obtenue pour les solutions de référence de sulfate de chondroïtine en présence de chondroïtinase AC,

B_2 = pente de la courbe obtenue pour les solutions de référence de sulfate de chondroïtine en présence de chondroïtinase ABC,

B_3 = pente de la courbe obtenue pour les solutions de référence de sulfate de dermatan en présence de chondroïtinase ABC,

C = concentration de la solution à examiner, en milligrammes par millilitre,

I_1 = ordonnée à l'origine de la courbe obtenue pour les solutions de référence de sulfate de chondroïtine en présence de chondroïtinase AC,

I_2 = ordonnée à l'origine de la courbe obtenue pour les solutions de référence de sulfate de chondroïtine en présence de chondroïtinase ABC,

I_3 = ordonnée à l'origine de la courbe obtenue pour les solutions de référence de sulfate de dermatan en présence de chondroïtinase ABC.

Calculez la teneur pour cent moyenne en sulfate de chondroïtine des solutions à examiner pour toutes les concentrations, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(A_3 - A_1 - I_1) \times 100}{B_1 \times C}$$

Distribution de masse moléculaire. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de danaparoïde sodique dans 2 mL de phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *danaparoïde sodique SCR* dans 2 mL de phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,60 m, Ø = 7,5 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice hydrophile pour chromatographie R* (10 μm) avec un intervalle de fractionnement qui convient aux protéines dont la masse moléculaire relative est approximativement de 5000-100 000,
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : solution de *sulfate de sodium anhydre R* à 28,4 g/L ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide sulfurique dilué R*.

Débit : 0,9 mL/min ± 2 pour cent.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 100 μL.

Enregistrement : pendant la durée requise pour assurer l'élution complète des pics dus à la substance à examiner et au solvant (environ 40 min).

Conformité du système : injectez la solution témoin 2 fois. La différence de temps de rétention au maximum des pics n'est pas supérieure à 5 s.

Etalonnage : effectuez l'étalonnage à l'aide du chromatogramme obtenu avec la solution témoin, en n'en considérant que la partie pertinente (c'est-à-dire en excluant le pic aigu élué en fin de chromatogramme) : comparez le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner et le tableau d'étalonnage obtenue avec la solution témoin, puis utilisez la courbe d'étalonnage obtenue pour déterminer la distribution de masse moléculaire du danaparoïde sodique. Un tableau d'étalonnage est fournie avec le *danaparoïde sodique SCR*.

Limites :

– *chaînes de masse moléculaire relative inférieure à 2000* : au maximum 13 pour cent,
– *chaînes de masse moléculaire relative inférieure à 4000* : au maximum 39 pour cent,
– *chaînes de masse moléculaire relative comprise entre 4000 et 8000* : au minimum 50 pour cent,
– *chaînes de masse moléculaire relative supérieure à 8000* : au maximum 19 pour cent,
– *chaînes de masse moléculaire relative supérieure à 10 000* : au maximum 11 pour cent.

Azote (*2.5.9*) : 2,4 pour cent à 3,0 pour cent (substance desséchée).

Acides nucléiques : au maximum 0,5 pour cent (substance desséchée).

Solution à examiner. Dans un tube à centrifugation, pesez environ 50 mg de danaparoïde sodique desséché et dissolvez dans 200 µL d'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez environ 50 mg d'*acide ribonucléique SCR* dans 5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*. Transférez 200 µL de la solution dans un tube à centrifugation.

Ajoutez 4,0 mL d'une solution d'*acide trichloracétique R* à 50 g/L et mélangez. Placez tous les tubes dans de l'eau bouillante pendant 30 min. Laissez refroidir à température ambiante. Ajoutez dans chaque tube 4,0 mL de solution d'*acide trichloracétique R* à 50 g/L et mélangez. Si l'une des solutions à examiner n'est pas impide, traitez tous les tubes aux ultrasons pendant 10 min et centrifugez à 1500 *g* pendant 15 min. Prélevez 1,0 mL du surnageant limpide et complétez à 4,0 mL avec de l'*eau R*. Mesurez l'absorbance des solutions diluées à 265 nm (*2.2.25*), par comparaison à un blanc préparé de la même manière et calculez la teneur pour cent en acides nucléiques du danaparoïde sodique.

Protéines totales (*2.5.33, Méthode 2*) : au maximum 0,5 pour cent.

Dissolvez le danaparoïde sodique dans de l'*eau R*. Utilisez l'*albumine bovine R* comme référence.

Sodium : 9,0 pour cent à 11,0 pour cent (substance desséchée).

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,125 g de danaparoïde sodique dans 100,0 mL d'une solution de *chlorure de césium R* à 1,27 mg/mL dans l'*acide chlorhydrique 0,1 M.*

Solutions de référence. Préparez des solutions de référence (50 ppm, 100 ppm et 150 ppm) à partir de la *solution à 1000 ppm de sodium (Na) R* diluée avec une solution de *chlorure de césium R* à 1,27 mg/mL dans l'*acide chlorhydrique 0,1 M.*

Source : lampe à cathode creuse au sodium.

Longueur d'onde : 330,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression de 670 Pa pendant 3 h sur 0,500 g de danaparoïde sodique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,02 UI par unité d'activité anti-facteur Xa si le danaparoïde sodique est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

TITRAGE

L'activité anticoagulante du danaparoïde sodique est déterminée *in vitro* par une méthode de titrage permettant de mesurer sa capacité à accélérer l'inhibition du facteur Xa par l'antithrombine III (titrage de l'activité anti-facteur Xa).

Solutions à examiner. Préparez 2 séries indépendantes de dilutions en progression géométrique de danaparoïde sodique dans de la *solution tampon tris(hydroxyméthyl)aminométhane-EDTA pH 8,4 R,* sur un intervalle de 0,1-0,32 unité d'activité anti-facteur Xa par millilitre.

Solutions de référence. Préparez 2 séries indépendantes de dilutions en progression géométrique de *danaparoïde sodique SCR* dans de la *solution tampon tris(hydroxyméthyl)aminométhane-EDTA pH 8,4 R,* sur un intervalle de 0,08-0,35 unité d'activité anti-facteur Xa par millilitre.

Transférez 40 µL de chaque solution dans les puits d'une plaque de microtitrage à 96 puits. Ajoutez 40 µL de *solution d'antithrombine III R4* à chaque puit et agitez la plaque, en veillant à éviter la formation de bulles. Ajoutez dans chaque puit 40 µL de *solution de facteur Xa bovin R1*. Exactement 2 min après l'addition de la solution de facteur Xa, ajoutez 80 µL de *substrat chromogénique R5*. Exactement 4 min après l'addition de la solution de facteur Xa, mesurez l'absorbance à 405 nm (*2.2.25*) en utilisant un appareil de lecture approprié. La réaction peut être arrêtée en utilisant 75 µL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 20 pour cent *V/V*. Déterminez l'activité amidolytique à blanc de la même manière, en utilisant comme blanc de la *solution tampon tris(hydroxyméthyl)aminométhane-EDTA pH 8,4 R* (au minimum 8 blancs par plaque de microtitrage). Calculez l'activité du danaparoïde sodique en unités d'activité anti-facteur Xa par milligramme par une méthode statistique appropriée, par exemple selon le modèle en lignes parallèles.

CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

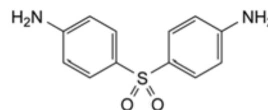
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le nombre d'unités d'activité anti-facteur Xa par milligramme.

01/2008:0077
corrigé 6.0

DAPSONE

Dapsonum



$C_{12}H_{12}N_2O_2S$ M_r 248,3
[80-08-0]

DÉFINITION

La dapsone contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 4,4′-sulfonyldianiline, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou légèrement blanc-jaune, très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'alcool. La dapsone se dissout facilement dans les acides minéraux dilués.

IDENTIFICATION

A. Le point de fusion (*2.2.14*) de la dapsone est de 175 °C à 181 °C.

B. Dissolvez 50,0 mg de dapsone dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente 2 maximums d'absorption respectivement à 260 nm et à 295 nm. Les absorbances spécifiques mesurées à ces maximums sont respectivement de 700 à 760 et de 1150 à 1250.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de dapsone dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *dapsone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Prélevez 2 mL de solution témoin (b) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Déposez séparément sur la plaque 1 µL de solution à examiner (b), 1 µL de solution témoin (a), 10 µL de solution à examiner (a), 10 µL de solution témoin (b) et 10 µL de solution témoin (c). Développez sur un parcours de 15 cm dans une cuve non saturée avec un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R*, de 6 volumes de *méthanol R*, de 20 volumes d'*acétate d'éthyle R* et de 20 volumes d'*heptane R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez avec une solution de *4-diméthylaminocinnamaldéhyde R* à 1 g/L dans un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique R* et de 99 volumes d'*alcool R*. Examinez à la lumière du jour. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) et deux d'entre elles peuvent être plus intenses que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de dapsone, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de dapsone, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de dapsone dans 50 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (*2.5.8*).

1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 12,42 mg de $C_{12}H_{12}N_2O_2S$.

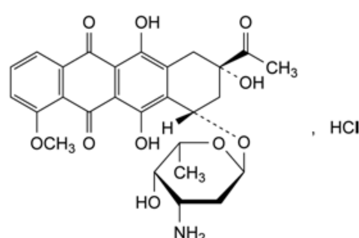
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0662

DAUNORUBICINE (CHLORHYDRATE DE)

Daunorubicini hydrochloridum



$C_{27}H_{30}ClNO_{10}$ M_r 564,0
[23541-50-6]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (8*S*,10*S*)-8-acétyl-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione.

Substance élaborée par certaines souches de *Streptomyces coeruleorubidus* ou de *Streptomyces peucetius* ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

PRODUCTION

Le chlorhydrate de daunorubicine est produit par des méthodes permettant d'éliminer ou de réduire la présence d'histamine.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, rouge orangé, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate de daunorubicine SCR.*

B. Dissolvez environ 10 mg de chlorhydrate de daunorubicine dans 0,5 mL d'*acide nitrique R*, ajoutez 0,5 mL d'*eau R* et chauffez sur une flamme pendant 2 min. Laissez refroidir, puis ajoutez 0,5 mL de *solution de nitrate d'argent R1*. Il se forme un précipité blanc.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,5.

Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de daunorubicine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de daunorubicine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *chlorhydrate de daunorubicine SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de doxorubicine SCR* et 10 mg de *chlorhydrate d'épirubicine SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg de *daunorubicinone SCR* et 5,0 mg de *chlorhydrate de doxorubicine SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de la solution témoin (a) et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'une solution contenant 2,88 g/L de *laurilsulfate de sodium R* et 2,25 g/L d'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 5 µL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (b), (c) et (d).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la daunorubicine.

Rétention relative par rapport à la daunorubicine (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté D = environ 0,5 ; épirubicine = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté D et à l'épirubicine.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *impureté B* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (1,5 pour cent),
– *impureté D* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),

Monographies D-E

– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,5 pour cent),
– *total des autres impuretés* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (2,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,05 pour cent).

Butanol (*2.4.24, Système B*) : au maximum 1,0 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de chlorhydrate de daunorubicine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 4,3 UI/mg, si le chlorhydrate de daunorubicine est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées.

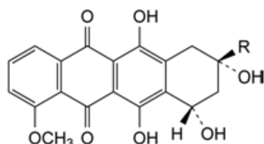
Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{27}H_{30}ClNO_{10}$.

CONSERVATION

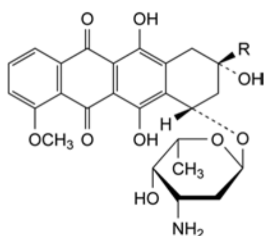
En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS



A. R = CO-CH_3 : (8*S*,10*S*)-8-acétyl-6,8,10,11-tétrahydroxy-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (aglycone de daunorubicine, daunorubicinone),

E. R = CHOH-CH_3 : (8*S*,10*S*)-6,8,10,11-tétrahydroxy-8-[(1*RS*)-1-hydroxyéthyl]-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (13-dihydrodaunorubicinone),



B. R = CHOH-CH_3 : (8*S*,10*S*)-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-8-[(1*RS*)-1-hydroxyéthyl]-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (daunorubicinol),

C. R = CH_2-CO-CH_3 : (8*S*,10*S*)-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxy-8-(2-oxopropyl)-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (feudomycine B),

D. R = CO-CH_2-OH : doxorubicine,

F. R = CO-CH_2-CH_3 : (8*S*,10*S*)-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxy-8-propanoyl-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (8-éthyldaunorubicine).

01/2008:1307

DÉCYLE (OLÉATE DE)

Decylis oleas

DÉFINITION

Mélange d'esters décyliques d'acides gras, principalement d'acide oléique (*cis*-9-octadécénoïque).

Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaune pâle ou incolore.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent, au chlorure de méthylène et à l'éther de pétrole (Eb : 40-60 °C).

IDENTIFICATION

A. Densité (voir Essai).

B. Indice de saponification (voir Essai).

C. Acide oléique (voir Essai).

ESSAI

Densité (*2.2.5*) : 0,860 à 0,870.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 1,0, déterminé sur 10,0 g d'oléate de décyle.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : 55 à 70.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 10,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 130 à 140, déterminé sur 2,0 g d'oléate de décyle.

Acide oléique (*2.4.22, Procédé A*) : au minimum 60,0 pour cent dans le mélange des acides gras constitutifs de l'oléate de décyle.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'oléate de décyle.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 2,0 g d'oléate de décyle.

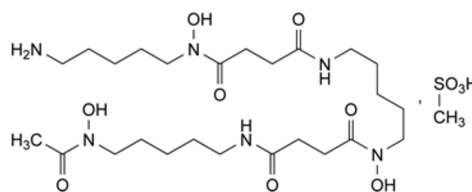
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0896

DÉFÉROXAMINE (MÉSILATE DE)

Deferoxamini mesilas



$C_{26}H_{52}N_6O_{11}S$ M_r 657

[138-14-7]

DÉFINITION

Méthanesulfonate de *N'*-[5-[[4-[[5-(acétylhydroxyamino)-pentyl]amino]-4-oxobutanoyl]hydroxyamino]pentyl]-*N*-(5-amino-pentyl)-*N*-hydroxybutanediamide.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

PRODUCTION

La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation de mésilates d'alkyles. La formation de tels composés est particulièrement probable lorsque le milieu de réaction contient des alcools inférieurs.

Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que les mésilates d'alkyles ne sont pas détectables dans le produit final.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *mésilate de déféroxamine SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol à 96 pour cent R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Dissolvez environ 5 mg de mésilate de déféroxamine dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL d'une solution de *phosphate trisodique dodécahydraté R* à 5 g/L et 0,5 mL d'une solution de *naphtoquinonesulfonate de sodium R* à 25 g/L. Il se développe une coloration noir-brun.

C. La solution A obtenue sous Dosage est rouge-brun. A 10 mL de solution A, ajoutez 3 mL d'*éther R* et agitez. La phase organique est incolore. A 10 mL de solution A, ajoutez 3 mL d'*alcool benzylique R* et agitez. La phase organique est rouge-brun.

D. Dissolvez 0,1 g de mésilate de déféroxamine dans 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Ajoutez 1 mL de *solution de chlorure de baryum R2*. La solution est limpide. Dans un creuset de porcelaine, mélangez 0,1 g de mésilate de déféroxamine avec 1 g de *carbonate de sodium anhydre R*, chauffez, puis calcinez à feu nu. Laissez refroidir. Dissolvez le résidu dans 10 mL d'*eau R*, en chauffant si nécessaire, et filtrez. Le filtrat donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de mésilate de déféroxamine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,7 à 5,5 pour la solution S récemment préparée.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi, à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de mésilate de déféroxamine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *mésilate de déféroxamine SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (10 μm).

Phase mobile : dissolvez 1,32 g de *phosphate d'ammonium R* et 0,37 g d'*édétate de sodium R* dans 950 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 2,8 avec de l'*acide phosphorique R* (environ 3-4 mL) et ajoutez 55 mL de *tétrahydrofurane R*.

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la déféroxamine.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,0 entre le pic présentant un temps de rétention relatif d'environ 0,8 et le pic principal.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (4,0 pour cent),
– *total* : au maximum 1,75 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (7,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,02 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,08 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 330 ppm.

Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 400 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de mésilate de déféroxamine satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 1,000 g de mésilate de déféroxamine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de mésilate de déféroxamine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,025 UI/mg, si le mésilate de déféroxamine est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de mésilate de déféroxamine dans 25 mL d'*eau R*. Ajoutez 4 mL d'*acide sulfurique 0,05 M*. Titrez par le *sulfate ferrique et d'ammonium 0,1 M*. Vers la fin du titrage, titrez d'une manière uniforme et à une vitesse d'environ 0,2 mL/min. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant comme électrode indicatrice une électrode de platine et comme électrode de référence une électrode au calomel. La solution titrée (solution A) sert à l'identification C.

1 mL de *sulfate ferrique et d'ammonium 0,1 M* correspond à 65,68 mg de $C_{26}H_{52}N_6O_{11}S$.

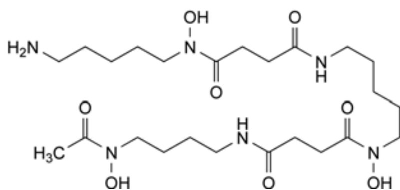
CONSERVATION

A l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B.*



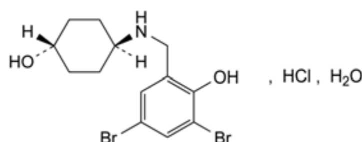
A. *N'*-[5-[[4-[[4-(acétylhydroxyamino)butyl]amino]-4-oxobutanoyl]hydroxyamino]pentyl]-*N*-(5-aminopentyl)-*N*-hydroxybutanediamide (desferrioxamine A_1),

B. autres desferrioxamines.

01/2008:2169

DEMBREXINE (CHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATÉ POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Dembrexini hydrochloridum monohydricum ad usum veterinarium



$C_{13}H_{18}Br_2ClNO_2,H_2O$ — M_r 433,6

[52702-51-9]

DÉFINITION

Chlorhydrate de *trans*-4-[(3,5-dibromo-2-hydroxybenzyl)-amino]cyclohexanol monohydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de dembrexine monohydraté SCR*.

B. La substance à examiner donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 2,5 mg de *tribromophénol R* (impureté E) dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution à blanc. Méthanol R.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 40 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : dissolvez 1,0 g de *phosphate monopotassique R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 7,4 avec de l'*hydroxyde de potassium 0,5 M* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ; mélangez 80 volumes de cette solution et 20 volumes de *méthanol R* ;
- *phase mobile B* : *méthanol R, acétonitrile R* (20:80 *V/V*) ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 7	75	25
7 - 15	75 → 50	25 → 50
15 - 20	50	50
20 - 25	50 → 75	50 → 25
25 - 30	75	25

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 250 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport à la dembrexine (temps de rétention = environ 6 min) : impureté A = environ 2,3 ; impureté B = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus à la dembrexine et à l'impureté E.

Limites :

- *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus au blanc.

Eau (*2.5.12*) : 3,5 pour cent à 5,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

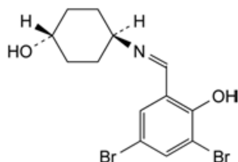
Dissolvez 0,350 g de substance à examiner dans 40 mL de *méthanol R*. Ajoutez 40 mL d'*acétone R* et 1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 41,56 mg de $C_{13}H_{18}Br_2ClNO_2$.

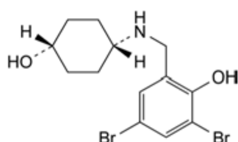
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B.*

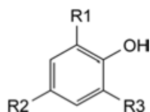
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C, D, E.*



A. *trans*-4-[(3,5-dibromo-2-hydroxybenzylidène)amino]cyclohexanol,



B. *cis*-4-[(3,5-dibromo-2-hydroxybenzyl)amino]cyclohexanol,



C. R1 = CHO, R2 = R3 = Br : 3,5-dibromo-2-hydroxybenzaldéhyde,

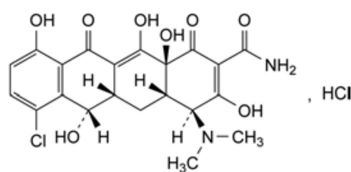
D. R1 = CHO, R2 = R3 = H : 2-hydroxybenzaldéhyde (salicylaldéhyde),

E. R1 = R2 = R3 = Br : 2,4,6-tribromophénol.

01/2008:0176

DÉMÉCLOCYCLINE (CHLORHYDRATE DE)

Demeclocyclini hydrochloridum



$C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_8$ M_r 501,3

[64-73-3]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (4*S*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-7-chloro-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide.

Substance élaborée par certaines souches de *Streptomyces aureofaciens* ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 89,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaune.

Solubilité : soluble ou assez soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, très peu soluble dans l'acétone. Le chlorhydrate de déméclocycline se dissout dans les solutions d'hydroxydes et de carbonates alcalins.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de chlorhydrate de déméclocycline dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de déméclocycline SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de déméclocycline SCR*, 5 mg de *chlorhydrate de chlortétracycline R* et 5 mg de *chlorhydrate de tétracycline R* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé* F_{254} *pour CCM R.*

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R*, 20 volumes de *méthanol R* et 60 volumes d'une solution d'*acide oxalique R* à 63 g/L préalablement ajustée à pH 2 avec de l'*ammoniaque concentrée R.*

Dépôt : 1 μL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 3 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. A environ 2 mg de chlorhydrate de déméclocycline, ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration violette. A 2,5 mL d'*eau R*, ajoutez la solution. La coloration vire au jaune.

C. Le chlorhydrate de déméclocycline donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 2,0 à 3,0.

Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate de déméclocycline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 248 à – 263 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de déméclocycline dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Absorbance spécifique (*2.2.25*) : 340 à 370, déterminé au maximum à 385 nm (substance anhydre).

Dissolvez 10,0 mg de chlorhydrate de déméclocycline dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 10,0 mL de solution, ajoutez 12 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R.*

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate de déméclocycline dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *chlorhydrate de déméclocycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *chlorhydrate de 4-épidéméclocycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (c). Mélangez 1,0 mL de solution témoin (a) et 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 25,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Solution témoin (d). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (8 µm),

– *température* : 60 °C.

Phase mobile : pesez 80,0 g de *2-méthyl-2-propanol R* et transvasez dans une fiole jaugée de 1000 mL à l'aide de 200 mL d'*eau R*. Ajoutez 100 mL d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 35 g/L ajustée à pH 9,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R*, 150 mL d'une solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 10 g/L ajustée à pH 9,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 10 mL d'une solution d'*édétate de sodium R* à 40 g/L ajustée à pH 9,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* ; complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (c) et (d).

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2,8 entre les pics dus à l'impureté B (1er pic) et à la déméclocycline (2e pic) ; si nécessaire, ajustez la teneur en 2-méthyl-2-propanol de la phase mobile ou diminuez le pH de la phase mobile,

– *facteur de symétrie* : au maximum 1,25 pour le pic dû à la déméclocycline.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (5,0 pour cent), et 1 seul au plus de ces pics présente une surface supérieure à 0,8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (4,0 pour cent),

– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (10,0 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,02 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

0,5 g de chlorhydrate de déméclocycline satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 1,000 g de chlorhydrate de déméclocycline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de déméclocycline.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

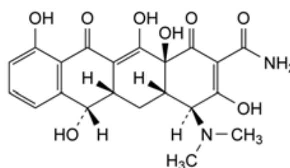
Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_8$.

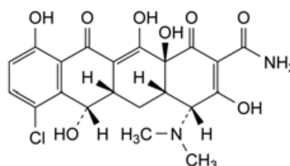
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. (4*S*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (déméthyltétracycline),

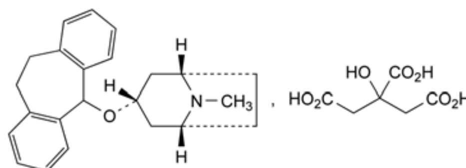


B. (4*R*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-7-chloro-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (4-épidéméclocycline).

01/2008:1308
corrigé 6.0

DEPTROPINE (CITRATE DE)

Deptropini citras



$C_{29}H_{35}NO_8$ M_r 525,6

[2169-75-7]

DÉFINITION

Le citrate de deptropine contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de dihydrogénocitrate de (1*R*,3*r*,5*S*)-3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a*,*d*][7]annulén-5-yloxy)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre microcristalline, blanche ou sensiblement blanche, très peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

Le citrate de deptropine fond en se décomposant vers 170 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Examinez le citrate de deptropine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *citrate de deptropine SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

C. A 1 mg environ de citrate de deptropine, ajoutez 0,5 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration orange-rouge stable.

D. Dissolvez 1 mg environ de citrate de deptropine dans 0,25 mL d'*acide perchlorique R* et chauffez doucement jusqu'à ce que la solution devienne opalescente. Ajoutez 5 mL d'*acide acétique glacial R* ; il apparaît une coloration rose avec une intense fluorescence verte.

E. A 5 mg environ de citrate de deptropine, ajoutez 1 mL d'*anhydride acétique R* et 5 mL de *pyridine R*. Il se développe une coloration violette.

ESSAI

pH (*2.2.3*). Mettez en suspension 0,25 g de citrate de deptropine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, complétez à 25 mL avec le même solvant et filtrez. Le pH de la solution est de 3,7 à 4,5.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié contenant un indicateur de fluorescence dont l'intensité est optimale à 254 nm.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de citrate de deptropine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *citrate de deptropine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 2 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *tropine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Dissolvez 10 mg de *citrate de deptropine SCR* et 10 mg de *tropine SCR* dans du *méthanol R*, puis complétez à25 mL avec le même solvant.

Déposez sur la plaque 40 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 8 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 92 volumes de *butanol R*. Séchez la plaque à 100-105 °C jusqu'à évaporation totale de l'ammoniaque. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent). Pulvérisez de la *solution d'iodobismuthate de potassium dilué R*, puis une solution de *nitrite de sodium R* à 10 g/L. Exposez la plaque aux vapeurs d'iode. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît une tache correspondant à la tropine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent). S'il apparaît d'autres taches que la tache principale et une tache correspondant à la tropine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) présente deux taches nettement séparées.

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de citrate de deptropine satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C pendant 4 h, sur 1,000 g de citrate de deptropine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 2,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de citrate de deptropine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

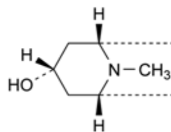
Dissolvez 0,400 g de citrate de deptropine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 52,56 mg de $C_{29}H_{35}NO_8$.

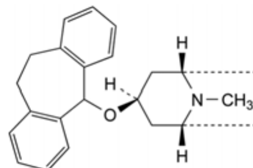
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

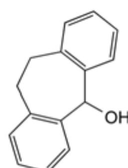
IMPURETÉS



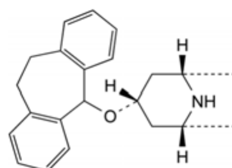
A. (1*R*,3*r*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (tropine),



B. (1*R*,3*s*,5*S*)-3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a*,*d*][7]annulén-5-yloxy)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane (pseudodeptropine),



C. 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a*,*d*][7]annulén-5-ol (dibenzocycloheptadiénol),

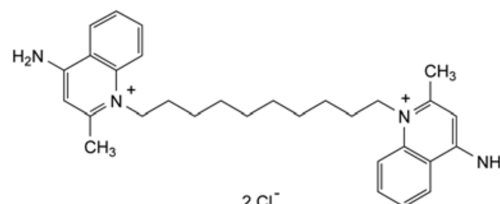


D. (1*R*,3*r*,5*S*)-3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a*,*d*][7]annulén-5-yloxy)-8-azabicyclo[3.2.1]octane (déméthyldeptropine).

01/2008:1413
corrigé 6.0

DÉQUALINIUM (CHLORURE DE)

Dequalinii chloridum



$C_{30}H_{40}Cl_2N_4$ M_r 527,6
[522-51-0]

DÉFINITION

Dichlorure de 1,1′-(décane-1,10-diyl)bis(4-amino-2-méthylquinoléinium) (substance desséchée).

Teneur : 95,0 pour cent à 101,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune, hygroscopique.

Solubilité : peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

Monographies D-E

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez environ 10 mg de chlorure de déqualinium dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 10 mL de solution et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximums d'absorption : à 240 nm et 326 nm.

Epaulement : à 336 nm.

Rapport des absorbances :

– A_{240}/A_{326} = 1,56 à 1,80,

– A_{326}/A_{336} = 1,12 à 1,30.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Région spectrale : 600-2000 cm^{-1}.

Comparaison : *chlorure de déqualinium SCR*.

C. A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 5 mL de *solution de ferricyanure de potassium R*. Il se forme un précipité jaune.

D. A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*acide nitrique dilué R*. Il se forme un précipité blanc. Filtrez et conservez le filtrat pour l'identification E.

E. Le filtrat obtenu dans l'identification D donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,2 g de chlorure de déqualinium dans 90 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, en chauffant si nécessaire, et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 5 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de chlorure de déqualinium dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *chlorure de déqualinium pour essai de validité SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg de *chlorure de déqualinium SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R*.

Phase mobile : dissolvez 2 g d'*hexanesulfonate de sodium R* dans 300 mL d'*eau R* et ajustez à pH 4,0 avec de l'*acide acétique R*, puis ajoutez 700 mL de *méthanol R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention du chlorure de déqualinium.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au chlorure de déqualinium. Si nécessaire, ajustez la concentration en méthanol dans la phase mobile.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),

– *total des impuretés autre que A* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (10 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,025 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Substances facilement carbonisables. Dissolvez 20 mg de chlorure de déqualinium dans 2 mL d'*acide sulfurique R*. Après 5 min, la solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_4 (*2.2.2, Procédé I*).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 7,0 pour cent, déterminé à 105 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa sur 1,000 g de chlorure de déqualinium.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorure de déqualinium.

DOSAGE

Afin d'éviter un échauffement trop important du milieu réactionnel, mélangez soigneusement pendant le titrage et arrêtez le titrage immédiatement après le point de fin de titrage.

Dissolvez 0,200 g de chlorure de déqualinium dans 5 mL d'*acide formique anhydre R*, puis ajoutez 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 26,38 mg de $C_{30}H_{40}Cl_2N_4$.

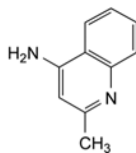
CONSERVATION

En récipient étanche.

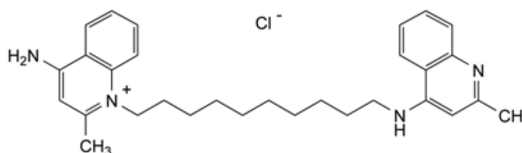
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

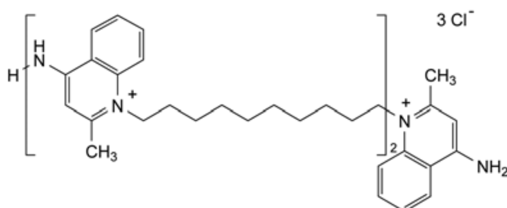
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C.*



A. 2-méthylquinoléin-4-amine,



B. chlorure de 4-amino-1-[10-[(2-méthylquinoléin-4-yl)amino]décyl]-2-méthylquinoléinium,

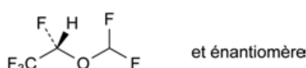


C. trichlorure de 1-[10-(4-amino-2-méthylquinoléinio)décyl]-4-[[10-(4-amino-2-méthylquinoléinio)décyl]amino]-2-méthylquinoléinium.

04/2008:1666
corrigé 7.0

DESFLURANE

Desfluranum



$C_3H_2F_6O$ M_r 168,0
[57041-67-5]

DÉFINITION

(2*RS*)-2-(Difluorométhoxy)-1,1,1,2-tétrafluoroéthane.

CARACTÈRES

Aspect : liquide dense, limpide, incolore, mobile.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, miscible à l'éthanol anhydre.

Densité : 1,47, déterminé à 15 °C.

Eb : environ 22 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : examinez la substance à l'état gazeux.

Comparaison : *spectre de référence du desflurane de la Ph. Eur.*

ESSAI

Le desflurane doit être refroidi à une température inférieure à 10 °C et les essais doivent être effectués à une température inférieure à 20 °C.

Acidité ou alcalinité. A 20 mL de desflurane, ajoutez 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Agitez pendant 3 min et laissez reposer. Recueillez la phase supérieure et ajoutez 0,2 mL de *solution de pourpre de bromocrésol R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ou de 0,6 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Desflurane.

Solution témoin (a). Dans un flacon de 50 mL muni d'un septum introduisez 25 mL de desflurane, ajoutez 0,50 mL d'*impureté A de desflurane SCR* et 1,0 mL d'*isoflurane SCR* (impureté B). A l'aide d'une seringue étanche, ajoutez à la solution 50 µL d'*acétone R* (impureté H), 10 µL de *chloroforme R* (impureté F) et 50 µL de *chlorure de méthylène R* (impureté E) puis complétez à 50,0 mL avec le desflurane. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le desflurane. Conservez à une température inférieure à 10 °C.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec le desflurane. Conservez à une température inférieure à 10 °C.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 25,0 mL avec le desflurane. Conservez à une température inférieure à 10 °C.

Colonne :

- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : *l* = 105 m, Ø = 0,32 mm,
- *phase stationnaire* : *poly[méthyl(trifluoropropylméthyl)-siloxane] R* (épaisseur du film 1,5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Rapport de division : 1:25.

Température :

- *colonne* : 30 °C,
- *chambre à injection* : 150 °C,
- *détecteur* : 200 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2,0 µL.

Enregistrement : 35 min.

Rétention relative par rapport au desflurane (temps de rétention = environ 11,5 min) : impureté C = environ 1,06 ; impureté D = environ 1,09 ; impureté A = environ 1,14 ; impureté G = environ 1,39 ; impureté E = environ 1,5 ; impureté B = environ 1,7 ; impureté F = environ 2,2 ; impureté H = environ 2,6.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *nombre de plateaux théoriques* : au minimum 20 000, calculé pour le pic dû à l'impureté A,
- *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 pour le pic dû à l'impureté B.

Limites :

- *impureté B* : au maximum la différence entre la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (0,2 pour cent *V/V*),
- *impureté A* : au maximum la différence entre la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (0,1 pour cent *V/V*),
- *impuretés C, D, G* : pour chaque impureté, au maximum la différence entre la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) et la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (0,01 pour cent *V/V*),
- *impuretés E, H* : pour chaque impureté, au maximum la différence entre la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (0,01 pour cent *V/V*),
- *impureté F* : au maximum la différence entre la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (0,002 pour cent *V/V*),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la différence entre la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) et la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (0,005 pour cent *V/V*),
- *somme des impuretés autres que A, B, C, D, E, F, G et H* : au maximum la différence entre la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) et la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (0,01 pour cent *V/V*),

– *limite d'exclusion* : la différence entre la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) et la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (0,002 pour cent *V/V*).

Fluorures : au maximum 10 ppm.

Potentiométrie (*2.2.36, Procédé I*).

Solution à examiner. Dans une ampoule à décantation, introduisez 10,0 mL de desflurane et ajoutez 10 mL d'un mélange de 30,0 mL d'*ammoniaque diluée R2* et de 70,0 mL d'*eau distillée R*. Agitez pendant 1 min et recueillez la phase supérieure. Répétez 2 fois cette procédure en recueillant à chaque fois la phase supérieure. Réunissez les phases supérieures et ajustez à pH 5,2 avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*. Ajoutez 5,0 mL de *solution à 1 ppm de fluorure (F) R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau distillée R*. A 20,0 mL de cette solution, ajoutez 20,0 mL de *solution tampon pour ajustement de la force ionique totale R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Solutions de référence. A respectivement 1,0 mL, 2,0 mL, 3,0 mL, 4,0 mL et 5,0 mL de *solution à 10 ppm de fluorure (F) R*, ajoutez 20,0 mL de *solution tampon pour ajustement de la force ionique totale R*, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Electrode indicatrice : sélective de l'ion fluorure.

Electrode de référence : argent-chlorure d'argent.

Effectuez les mesures sur 20 mL de chaque solution. Calculez la concentration en fluorures à l'aide de la courbe d'étalonnage, en tenant compte de l'ajout de fluorure à la solution à examiner.

Antimoine : au maximum 3 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Mélange de solvants : *acide chlorhydrique R*, *acide nitrique R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dans un flacon taré contenant 20 mL d'*eau R* refroidie à moins de 5 °C, introduisez 10 g de desflurane refroidi à moins de 10 °C et ajoutez 1 mL du mélange de solvants. Laissez reposer à température ambiante jusqu'à évaporation complète du desflurane, puis réduisez le volume jusqu'à environ 8 mL sur une plaque chauffante. Refroidissez à température ambiante et transférez dans une fiole jaugée. Ajoutez 1 mL du mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. A respectivement 1,0 mL, 2,0 mL, 3,0 mL, 4,0 mL et 5,0 mL de *solution à 100 ppm d'antimoine (Sb) R*, ajoutez 20 mL du mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse à l'antimoine, en utilisant une largeur de fente spectrale de 0,2 nm et un courant de lampe de 75 pour cent.

Longueur d'onde : 217,6 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Substances non volatiles : au maximum 100 mg/L.

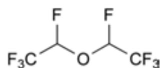
Evaporez 20,0 mL de desflurane à siccité à l'aide d'un courant d'*azote R*. La masse du résidu est au maximum de 2,0 mg.

CONSERVATION

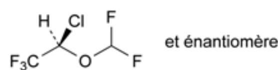
Dans un flacon de verre muni d'un capuchon doublé de polyéthylène. Avant ouverture du flacon, refroidissez son contenu à une température inférieure à 10 °C.

IMPURETÉS

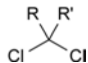
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H.



A. 1,1′-oxybis(1,2,2,2-tétrafluoroéthane),



B. (2*RS*)-2-chloro-2-(difluorométhoxy)-1,1,1-trifluoroéthane (isofluorane),

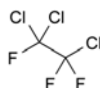


C. R = H, R′ = F : dichlorofluorométhane,

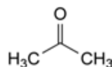
D. R = Cl, R′ = F : trichlorofluorométhane,

E. R = R′ = H : dichlorométhane (chlorure de méthylène),

F. R = H, R′ = Cl : trichlorométhane (chloroforme),



G. 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroéthane,

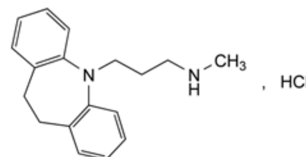


H. propanone (acétone).

01/2008:0481
corrigé 6.0

DÉSIPRAMINE (CHLORHYDRATE DE)

Desipramini hydrochloridum



$C_{18}H_{23}ClN_2$ M_r 302,8
[58-28-6]

DÉFINITION

Le chlorhydrate de désipramine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorhydrate de 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépin-5-yl)-*N*-méthylpropan-1-amine, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Le chlorhydrate de désipramine fond vers 214 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Dissolvez 40,0 mg de chlorhydrate de désipramine dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 251 nm et un épaulement à 270 nm. Déterminée au maximum, l'absorbance spécifique est de 255 à 285.

B. Examinez le chlorhydrate de désipramine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate de désipramine SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b)

est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez 50 mg environ de chlorhydrate de désipramine dans 3 mL d'*eau R* et ajoutez 0,05 mL d'une solution de *quinhydrone R* à 25 g/L dans du *méthanol R*. Il se développe une coloration rose intense en 15 min environ.

E. A 0,5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1,5 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,25 g de chlorhydrate de désipramine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* en chauffant à 30 °C au maximum si nécessaire et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S, examinée immédiatement après sa préparation, n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,3 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est colorée en jaune. Le virage au rouge de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Substances apparentées. *Effectuez l'essai à l'abri d'une lumière vive*. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de désipramine dans un mélange à volumes égaux de *chlorure de méthylène R* et d'*éthanol R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants. *Préparez extemporanément.*

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec un mélange à volumes égaux de *chlorure de méthylène R* et d'*éthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *chlorhydrate de désipramine SCR* dans un mélange à volumes égaux de *chlorure de méthylène R* et d'*éthanol R* et complétez à 25 mL avec le même mélange de solvants. *Préparez extemporanément.*

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 50 mL avec un mélange à volumes égaux de *chlorure de méthylène R* et d'*éthanol R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 7 cm avec un mélange de 1 volume d'*eau R*, de 10 volumes d'*acide acétique anhydre R* et de 10 volumes de *toluène R*. Séchez la plaque dans un courant d'air pendant 10 min. Pulvérisez une solution de *dichromate de potassium R* à 5 g/L dans un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique R* et de 4 volumes d'*eau R*. Examinez la plaque immédiatement. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 2,0 g de chlorhydrate de désipramine satisfont à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 4 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de désipramine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de désipramine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,2500 g de chlorhydrate de désipramine dans un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*) et mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 30,28 mg de $C_{18}H_{23}ClN_2$.

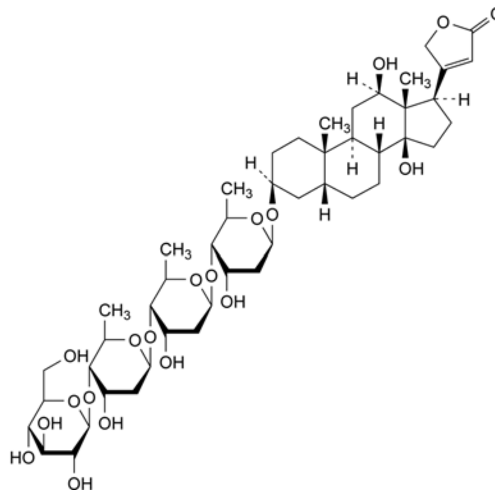
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0482
corrigé 6.0

DESLANOSIDE

Deslanosidum



$C_{47}H_{74}O_{19}$ M_r 943
[17598-65-1]

DÉFINITION

Le deslanoside contient au minimum 95,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 105,0 pour cent de 3β-[(*O*-β-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-*O*-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-12β,14-dihydroxy-5β,14β-card-20(22)-énolide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline ou finement cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique, pratiquement insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool.

Dans une atmosphère à basse humidité relative, le deslanoside perd de l'eau.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez le deslanoside par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *deslanoside SCR*. Lors de la comparaison des spectres, observez en particulier l'absence d'un maximum distinct d'absorption à 1260 cm^{-1} environ et l'intensité du maximum d'absorption à 1740 cm^{-1} environ. Examinez les substances sous forme de pastilles préparées comme suit : dissolvez respectivement 1 mg de substance à examiner et 1 mg de substance de référence dans 0,3 mL de *méthanol R* et triturez avec 0,4 g environ de *bromure de potassium R* finement pulvérisé et desséché ; continuez à triturer jusqu'à obtention d'un mélange homogène et complètement desséché.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b)

Monographies D-E

est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Mettez en suspension 0,5 mg environ de deslanoside dans 0,2 mL d'*alcool à 60 pour cent V/V R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution d'acide dinitrobenzoïque R* et 0,1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il se développe une coloration violette.

D. Dissolvez 5 mg environ de deslanoside dans 5 mL d'*acide acétique glacial R*. Ajoutez 0,05 mL de *solution de chlorure ferrique R1* et, avec précaution, 2 mL d'*acide sulfurique R*, en évitant le mélange des 2 liquides. A la zone de contact, il se forme un anneau brun mais non rougeâtre qui, au repos, laisse diffuser peu à peu une coloration jaune verdâtre, puis vert bleuâtre dans la couche supérieure.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,20 g de deslanoside dans un mélange à volumes égaux de *chloroforme R* et de *méthanol R*, puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 0,200 g de deslanoside dans de la *pyridine anhydre R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 6,5 à + 8,5.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner (a). Utilisez la solution S.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec un mélange à volumes égaux de *chloroforme R* et de *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *deslanoside SCR* dans un mélange à volumes égaux de *chloroforme R* et de *méthanol R*, puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 2,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec un mélange à volumes égaux de *chloroforme R* et de *méthanol R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec un mélange à volumes égaux de *chloroforme R* et de *méthanol R*.

Déposez séparément sur la plaque, en bandes de 10 mm, 5 µL de chaque solution. Développez immédiatement sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 3 volumes d'*eau R*, de 36 volumes de *méthanol R* et de 130 volumes de *chlorure de méthylène R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Pulvérisez un mélange de 5 volumes d'*acide sulfurique R* et de 95 volumes d'*alcool R*. Chauffez la plaque à 140 °C pendant 15 min. Examinez à la lumière du jour. S'il apparaît d'autres bandes que la bande principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la bande du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,5 pour cent) et seules deux d'entre elles sont plus intenses que la bande du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve sous vide à 105 °C sur 0,500 g de deslanoside, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 5,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur le résidu obtenu dans l'essai de la perte à la dessiccation, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg de deslanoside dans de l'*alcool R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*alcool R*. Préparez dans les mêmes conditions une solution témoin avec 50,0 mg de *deslanoside SCR* non séché. A 5,0 mL de chaque solution, ajoutez 3,0 mL de *solution alcaline de picrate de sodium R* et laissez reposer à l'abri d'une lumière vive pendant 40 min dans un bain-marie à 20 ± 1 °C. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des 2 solutions au maximum à 484 nm en utilisant comme liquide de compensation un mélange de 3,0 mL de *solution alcaline de picrate de sodium R* et de 5,0 mL d'*alcool R*, préparé simultanément.

En tenant compte des absorbances mesurées et de la concentration des solutions, calculez la teneur de la substance à examiner en $C_{47}H_{74}O_{19}$.

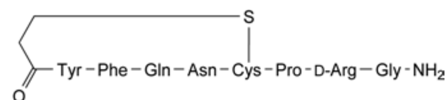
CONSERVATION

En récipient de verre à fermeture étanche, à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 10 °C.

07/2009:0712

DESMOPRESSINE

Desmopressinum



$C_{46}H_{64}N_{14}O_{12}S_2$ M_r 1069

[16679-58-6]

DÉFINITION

(1→6)-Disulfure cyclique du (3-sulfanylpropanoyl)-L-tyrosyl-L-phénylalanyl-L-glutaminyl-L-asparaginyl-L-cystéinyl-L-prolyl-D-arginylglycinamide.

Nonapeptide cyclique de synthèse se présentant sous la forme d'un acétate.

Teneur : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent (substance anhydre et exempte d'acide acétique).

CARACTÈRES

Aspect : poudre aérée, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans l'acide acétique glacial.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions approximatifs au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Analyses des acides aminés (*2.2.56*). Pour l'hydrolyse, utilisez la méthode 1 et pour l'analyse, utilisez la méthode 1.

Exprimez la teneur de chacun des acides aminés en moles. Calculez la proportion relative des différents acides aminés en attribuant la valeur 1 à la somme divisée par 6 du nombre de moles d'acide aspartique, d'acide glutamique, de proline, de glycine, d'arginine et de phénylalanine. Les valeurs obtenues se situent dans les limites suivantes : acide aspartique : 0,90 à 1,10 ; acide glutamique : 0,90 à 1,10 ; proline : 0,90 à 1,10 ; glycine : 0,90 à 1,10 ; arginine : 0,90 à 1,10 ; phénylalanine : 0,90 à 1,10 ; tyrosine : 0,70 à 1,05 ; demi-cystine : 0,30 à 1,05. La lysine, l'isoleucine et la leucine sont absentes ; d'autres acides aminés peuvent être présents à l'état de traces.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 72 à – 82 (substance anhydre et exempte d'acide acétique).

Dissolvez 10,0 mg de desmopressine dans une solution d'*acide acétique glacial R* à 1 pour cent *V/V* et complétez à 5,0 mL avec le même acide.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 mg de desmopressine dans 2,0 mL d'*eau R*.

Solution pour essai de résolution. Dissolvez le contenu d'une ampoule de *mélange oxytocine/desmopressine pour validation SCR* dans 500 µL d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,12 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,067 M) R* ; filtrez et dégazez ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R*, phase mobile A (50:50 *V/V*) ; filtrez et dégazez ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4	76	24
4 - 18	76 → 58	24 → 42
18 - 35	58 → 48	42 → 52
35 - 40	48 → 76	52 → 24
40 - 50	76	24

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 50 µL.

Temps de rétention : desmopressine = environ 16 min ; oxytocine = environ 17 min.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à la desmopressine et à l'oxytocine.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 pour cent,
– *total* : au maximum 1,5 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,05 pour cent.

Acide acétique (*2.5.34*) : 3,0 pour cent à 8,0 pour cent.

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de desmopressine dans un mélange de 5 volumes de phase mobile B et de 95 volumes de phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de phases mobiles.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 6,0 pour cent, déterminé sur 20,0 mg de desmopressine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 500 UI/mg, si la desmopressine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec les modifications suivantes.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'une ampoule de *desmopressine SCR* dans de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 0,5 mg/mL.

Phase mobile : phase mobile B, phase mobile A (40:60 *V/V*).

Débit : 2,0 mL/min.

Temps de rétention : desmopressine = environ 5 min.

Calculez la teneur en desmopressine ($C_{46}H_{64}N_{14}O_{12}S_2$) à partir de la teneur déclarée en $C_{46}H_{64}N_{14}O_{12}S_2$ de la *desmopressine SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

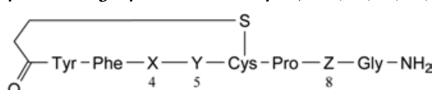
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– la masse de peptide par récipient,
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

IMPURETÉS

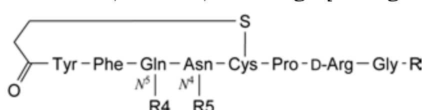
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C, D, E, F, G.*



A. X = Gln, Y = Asp, Z = D-Arg : [5-acide L-aspartique]-desmopressine,

B. X = Glu, Y = Asn, Z = D-Arg : [4-acide L-glutamique]-desmopressine,

D. X = Gln, Y = Asn, Z = L-Arg : [8-L-arginine]desmopressine,



C. R = OH, R4 = R5 = H : [9-glycine]desmopressine,

E. R = NH_2, R4 = CH_2-NH-CO-CH_3, R5 = H : $N^{5.4}$-[(acétylamino)méthyl]desmopressine,

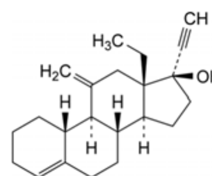
F. R = NH_2, R4 = H, R5 = CH_2-NH-CO-CH_3 : $N^{4.5}$-[(acétylamino)méthyl]desmopressine,

G. R = $N(CH_3)_2$, R4 = R5 = H : $N^{1.9}$,$N^{1.9}$-diméthyldesmopressine.

01/2008:1717

DÉSOGESTREL

Desogestrelum



$C_{22}H_{30}O$ M_r 310,5

[54024-22-5]

DÉFINITION

13-Ethyl-11-méthylidène-18,19-dinor-17α-prégn-4-én-20-yn-17-ol.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans le méthanol, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *désogestrel SCR.*

B. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

Monographies D-E

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 53 à + 57 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de désogestrel dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de désogestrel dans 25 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 4 mg de *désogestrel pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C et D) dans 5 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 20,0 mg de *désogestrel SCR* dans 25 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm) à protection stérique,
– *température* : 50 °C.

Phase mobile : *eau R, acétonitrile R1* (27:73 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 15 μL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (b) et (c).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du désogestrel.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *désogestrel pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C et D.

Rétention relative par rapport au désogestrel (temps de rétention = environ 22 min) : impureté E = environ 0,2 ; impureté D = environ 0,25 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté A = environ 0,95 ; impureté C = environ 1,05.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au désogestrel.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,8 ; impureté D = 1,5 ;
– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent) ;
– *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide sous une pression ne dépassant pas 2 kPa sur 1,000 g de désogestrel.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de désogestrel.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

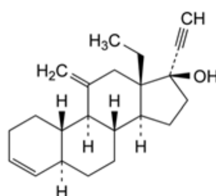
Injection : solution à examiner et solution témoin (d).

Calculez la teneur pour cent en $C_{22}H_{30}O$ à partir de la surface des pics et de la teneur déclarée du *désogestrel SCR*.

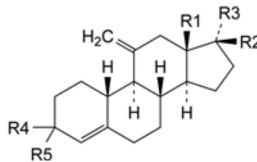
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *E*.



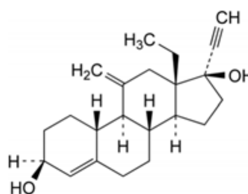
A. 13-éthyl-11-méthylidène-18,19-dinor-5α,17α-prégn-3-én-20-yn-17-ol (isomère Δ^3 du désogestrel),



B. R1 = CH_3, R2 = OH, R3 = C≡CH, R4 = R5 = H : 11-méthylidène-19-nor-17α-prégn-4-én-20-yn-17-ol,

C. R1 = C_2H_5, R2 + R3 = O, R4 = R5 = H : 13-éthyl-11-méthylidènegon-4-én-17-one,

D. R1 = C_2H_5, R2 = OH, R3 = C≡CH, R4 + R5 = O : 13-éthyl-17-hydroxy-11-méthylidène-18,19-dinor-17α-prégn-4-én-20-yn-3-one,

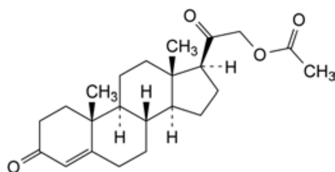


E. 13-éthyl-11-méthylidène-18,19-dinor-17α-prégn-4-én-20-yne-3β,17-diol.

04/2010:0322

DÉSOXYCORTONE (ACÉTATE DE)

Desoxycortoni acetas



$C_{23}H_{32}O_4$ M_r 372,5
[56-47-3]

DÉFINITION

Acétate de 3,20-dioxoprégn-4-én-21-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans le propylèneglycol et dans les huiles grasses.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 157 °C à 161 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acétate de désoxycortone SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'acétate de désoxycortone dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*acétate de désoxycortone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acétate de cortisone R* dans de la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R.*

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

D. A 2 mL d'*acide sulfurique R*, ajoutez environ 2 mg d'acétate de désoxycortone et agitez pour dissoudre. En 5 min, il se développe une coloration jaune. A 2 mL d'*eau R*, ajoutez la solution et mélangez. La solution est dichroïque, présente une coloration bleu intense par transparence et une fluorescence rouge particulièrement intense en lumière ultraviolette à 365 nm.

E. Environ 10 mg d'acétate de désoxycortone donnent la réaction de l'acétyle (*2.3.1*).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 171 à + 179 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g d'acétate de désoxycortone dans du *dioxane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'acétate de désoxycortone dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'*acétate de désoxycortone SCR* et 2 mg de *17-valérate de bétaméthasone SCR* dans la phase mobile et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dans une fiole jaugée de 1000 mL, mélangez 350 mL d'*eau R* et 600 mL d'*acétonitrile R* et laissez s'équilibrer ; complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* et mélangez à nouveau.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 30 min.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'acétate de désoxycortone.

Temps de rétention : 17-valérate de bétaméthasone = environ 7,5 min ; acétate de désoxycortone = environ 9,5 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4,5 entre les pics dus au 17-valérate de bétaméthasone et à l'acétate de désoxycortone ; si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile dans la phase mobile.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),

– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g d'acétate de désoxycortone.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g d'acétate de désoxycortone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 240 nm.

Calculez la teneur en $C_{23}H_{32}O_4$ en prenant 450 comme valeur de l'absorbance spécifique.

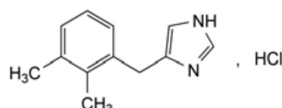
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1414
corrigé 6.0

DÉTOMIDINE (CHLORHYDRATE DE) POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Detomidini hydrochloridum ad usum veterinarium



$C_{12}H_{15}ClN_2$ M_r 222,7
[90038-01-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 4-(2,3-diméthylbenzyl)-1*H*-imidazole.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans le chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans l'acétone.

F : environ 160 °C.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *chlorhydrate de détomidine SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, séchez séparément la substance à examiner et la substance de référence à l'étuve à 100-105 °C et enregistrez de nouveaux spectres.

B. La substance à examiner donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,25 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de substance à examiner dans 20 mL de phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 0,20 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 1 mg d'*impureté B de détomidine SCR* dans la phase mobile et complétez à 100 mL avec la phase mobile. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R*, solution de *phosphate d'ammonium R* à 2,64 g/L (35:65 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de la détomidine.

Rétention relative par rapport à la détomidine (temps de rétention = environ 7 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 2,0 ; impureté C = environ 3,0.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus à la détomidine et à l'impureté B.

Limites :

– *facteur de correction* : multipliez par 2,7 la surface de tout pic dû à l'impureté C et à son diastéréoisomère dont le temps de rétention relatif est d'environ 3,
– *impureté C* : pour la somme de la surface des pics dus à l'impureté C et à son diastéréoisomère, au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,170 g de substance à examiner dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 22,27 mg de $C_{12}H_{15}ClN_2$.

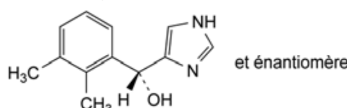
CONSERVATION

En récipient étanche.

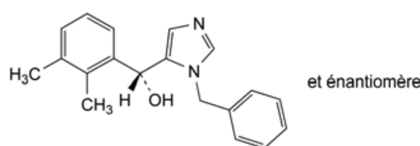
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *C*.

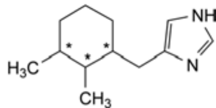
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B*.



A. (*RS*)-(2,3-diméthylphényl)(1*H*-imidazol-4-yl)méthanol,



B. (*RS*)-(1-benzyl-1*H*-imidazol-5-yl)(2,3-diméthylphényl)-méthanol,

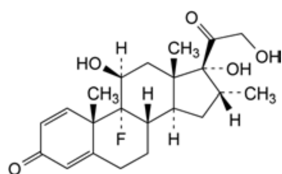


C. 4-[(2,3-diméthylcyclohexyl)méthyl]-1*H*-imidazole.

04/2010:0388

DEXAMÉTHASONE

Dexamethasonum



$C_{22}H_{29}FO_5$ M_r 392,5
[50-02-2]

DÉFINITION

9-Fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol anhydre, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Dissolvez 10,0 mg de dexaméthasone dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Dans un tube à essai à bouchon rodé, introduisez 2,0 mL de cette solution. Ajoutez 10,0 mL de *solution sulfurique de phénylhydrazine R*, mélangez et chauffez dans un bain-marie à 60 °C pendant 20 min. Refroidissez immédiatement. L'absorbance (*2.2.25*) mesurée au maximum d'absorption à 419 nm n'est pas inférieure à 0,4.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *dexaméthasone SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de dexaméthasone dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *dexaméthasone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *bétaméthasone SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R*.

Phase mobile : *butanol R* saturé d'*eau R, toluène R, éther R* (5:10:85 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches qui peuvent toutefois ne pas être totalement séparées.

D. A 2 mL d'*acide sulfurique R*, ajoutez environ 2 mg de dexaméthasone et agitez pour dissoudre. En 5 min, il se développe une faible coloration brun-rouge. Ajoutez cette solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez ; la coloration disparaît.

E. Mélangez environ 5 mg de dexaméthasone avec 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement en moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R*, puis 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. A un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*, ajoutez 1,0 mL du filtrat. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution à celle d'un blanc préparé de la même manière. La solution à examiner est jaune et la solution à blanc est rouge.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 86 à + 92 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de dexaméthasone dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de dexaméthasone dans 1,5 mL d'*acétonitrile R* et ajoutez 5 mL de phase mobile A. Traitez aux ultrasons jusqu'à dissolution complète, puis complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *dexaméthasone pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés B, F et G) dans 0,5 mL d'*acétonitrile R* et ajoutez 1 mL de phase mobile A. Traitez aux ultrasons jusqu'à dissolution complète, puis complétez à 2,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 250 mL d'*acétonitrile R* avec 700 mL d'*eau R* et laissez s'équilibrer ; complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R* et mélangez à nouveau ;

Monographies D-E

– *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	100	0
15 - 40	100 → 0	0 → 100

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL ; injectez la phase mobile A comme blanc.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *dexaméthasone pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés B, F et G.

Rétention relative par rapport à la dexaméthasone (temps de rétention = environ 15 min) : impureté B = environ 0,94 ; impureté F = environ 1,5 ; impureté G = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la dexaméthasone.

Limites :

– *impureté G* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés B, F* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g de dexaméthasone.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de dexaméthasone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 238,5 nm.

Calculez la teneur en $C_{22}H_{29}FO_5$ en prenant 394 comme valeur de l'absorbance spécifique.

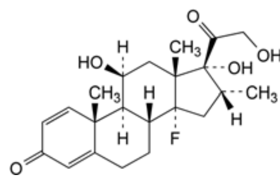
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

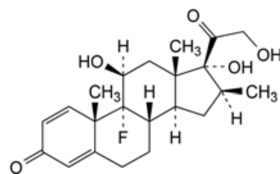
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *B, F, G.*

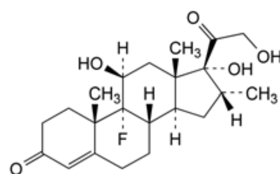
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, C, D, E, H.*



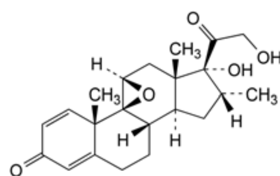
A. 14-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione,



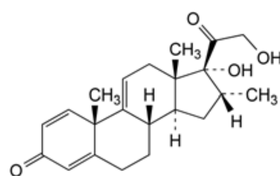
B. 9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione (bétaméthasone),



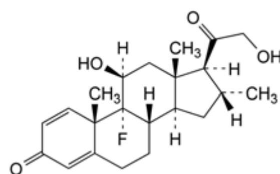
C. 9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-méthylprégn-4-ène-3,20-dione,



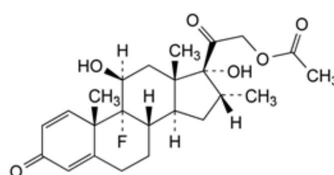
D. 17,21-dihydroxy-16α-méthyl-9β,11β-époxyprégna-1,4-diène-3,20-dione,



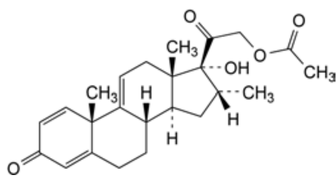
E. 17,21-dihydroxy-16α-méthylprégna-1,4,9(11)-triène-3,20-dione,



F. 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16α-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione,



G. acétate de 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle (acétate de déxaméthasone),

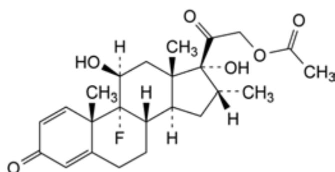


H. acétate de 17-hydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4,9(11)-trién-21-yle.

04/2010:0548

DEXAMÉTHASONE (ACÉTATE DE)

Dexamethasoni acetas



$C_{24}H_{31}FO_6$ M_r 434,5
[1177-87-3]

DÉFINITION

Acétate de 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

L'acétate de dexaméthasone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D, E, F.

A. Dissolvez 10,0 mg d'acétate de dexaméthasone dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Dans un tube à essai à bouchon rodé, introduisez 2,0 mL de cette solution. Ajoutez 10,0 mL de *solution sulfurique de phénylhydrazine R*, mélangez et chauffez dans un bain-marie à 60 °C pendant 20 min. Refroidissez immédiatement. L'absorbance (*2.2.25*) mesurée au maximum d'absorption à 419 nm n'est pas inférieure à 0,35.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acétate de dexaméthasone SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *chlorure de méthylène R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'acétate de dexaméthasone dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*acétate de dexaméthasone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acétate de cortisone R* dans la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme obtenu présente 2 taches nettement séparées.

D. A 2 mL d'*acide sulfurique R*, ajoutez environ 2 mg d'acétate de dexaméthasone et agitez pour dissoudre. En 5 min, il se développe une faible coloration brun-rouge. Ajoutez cette solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez ; la coloration s'atténue et une solution limpide demeure.

E. Mélangez environ 5 mg d'acétate de dexaméthasone avec 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement en moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R*, puis 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. A un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*, ajoutez 1,0 mL du filtrat. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution à celle d'un blanc préparé de la même manière. La solution à examiner est jaune et la solution à blanc est rouge.

F. Environ 10 mg d'acétate de dexaméthasone donnent la réaction de l'acétyle (*2.3.1*).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 94 à + 99 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g d'acétate de dexaméthasone dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg d'acétate de dexaméthasone dans environ 4 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de *dexaméthasone SCR* (impureté A) et 2 mg d'*acétate de bétaméthasone SCR* (impureté D) dans 100,0 mL de phase mobile et traitez aux ultrasons pendant environ 10 min (solution A). Mélangez 6,0 mL de solution à examiner et 1,0 mL de solution A, puis complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté E d'acétate de dexaméthasone SCR* dans 1,0 mL de phase mobile.

Monographies D-E

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 380 mL d'*acétonitrile R* avec 550 mL d'*eau R* et laissez s'équilibrer ; complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R* et mélangez à nouveau.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'acétate de dexaméthasone.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A et D ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté E.

Rétention relative par rapport à l'acétate de dexaméthasone (temps de rétention = environ 22 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté D = environ 0,9 ; impureté E = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,3 entre les pics dus à l'impureté D et à l'acétate de dexaméthasone.

Limites :

– *impureté D* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),

– *impuretés A, E* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),

– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g d'acétate de dexaméthasone.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g d'acétate de dexaméthasone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 238,5 nm.

Calculez la teneur en $C_{24}H_{31}FO_6$ en prenant 357 comme valeur de l'absorbance spécifique.

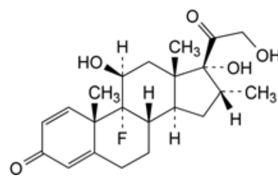
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

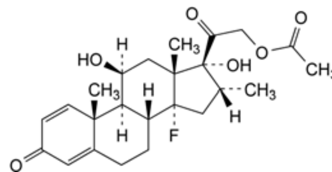
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, D, E.

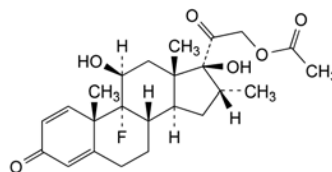
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C, F, G, H.*



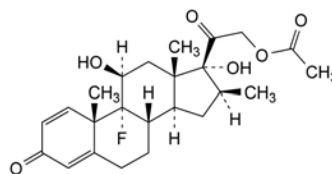
A. 9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione (dexaméthasone),



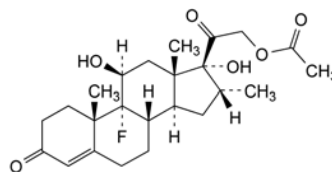
B. acétate de 14-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle,



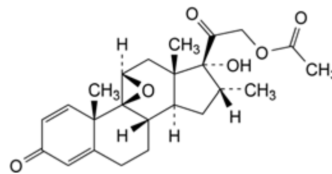
C. acétate de 9-fluoro-11β,17β-dihydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle,



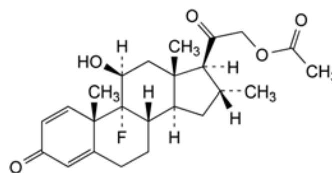
D. acétate de 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle (acétate de bétaméthasone),



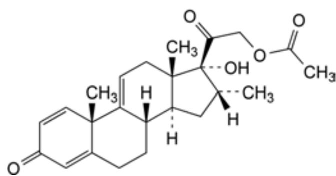
E. acétate de 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégn-4-én-21-yle,



F. acétate de 17-hydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxo-9β,11β-époxyprégna-1,4-dién-21-yle,



G. acétate de 9-fluoro-11β-hydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle,

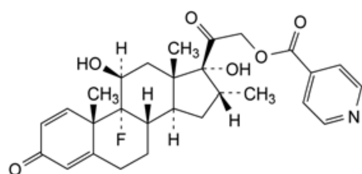


H. acétate de 17-hydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4,9(11)-trién-21-yle.

01/2008:2237

DEXAMÉTHASONE (ISONICOTINATE DE)

Dexamethasoni isonicotinas



$C_{28}H_{32}FNO_6$ M_r 497,6
[2265-64-7]

DÉFINITION

Pyridine-4-carboxylate de 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol anhydre et dans l'acétone.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *isonicotinate de dexaméthasone SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 142 à + 146 (substance desséchée).

Mettez en suspension 0,200 g d'isonicotinate de dexaméthasone dans 4,0 mL d'*acétate d'éthyle R* et complétez à 20,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Traitez aux ultrasons jusqu'à obtention d'une solution limpide.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Mettez en suspension 50,0 mg d'isonicotinate de dexaméthasone dans 7 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Traitez aux ultrasons jusqu'à obtention d'une solution limpide.

Solution témoin (a). Mettez en suspension 5,0 mg de *dexaméthasone SCR* et 5,0 mg d'*acétate de dexaméthasone SCR* dans 70 mL d'*acétonitrile R*, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Traitez aux ultrasons jusqu'à obtention d'une solution limpide.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Mettez en suspension 5 mg d'*isonicotinate de dexaméthasone pour identification de l'impureté C SCR* dans 0,7 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 1 mL avec de l'*eau R*. Traitez aux ultrasons jusqu'à obtention d'une solution limpide.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *eau R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	68	32
2 - 20	68 → 50	32 → 50
20 - 25	50 → 68	50 → 32
25 - 35	68	32

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 10 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*isonicotinate de déxaméthasone pour identification de l'impureté C SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté C.

Rétention relative par rapport à l'isonicotinate de dexaméthasone (temps de rétention = environ 12 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté C = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'isonicotinate de dexaméthasone.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impureté B* : au maximum 3 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 3 fois la surface du pic dû à l'isonicotinate de dexaméthasone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'isonicotinate de dexaméthasone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 8 fois la surface du pic dû à l'isonicotinate de dexaméthasone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,8 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à l'isonicotinate de dexaméthasone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 102 °C sous vide poussé pendant 4 h sur 1,000 g d'isonicotinate de dexaméthasone.

DOSAGE

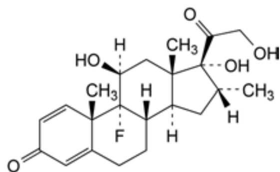
Dissolvez 0,400 g d'isonicotinate de dexaméthasone dans un mélange de 5 mL d'*acide formique anhydre R* et de 50 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 49,76 mg de $C_{28}H_{32}FNO_6$.

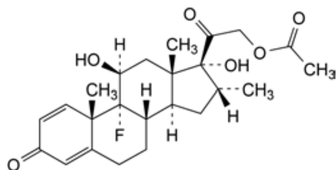
Monographies D-E

IMPURETÉS

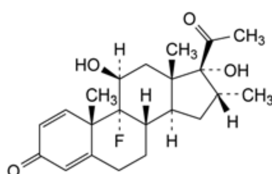
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. 9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione (dexaméthasone),



B. acétate de 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle (acétate de dexaméthasone),

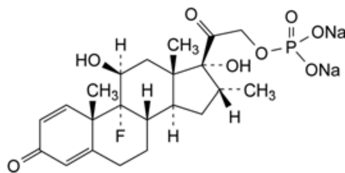


C. 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione (21-désoxydexaméthasone).

01/2008:0549

DEXAMÉTHASONE (PHOSPHATE SODIQUE DE)

Dexamethasoni natrii phosphas



$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ M_r 516,4

[2392-39-4]

DÉFINITION

Phosphate de 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle et de disodium.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, très hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

Le phosphate sodique de dexaméthasone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D, E, F.

A. Dissolvez 10,0 mg de phosphate sodique de dexaméthasone dans 5 mL d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*. Dans un tube à essai à bouchon rodé, introduisez 2,0 mL de cette solution. Ajoutez 10,0 mL de *solution sulfurique de phénylhydrazine R*, mélangez et chauffez dans un bain-marie à 60 °C pendant 20 min. Refroidissez immédiatement. L'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 419 nm est au minimum de 0,20.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *phosphate sodique de dexaméthasone SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*éthanol à 96 pour cent R*. Evaporez à siccité au bain-marie et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de phosphate sodique de dexaméthasone dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *phosphate sodique de dexaméthasone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *phosphate sodique de prednisolone SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, butanol R* (20:20:60 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches qui peuvent toutefois ne pas être totalement séparées.

D. A 2 mL d'*acide sulfurique R*, ajoutez environ 2 mg de phosphate sodique de dexaméthasone et agitez pour dissoudre. En 5 min, il se développe une faible coloration brun-jaune. Ajoutez cette solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez. La coloration disparaît et une solution limpide demeure.

E. Mélangez environ 5 mg de phosphate sodique de dexaméthasone et 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement en moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R*, puis 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. A un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*, ajoutez 1,0 mL du filtrat. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution à celle d'une solution à blanc préparée de la même manière. La solution à examiner est jaune et la solution à blanc est rouge.

F. A 40 mg de phosphate sodique de dexaméthasone, ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique R* et chauffez légèrement jusqu'à apparition de vapeurs blanches. Ajoutez, goutte à goutte, de l'*acide nitrique R*, continuez à chauffer jusqu'à ce que la solution soit presque incolore et refroidissez. Ajoutez 2 mL d'*eau R* et chauffez à nouveau jusqu'à apparition de

vapeurs blanches et refroidissez. Ajoutez 10 mL d'*eau R* et neutralisez au *papier tournesol rouge R* avec de l'*ammoniaque diluée R1*. La solution donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*) et la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de phosphate sodique de dexaméthasone dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 7,5 à 9,5.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 5 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 75 à + 83 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de phosphate sodique de dexaméthasone dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de phosphate sodique de dexaméthasone dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de *phosphate sodique de dexaméthasone SCR* et 2 mg de *phosphate sodique de bétaméthasone SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dans une fiole conique de 250 mL, pesez 1,360 g de *phosphate monopotassique R* et 0,600 g d'*hexylamine R* ; mélangez et laissez reposer pendant 10 min, puis dissolvez dans 182,5 mL d'*eau R*, ajoutez 67,5 mL d'*acétonitrile R*, mélangez de nouveau et filtrez (0,45 µm).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 45 min.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du phosphate sodique de dexaméthasone.

Temps de rétention : impureté B = environ 12,5 min ; phosphate sodique de dexaméthasone = environ 14 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,2 entre les pics dus à l'impureté B et au phosphate sodique de dexaméthasone ; si nécessaire, ajustez légèrement la teneur en acétonitrile dans la phase mobile ou augmentez sa teneur en eau.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Phosphates inorganiques : au maximum 1 pour cent.

Dissolvez 50 mg de phosphate sodique de dexaméthasone dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. A 10 mL de cette solution, ajoutez 5 mL de *réactif molybdovanadique R* et mélangez. Laissez reposer pendant 5 min. Si la solution présente une coloration jaune, celle-ci n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec 10 mL de *solution à 5 ppm de phosphate (PO_4) R*.

Ethanol. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Prélevez 1,0 mL de *propanol R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g de phosphate sodique de dexaméthasone dans 5,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Prélevez 1,0 g d'*éthanol anhydre R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 2,0 mL de cette solution, ajoutez 5,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 1 m, Ø = 3,2 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R1* (150-180 µm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Température :

– *colonne* : 150 °C,
– *chambre à injection* : 250 °C,
– *détecteur* : 280 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 µL.

Limite :

– *éthanol* : au maximum 3,0 pour cent *m/m*.

Ethanol et eau : au maximum 13,0 pour cent *m/m* pour la somme des teneurs pour cent.

Déterminez la teneur en eau (*2.5.12*) sur 0,200 g de phosphate sodique de dexaméthasone. Additionnez la teneur en eau et la teneur en éthanol déterminée dans l'essai de l'éthanol.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de phosphate sodique de dexaméthasone dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 500,0 mL avec de l'*eau R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 241,5 nm.

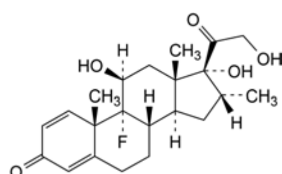
Calculez la teneur en $C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$ en prenant 303 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

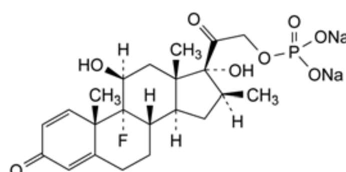
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. 9-fluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione (dexaméthasone),



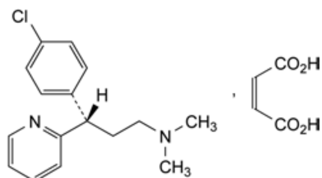
B. phosphate de 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16β-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle et de disodium (phosphate sodique de béthaméthasone),

Monographies D-E

01/2008:1196
corrigé 6.8

DEXCHLORPHÉNIRAMINE (MALÉATE DE)

Dexchlorpheniramini maleas



$C_{20}H_{23}ClN_2O_4$ M_r 390,9
[2438-32-6]

DÉFINITION

(*Z*)-Butènedioate de (3*S*)-3-(4-chlorophényl)-*N*,*N*-diméthyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine.

Teneur : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C, E.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Point de fusion (*2.2.14*) : 110 °C à 115 °C.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *maléate de dexchlorphéniramine SCR*.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de maléate de dexchlorphéniramine dans du *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 56 mg d'*acide maléique R* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, acide formique anhydre R, méthanol R, éther isopropylique R* (3:7:20:70 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : dans un courant d'air pendant quelques minutes.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente 2 taches nettement séparées. La tache supérieure est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

E. Dans un creuset de porcelaine, introduisez 0,15 g de maléate de dexchlorphéniramine et ajoutez 0,5 g de *carbonate de sodium anhydre R*. Chauffez sur une flamme nue pendant 10 min, puis laissez refroidir. Reprenez le résidu dans 10 mL d'*acide nitrique dilué R* et filtrez. A 1 mL de filtrat, ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de maléate de dexchlorphéniramine dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 5,5.

Dissolvez 0,20 g de maléate de dexchlorphéniramine dans 20 mL d'*eau R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 22 à + 23 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de maléate de dexchlorphéniramine dans 1,0 mL de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin. Dissolvez 5,0 mg de *maléate de bromphéniramine SCR* dans 0,5 mL de *chlorure de méthylène R* et ajoutez 0,5 mL de solution à examiner. Prélevez 0,5 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Colonne :

- *matériau* : verre,
- *dimensions* : l = 2,3 m, Ø = 2 mm,
- *phase stationnaire* : *terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R* (135-175 µm), purifiée par traitement acide et basique, imprégnée de 3 pour cent *m/m* d'un mélange de 50 pour cent de poly(diméthyl)siloxane et de 50 pour cent de poly(diphényl)siloxane.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 20 mL/min.

Température :

- *colonne* : 205 °C,
- *chambre à injection et détecteur* : 250 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la dexchlorphéniramine.

Conformité du système : solution témoin :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à la dexchlorphéniramine et à la bromphéniramine.

Limites :

- *impureté A* : au maximum 0,8 fois la surface du pic dû à la dexchlorphéniramine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,4 pour cent),
- *total* : au maximum 2 fois la surface du pic dû à la dexchlorphéniramine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1 pour cent).

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de maléate de dexchlorphéniramine dans 3 mL d'*eau R*. Ajoutez quelques gouttes d'*ammoniaque concentrée R* jusqu'à réaction alcaline. Agitez avec 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Séparez les phases. Evaporez la phase inférieure de chlorure de méthylène au bain-marie jusqu'à obtention d'un résidu huileux. Dissolvez le résidu huileux dans du *2-propanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *maléate de dexchlorphéniramine SCR* dans 3 mL d'*eau R*. Ajoutez quelques gouttes d'*ammoniaque concentrée R* jusqu'à réaction alcaline. Agitez avec 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Séparez les phases. Evaporez la phase inférieure de chlorure de méthylène au bain-marie jusqu'à obtention d'un résidu huileux. Dissolvez le résidu huileux dans du *2-propanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg de *maléate de chlorphénamine SCR* dans 3 mL d'*eau R*. Ajoutez quelques gouttes d'*ammoniaque concentrée R* jusqu'à réaction alcaline. Agitez avec 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Séparez les phases. Evaporez la phase inférieure de chlorure de méthylène

au bain-marie jusqu'à obtention d'un résidu huileux. Dissolvez le résidu huileux dans du *2-propanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50 mL avec du *2-propanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice amylosé pour chromatographie R.*

Phase mobile : *diéthylamine R, 2-propanol R, hexane R* (3:20:980 *V/V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 μL.

Dans ces conditions, le pic de l'isomère (*S*) est élué le 1er.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'énantiomère (*R*) (impureté B) et à l'énantiomère (*S*) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– les temps de rétention des pics principaux des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et avec la solution témoin (a) sont identiques (énantiomère (*S*)).

Limites :

– *énantiomère (R)* (impureté B) : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de maléate de dexchlorphéniramine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 65 °C pendant 4 h sur 1,000 g de maléate de dexchlorphéniramine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de maléate de dexchlorphéniramine.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de maléate de dexchlorphéniramine dans 25 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

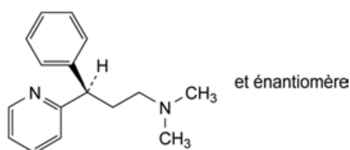
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 19,54 mg de $C_{20}H_{23}ClN_2O_4$.

CONSERVATION

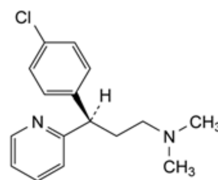
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. (3*RS*)-*N,N*-diméthyl-3-phényl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine,

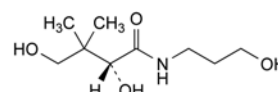


B. (3*R*)-3-(4-chlorophényl)-*N,N*-diméthyl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine (énantiomère (*R*)).

01/2008:0761

DEXPANTHÉNOL

Dexpanthenolum



$C_9H_{19}NO_4$ M_r 205,3
[81-13-0]

DÉFINITION

Le dexpanthénol contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de (2*R*)-2,4-dihydroxy-*N*-(3-hydroxypropyl)-3,3-diméthylbutanamide, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Liquide visqueux, incolore à légèrement jaunâtre, hygroscopique, ou poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez le dexpanthénol par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *dexpanthénol SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles préparées comme suit : dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans 1,0 mL d'*éthanol anhydre R* de façon à obtenir une concentration de 5 mg/mL. Déposez goutte à goutte 0,5 mL de cette solution sur une pastille de *bromure de potassium R*. Séchez à 100-105 °C pendant 15 min.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai du 3-aminopropanol. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 0,1 mL de *solution de sulfate de cuivre R*. Il se développe une coloration bleue.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,500 g de dexpanthénol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S n'est pas supérieur à 10,5.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Déterminé avec la solution S et calculé par rapport à la substance anhydre, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 29,0 à + 32,0.

Monographies D-E

3-Aminopropanol. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,25 g de dexpanthénol dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *dexpanthénol SCR* dans 1,0 mL d'*éthanol anhydre R* de façon à obtenir une concentration de 5 mg/mL.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *3-aminopropanol R* dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, de 25 volumes de *méthanol R* et de 55 volumes de *butanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez une solution d'*acide trichloracétique R* à 100 g/L dans du *méthanol R* et chauffez à 150 °C pendant 10 min. Pulvérisez une solution de *ninhydrine R* à 1 g/L dans du *méthanol R* et chauffez à 120 °C jusqu'à l'apparition d'une coloration. S'il apparaît une tache due au 3-aminopropanol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 12 mL de solution S satisfont à l'essai A des métaux lourds (20 ppm). Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*). Déterminée sur 1,000 g de dexpanthénol, la teneur en eau n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de dexpanthénol, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

A 0,400 g de dexpanthénol, ajoutez 50,0 mL d'*acide perchlorique 0,1 M*. Faites bouillir à reflux pendant 5 h à l'abri de l'humidité. Laissez refroidir. Introduisez 50 mL de *dioxane R* en rinçant le réfrigérant à l'abri de l'humidité. Titrez par le *phtalate acide de potassium 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du vert au jaune. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,53 mg de $C_9H_{19}NO_4$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:2238

DEXTRANOMÈRE

Dextranomerum

[56087-11-7]

DÉFINITION

Réseau tridimensionnel constitué de chaînes de dextran *O,O′*-réticulées par des ponts 2-hydroxypropane-1,3-diyle et *O*-substituées par des groupements 2,3-dihydroxypropyle et 2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyle.

CARACTÈRES

Aspect : billes sphériques, blanches ou sensiblement blanches.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau. Le dextranomère gonfle dans l'eau et dans les solutions d'électrolytes.

PRODUCTION

Déterminez le pouvoir d'absorption par une méthode validée appropriée, en utilisant une solution de *chlorure de sodium R* à 9,0 g/L contenant 20 µL/L de *polysorbate 20 R* ou une autre solution appropriée.

Contrôlez la distribution granulométrique selon une méthode validée appropriée : au minimum 80 pour cent du nombre des billes sèches mesurent 100 µm à 300 µm et au maximum 7 pour cent de leur nombre sont de taille inférieure à 100 µm.

IDENTIFICATION

A. Le dextranomère est pratiquement insoluble dans l'*eau R*. Le dextranomère gonfle dans l'*eau R*.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : broyez le dextranomère dans de l'*acétone R*. Evaporez le solvant à température ambiante et utilisez le résidu.

Comparaison : *dextranomère SCR*.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,3 à 7,5.

Introduisez 0,50 g de dextranomère dans 30 mL d'une solution récemment préparée de *chlorure de potassium R* à 74,6 g/L. Laisser reposer pendant 2 min. Déterminez le pH sur l'empois obtenu.

Bore : au maximum 30,0 ppm.

Spectrométrie d'émission atomique à source plasma à couplage inductif (ICP-AES) (*2.2.57*).

Solution à examiner. Introduisez 3,0 g de dextranomère dans une capsule de platine, humectez avec 5 mL de solution de *nitrate de magnésium R* à 32,1 g/L dans un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et d'*eau distillée R*. Evaporez à siccité au bain-marie. Carbonisez à 550 °C pendant 5 h. Reprenez le résidu avec 5 mL d'*acide chlorhydrique 6 M R* et transvasez dans une fiole jaugée de 50 mL. Ajoutez environ 20 mL d'*eau distillée R* et laissez digérer pendant 1 h au bain-marie. Laissez refroidir et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence en utilisant une solution d'*acide borique R* contenant 10 ppm de bore. Procédez comme indiqué pour la solution à examiner.

Longueur d'onde : 249,773 nm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 30 ppm.

1,0 g de dextranomère satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin en utilisant 3 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 10,0 pour cent.

A 1,000 g de dextranomère, ajoutez, goutte à goutte, de l'*eau distillée R* jusqu'au gonflement complet de l'échantillon. Desséchez à l'étuve à 105 °C.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,4 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dextranomère.

Contamination microbienne. Le dextranomère satisfait à une limite du nombre de germes aérobies totaux (TAMC) (*2.6.12*) de 10^2 UFC par gramme, déterminé par dénombrement sur plaque (ensemencement en profondeur).

01/2009:1506

DEXTRAN 1 POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES

Dextranum 1 ad iniectabile

DÉFINITION

Fraction de faible masse moléculaire du dextran, qui consiste en un mélange d'isomaltooligosaccharides.

Masse moléculaire relative moyenne : environ 1000.

PRODUCTION

Le dextran 1 pour préparations injectables est obtenu par hydrolyse et fractionnement de dextrans produits par fermentation du saccharose, au moyen de la souche *Leuconostoc mesenteroides* NRRL B-512 = CIP 78.59 ou de ses sous-souches, par exemple *L. mesenteroides* B-512F = NCTC 10817.

Le dextran 1 pour préparations injectables est préparé dans des conditions permettant de réduire le risque de contamination microbienne.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 3,000 g de substance à examiner dans de l'*eau R*, chauffez au bain-marie et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) est de + 148 à + 164. Séchez un aliquote de la solution d'abord au bain-marie, puis à masse constante sous vide à 70 °C. Calculez la teneur en dextran après correction de la teneur en chlorure de sodium.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : à 1-2 mg de substance à examiner, ajoutez 1 ou quelques gouttes d'*eau R*. Broyez dans un mortier en agate pendant 1-2 min. Ajoutez environ 300 mg de *bromure de potassium R* et mélangez jusqu'à obtention d'une pâte mais ne broyez pas. Séchez sous vide à 40 °C pendant 15 min. Broyez le résidu. S'il n'est pas sec, séchez pendant 15 min supplémentaires. Préparez une pastille de *bromure de potassium R*.

Comparaison : mêmes opérations avec du *dextran 1 SCR*.

Blanc : enregistrez le spectre infrarouge en utilisant comme blanc une pastille de *bromure de potassium R* placée dans le faisceau de référence.

C. Distribution de la masse moléculaire (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 7,5 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, chauffez au bain-marie et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,12, déterminé à 375 nm avec la solution S.

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Ajoutez 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est rose. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est incolore. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est rouge ou orange.

Substances azotées : au maximum 110 ppm de N.

Effectuez le dosage de l'azote après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*), sur 0,200 g de substance à examiner, en chauffant pendant 2 h. Recueillez le distillat dans un mélange de 0,5 mL de *solution de vert de bromocrésol R*, de 0,5 mL de *solution de rouge de méthyle R* et de 20 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,15 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Chlorure de sodium : au maximum 1,5 pour cent.

Dans 100 mL d'*eau R*, dissolvez 3-5 g de substance à examiner, exactement pesés. Ajoutez 0,3 mL de *solution de chromate de potassium R* et titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M* jusqu'à virage du blanc-jaune au brun-rouge.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 5,844 mg de NaCl.

Distribution de la masse moléculaire. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Dissolvez 6,0-6,5 mg de substance à examiner dans 1,0 mL de phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 6,0-6,5 mg de *dextran 1 SCR* dans 1,0 mL de phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'une ampoule d'*isomaltooligosaccharide SCR* dans 1 mL de phase mobile, puis mélangez. Le mélange correspond à environ 45 µg d'isomaltotriose (3 unités de glucose), environ 45 µg d'isomaltononaose (9 unités de glucose) et environ 60 µg de chlorure de sodium pour 100 µL.

Colonne : 2 colonnes couplées en série :

- *dimensions* : l = 0,30 m, Ø = 10 mm,
- *phase stationnaire* : dextran greffé par liaison covalente sur des billes d'agarose poreux hautement réticulé, permettant la séparation des oligosaccharides dont l'intervalle de masse moléculaire est compris entre 180 et 3000,
- *température* : 20-25 °C.

Phase mobile : solution de *chlorure de sodium R* à 2,92 g/L.

Débit : 0,07-0,08 mL/min maintenu constant à ± 1 pour cent.

Détection : réfractomètre différentiel.

Injection : 100 µL.

Identification des pics : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus à l'isomaltotriose, à l'isomaltononaose et au chlorure de sodium.

Déterminez la surface des pics. Ne tenez pas compte d'un pic dû au chlorure de sodium. Calculez la masse moléculaire relative moyenne (M_w) et la portion de la fraction qui comporte respectivement moins de 3 et plus de 9 unités de glucose, du *dextran 1 SCR* et celles de la substance à examiner, à l'aide de l'expression suivante :

$$M_w = \sum w_i \times m_i$$

M_w = masse moléculaire moyenne du dextran,

m_i = masse moléculaire de l'oligosaccharide *i*,

w_i = proportion massique de l'oligosaccharide *i*.

Monographies D-E

Utilisez les valeurs de m_i suivantes pour le calcul :

Oligosaccharide *i*	m_i
glucose	180
isomaltose	342
isomaltotriose	504
isomaltotétraose	666
isomaltopentaose	828
isomaltohexaose	990
isomaltoheptaose	1152
isomaltooctaose	1314
isomaltononaose	1476
isomaltodécaose	1638
isomaltoundécaose	1800
isomaltododécaose	1962
isomaltotridécaose	2124
isomaltotetradécaose	2286
isomaltopentadécaose	2448
isomaltohexadécaose	2610
isomaltoheptadécaose	2772
isomaltooctadécaose	2934
isomaltononadécaose	3096

Conformité du système : les valeurs obtenues pour le *dextran 1 SCR* sont comprises dans l'intervalle de celles indiquées sur l'étiquette.

Limites :

– *masse moléculaire moyenne (M_w)* : 850 à 1150,
– *fraction comptant moins de 3 unités de glucose* : inférieure à 15 pour cent,
– *fraction comptant plus de 9 unités de glucose* : inférieure à 20 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Prélevez 20 mL de solution S et complétez à 30 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec une *solution étalon à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 5 h sur 5,000 g de substance à examiner.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 25 UI/g.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

01/2009:0999

DEXTRAN 40 POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES

Dextranum 40 ad iniectabile

DÉFINITION

Mélange de polyosides, principalement du type α-1,6-glucane.

Masse moléculaire relative moyenne : environ 40 000.

PRODUCTION

Le dextran 40 pour préparations injectables est obtenu par hydrolyse et fractionnement de dextrans produits par fermentation du saccharose, au moyen de la souche *Leuconostoc mesenteroides* NRRL B-512 = CIP 78.59 ou de ses sous-souches, par exemple *L. mesenteroides* B-512F = NCTC 10817.

Le dextran 40 pour préparations injectables est préparé dans des conditions permettant de réduire le risque de contamination microbienne.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 195 à + 201 (substance desséchée).
   Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans de l'*eau R*, en chauffant au bain-marie, et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.
B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : dextran SCR.
C. Distribution de la masse moléculaire (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau distillée R*, en chauffant au bain-marie, et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution reste incolore. Ajoutez 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est rouge. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est incolore. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est rouge ou orange.

Substances azotées : au maximum 110 ppm de N.

Procédez au dosage de l'azote après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*) sur 0,200 g de substance à examiner, en chauffant pendant 2 h. Recueillez le distillat dans un mélange de 0,5 mL de *solution de rouge de méthyle R*, de 0,5 mL de *solution de vert de bromocrésol R* et de 20 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,15 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solvants résiduels. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Etalon interne : propanol R.

Solution à examiner. Dissolvez 5 g de substance à examiner dans 100 mL d'*eau R* et distillez. Recueillez les 45 premiers millilitres de distillat, ajoutez 1 mL d'une solution de *propanol R* à 25 g/L et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Mélangez 0,5 mL d'une solution d'*éthanol anhydre R* à 25 g/L, 0,5 mL d'une solution de *propanol R* à 25 g/L et 0,5 mL d'une solution de *méthanol R* à 2,5 g/L et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *matériau* : acier inoxydable,
– *dimensions* : *l* = 1,8 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire : copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R* (125-150 µm).

Gaz vecteur : azote pour chromatographie R.

Débit : 25 mL/min.

Température :

– *colonne* : 190 °C,
– *chambre à injection* : 240 °C,
– *détecteur* : 210 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : le volume choisi de chaque solution.

Limites :

– *éthanol* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent),
– *méthanol* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05 pour cent),
– *somme des solvants autres que l'éthanol, le méthanol et le propanol* : au maximum la surface du pic dû à l'étalon interne (0,5 pour cent, calculé en propanol).

Distribution de la masse moléculaire (*2.2.39*). La masse moléculaire moyenne (M_w) est de 35 000 à 45 000. La masse moléculaire moyenne de la fraction dextran supérieure (10 pour cent) est au maximum de 110 000 et la masse moléculaire moyenne de la fraction dextran inférieure (10 pour cent) est au minimum de 7000.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 7,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 ± 2 °C pendant 5 h sur 0,200 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 0,50 g de substance à examiner.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 10 UI/g.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

01/2009:1000

DEXTRAN 60 POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES

Dextranum 60 ad iniectabile

DÉFINITION

Mélange de polyosides, principalement du type α-1,6-glucane.

Masse moléculaire relative moyenne : environ 60 000.

PRODUCTION

Le dextran 60 pour préparations injectables est obtenu par hydrolyse et fractionnement de dextrans produits par fermentation du saccharose, au moyen de la souche *Leuconostoc mesenteroides* NRRL B-512 = CIP 78.59 ou de ses sous-souches, par exemple *L. mesenteroides* B-512F = NCTC 10817.

Le dextran 60 pour préparations injectables est préparé dans des conditions permettant de réduire le risque de contamination microbienne.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 195 à + 201 (substance desséchée).

Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans de l'*eau R*, en chauffant au bain-marie, et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *dextran SCR*.

C. Distribution de la masse moléculaire (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau distillée R*, en chauffant au bain-marie, et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution reste incolore. Ajoutez 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est rouge. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est incolore. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est rouge ou orange.

Substances azotées : au maximum 110 ppm de N.

Procédez au dosage de l'azote après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*) sur 0,200 g de substance à examiner, en chauffant pendant 2 h. Recueillez le distillat dans un mélange de 0,5 mL de *solution de rouge de méthyle R*, de 0,5 mL de *solution de vert de bromocrésol R* et de 20 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,15 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solvants résiduels. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Etalon interne : *propanol R*.

Solution à examiner. Dissolvez 5 g de substance à examiner dans 100 mL d'*eau R* et distillez. Recueillez les 45 premiers millilitres de distillat, ajoutez 1 mL d'une solution de *propanol R* à 25 g/L et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Mélangez 0,5 mL d'une solution d'*éthanol anhydre R* à 25 g/L, 0,5 mL d'une solution de *propanol R* à 25 g/L et 0,5 mL d'une solution de *méthanol R* à 2,5 g/L et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *matériau* : acier inoxydable,
– *dimensions* : l = 1,8 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R* (125-150 µm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 25 mL/min.

Température :

– *colonne* : 190 °C,
– *chambre à injection* : 240 °C,
– *détecteur* : 210 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : le volume choisi de chaque solution.

Limites :

– *éthanol* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent),
– *méthanol* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05 pour cent),
– *somme des solvants autres que l'éthanol, le méthanol et le propanol* : au maximum la surface du pic dû à l'étalon interne (0,5 pour cent, calculé en propanol).

Distribution de la masse moléculaire (*2.2.39*). La masse moléculaire moyenne (M_w) est de 54 000 à 66 000. La masse moléculaire moyenne de la fraction dextran supérieure (10 pour cent) est au maximum de 180 000 et la masse moléculaire moyenne de la fraction dextran inférieure (10 pour cent) est au minimum de 14 000.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 7,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 ± 2 °C pendant 5 h sur 0,200 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 0,50 g de substance à examiner.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 16 UI/g.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

01/2009:1001

DEXTRAN 70 POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES

Dextranum 70 ad iniectabile

Monographies D-E

DÉFINITION

Mélange de polyosides, principalement du type α-1,6-glucane.

Masse moléculaire relative moyenne : environ 70 000.

PRODUCTION

Le dextran 70 pour préparations injectables est obtenu par hydrolyse et fractionnement de dextrans produits par fermentation du saccharose, au moyen de la souche *Leuconostoc mesenteroides* NRRL B-512 = CIP 78.59 ou de ses sous-souches, par exemple *L. mesenteroides* B-512F = NCTC 10817.

Le dextran 70 pour préparations injectables est préparé dans des conditions permettant de réduire le risque de contamination microbienne.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 195 à + 201 (substance desséchée).

   Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans de l'*eau R*, en chauffant au bain-marie, et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Comparaison : *dextran SCR*.

C. Distribution de la masse moléculaire (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau distillée R*, en chauffant au bain-marie, et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution reste incolore. Ajoutez 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est rouge. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est incolore. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est rouge ou orange.

Substances azotées : au maximum 110 ppm de N.

Procédez au dosage de l'azote après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*) sur 0,200 g de substance à examiner, en chauffant pendant 2 h. Recueillez le distillat dans un mélange de 0,5 mL de *solution de rouge de méthyle R*, de 0,5 mL de *solution de vert de bromocrésol R* et de 20 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,15 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solvants résiduels. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Etalon interne : *propanol R*.

Solution à examiner. Dissolvez 5 g de substance à examiner dans 100 mL d'*eau R* et distillez. Recueillez les 45 premiers millilitres de distillat, ajoutez 1 mL d'une solution de *propanol R* à 25 g/L et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Mélangez 0,5 mL d'une solution d'*éthanol anhydre R* à 25 g/L, 0,5 mL d'une solution de *propanol R* à 25 g/L et 0,5 mL d'une solution de *méthanol R* à 2,5 g/L et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *matériau* : acier inoxydable,
– *dimensions* : l = 1,8 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R* (125-150 µm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 25 mL/min.

Température :

– *colonne* : 190 °C,
– *chambre à injection* : 240 °C,
– *détecteur* : 210 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : le volume choisi de chaque solution.

Limites :

– *éthanol* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent),
– *méthanol* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05 pour cent),
– *somme des solvants autres que l'éthanol, le méthanol et le propanol* : au maximum la surface du pic dû à l'étalon interne (0,5 pour cent, calculé en propanol).

Distribution de la masse moléculaire (*2.2.39*). La masse moléculaire moyenne (M_w) est de 64 000 à 76 000. La masse moléculaire moyenne de la fraction dextran supérieure (10 pour cent) est au maximum de 185 000 et la masse moléculaire moyenne de la fraction dextran inférieure (10 pour cent) est au minimum de 15 000.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 7,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 ± 2 °C pendant 5 h sur 0,200 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 0,50 g de substance à examiner.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 16 UI/g.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

04/2009:1507

DEXTRINE

Dextrinum

DÉFINITION

Amidon de maïs, de pomme de terre ou de manioc, partiellement hydrolysé, modifié par chauffage, en présence ou non d'acides, d'alcalis ou d'agents de modification du pH.

CARACTÈRES

Aspect : poudre fluide, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau bouillante en formant une solution mucilagineuse, lentement soluble dans l'eau froide, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Chauffez à ébullition une suspension de 1 g de dextrine dans 50 mL d'*eau R* pendant 1 min et refroidissez. A 1 mL de solution, ajoutez 0,05 mL de *solution d'iode R1*. Il apparaît une coloration bleu foncé ou brun-rouge qui disparaît par chauffage.
B. Centrifugez 5 mL de l'empois obtenu dans l'identification A. Utilisez la couche supérieure. Ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, et goutte à goutte, tout en maintenant sous agitation, 0,5 mL de *solution de sulfate de cuivre R*. Portez à ébullition. Il se forme un précipité rouge.
C. La dextrine est très soluble dans l'*eau R* bouillante en formant une solution mucilagineuse.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 2,0 à 8,0.

Dispersez 5,0 g de dextrine dans 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Chlorures : au maximum 0,2 pour cent.

Dissolvez 2,5 g de dextrine dans 50 mL d'*eau R* bouillante, complétez à 100 mL avec de l'*eau R* et filtrez. Prélevez 1 mL du filtrat et complétez à 15 mL, ajoutez 1 mL d'*acide nitrique dilué R*, versez le mélange en 1 seule fois dans 1 mL de *solution de nitrate d'argent R2* et laissez reposer pendant 5 min, à l'abri de la lumière. En observant l'opalescence transversalement sur un fond noir, elle n'est pas plus intense que celle obtenue après traitement d'un mélange de 10 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R* et de 5 mL d'*eau R* préparé de la même manière.

Sucres réducteurs : au maximum 10 pour cent, calculé en glucose $C_6H_{12}O_6$.

A une quantité de dextrine équivalente à 2,0 g (substance desséchée), ajoutez 100 mL d'*eau R*, agitez pendant 30 min, complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R* puis filtrez. A 10,0 mL de *solution cupri-tartrique R* alcaline, ajoutez 20,0 mL du filtrat, mélangez et chauffez sur une plaque chauffante en réglant la température de façon à obtenir une ébullition en 3 min. Maintenez l'ébullition pendant 2 min, puis refroidissez rapidement. Ajoutez 5 mL de solution d'*iodure de potassium R* à 300 g/L et 10 mL d'*acide sulfurique 1 M*, mélangez puis titrez immédiatement par le *thiosulfate de sodium 0,1 M*, en présence de *solution d'amidon R* ajoutée vers la fin du titrage. Répétez la manipulation à partir de la phrase « A 10,0 mL de... » en remplaçant le filtrat par 20,0 mL d'une solution de *glucose R* à 1 g/L préparée avec précision. Effectuez un titrage à blanc pour lequel ($V_B - V_U$) n'est pas supérieur à ($V_B - V_S$). Les valeurs de V_B, V_U et V_S correspondent aux millilitres de *thiosulfate de sodium 0,1 M* consommés respectivement lors du titrage à blanc, du titrage de la dextrine et du titrage du glucose.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de dextrine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 13,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 130-135 °C pendant 90 min sur 1,000 g de dextrine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dextrine.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour la dextrine utilisée comme diluant et liant dans les comprimés et les capsules.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Aptitude à l'écoulement des poudres (*2.9.36*).

La caractéristique suivante peut être pertinente pour la dextrine utilisée comme viscosifiant.

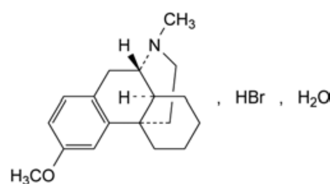
Viscosité apparente (*2.2.10*) : généralement 100 mPa·s à 350 mPa·s (substance desséchée), selon la qualité de la dextrine.

Dans un vase à précipiter, préparez une pâte de dextrine dont la concentration est comprise entre 10 pour cent et 50 pour cent de sorte que les valeurs de viscosité soient comprises entre 100 mPa·s et 350 mPa·s. La masse totale de l'échantillon plus eau doit être égale à 600 g. Utilisez un agitateur en plastique pour obtenir un mélange homogène. Placez le vase à précipiter dans un bain-marie à 100 ± 1 °C. Introduisez la palette d'un agitateur mécanique et fermez le vase à précipiter avec un couvercle. Démarrez aussi vite que possible l'agitation à une vitesse de 250 tr/min et poursuivez pendant exactement 30 min. Transférez immédiatement la pâte dans le vase à précipiter utilisé pour la détermination de la viscosité et maintenez-le dans un bain marie à 40 ± 1 °C. Agitez jusqu'à ce que la température de la pâte atteigne 40 ± 1 °C et déterminez alors la viscosité apparente en utilisant une broche n° 2 et une vitesse de rotation de 100 tr/min.

07/2010:0020

DEXTROMÉTHORPHANE (BROMHYDRATE DE)

Dextromethorphani hydrobromidum



$C_{18}H_{26}BrNO,H_2O$ M_r 370,3

[6700-34-1]

DÉFINITION

Bromhydrate de *ent*-3-méthoxy-17-méthylmorphinane monohydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 125 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).
B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *bromhydrate de dextrométhorphane SCR*.
C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
   Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de bromhydrate de dextrométhorphane dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *bromhydrate de dextrométhorphane SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, chlorure de méthylène R, méthanol R, acétate d'éthyle R, toluène R* (2:10:13:20:55 *V/V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution d'iodobismuthate de potassium R2*.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Le bromhydrate de dextrométhorphane donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de bromhydrate de dextrométhorphane dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Dissolvez en chauffant doucement 0,4 g de bromhydrate de dextrométhorphane dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, refroidissez et complétez à 20 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 28 à + 30 (substance anhydre).

Dissolvez 0,200 g de bromhydrate de dextrométhorphane dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 10,0 mL avec le même acide.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de bromhydrate de dextrométhorphane dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'*impureté A de dextrométhorphane SCR* dans 2 mL de solution à examiner et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 3,11 g de *docusate sodique R* dans un mélange de 400 mL d'*eau R* et de 600 mL d'*acétonitrile R*. Ajoutez 0,56 g de *nitrate d'ammonium R*. Ajustez le pH apparent à 2,0 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du dextrométhorphane.

Rétention relative par rapport au dextrométhorphane (temps de rétention = environ 22 min) : impureté B = environ 0,4 ; impureté C = environ 0,8 ; impureté D = environ 0,9 ; impureté A = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus au dextrométhorphane et à l'impureté A.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 0,2,
– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) et au plus 1 seul de ces pics présente une surface supérieure à 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** : au maximum 10 ppm.

Dissolvez en chauffant 0,5 g de bromhydrate de dextrométhorphane dans 20 mL d'*eau R*. Laissez refroidir, ajoutez 2 mL d'*acide acétique dilué R* et 1 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 10 g/L et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions, en utilisant 20 mL d'une solution de *diméthylaniline R* à 0,25 mg/L.

Eau (*2.5.12*) : 4,0 pour cent à 5,5 pour cent, déterminé sur 0,200 g de bromhydrate de dextrométhorphane.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bromhydrate de dextrométhorphane.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de bromhydrate de dextrométhorphane dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

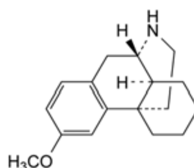
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 35,23 mg de $C_{18}H_{26}BrNO$.

CONSERVATION

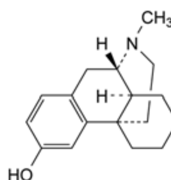
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

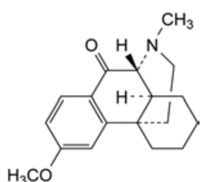
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D*.



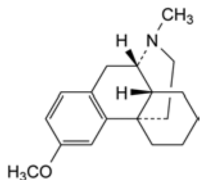
A. *ent*-3-méthoxymorphinane,



B. *ent*-17-méthylmorphinan-3-ol,



C. *ent*-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-10-one,

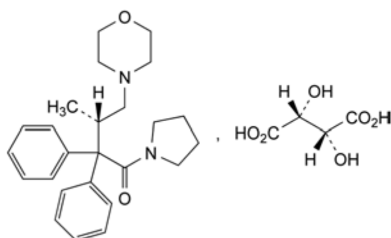


D. *ent*-(14*S*)-3-méthoxy-17-méthylmorphinane.

01/2008:0021
corrigé 6.0

DEXTROMORAMIDE (TARTRATE DE)

Dextromoramidi tartras



$C_{29}H_{38}N_2O_8$ M_r 542,6
[2922-44-3]

DÉFINITION

Le tartrate de dextromoramide contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de (2*R*,3*R*)-hydrogéno-2,3-dihydroxybutanedioate de 1-[(3*S*)-3-méthyl-4-(morpholin-4-yl)-2,2-diphénylbutanoyl]pyrrolidine, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre amorphe ou cristalline blanche ou sensiblement blanche, soluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool.

Le tartrate de dextromoramide fond vers 190 °C avec légère décomposition.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 75 mg de tartrate de dextromoramide dans l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente 3 maximums d'absorption à 254 nm, 259 nm et 264 nm. Les absorbances spécifiques à ces maximums sont respectivement de 6,9, de 7,7 et de 6,5 environ.

B. Dissolvez 50 mg environ de tartrate de dextromoramide dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. A 2 mL de la solution, ajoutez 3 mL de *solution ammoniacale de nitrate d'argent R* et chauffez au bain-marie. Il se forme un précipité gris ou noir.

C. Le tartrate de dextromoramide donne la réaction (b) des tartrates (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*). Dissolvez 0,2 g de tartrate de dextromoramide dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Le pH de la solution est de 3,0 à 4,0.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 0,50 g de tartrate de dextromoramide dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 10,0 mL avec le même acide. Le pouvoir rotatoire spécifique est de + 21 à + 23.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,2 g de tartrate de dextromoramide dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Déposez séparément sur la plaque 10 μL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec du *méthanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez la *solution diluée d'iodobismuthate de potassium R*. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1,0 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de tartrate de dextromoramide, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de tartrate de dextromoramide, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

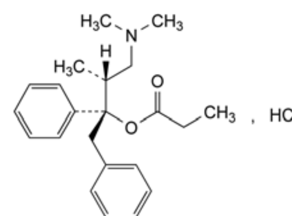
Dissolvez 0,250 g de tartrate de dextromoramide dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,05 M* en présence de 0,15 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

1 mL d'*acide perchlorique 0,05 M* correspond à 27,13 mg de $C_{29}H_{38}N_2O_8$.

01/2010:0713
corrigé 7.0

DEXTROPROPOXYPHÈNE (CHLORHYDRATE DE)

Dextropropoxypheni hydrochloridum



$C_{22}H_{30}ClNO_2$ M_r 375,9
[1639-60-7]

DÉFINITION

Chlorhydrate de propanoate de (1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-(diméthylamino)-2-méthyl-1-phénylpropyle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 165 °C.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de dextropropoxyphène SCR*.

Monographies D-E

C. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,5 g de chlorhydrate de dextropropoxyphène dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 30 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 25 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. A 10 mL de cette solution, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 52 à + 57.

Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate de dextropropoxyphène dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R, méthanol R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate de dextropropoxyphène dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de *dextropropoxyphène pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C et D) dans 1,0 mL du mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de *toluène R* et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m ; Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 2,5 g de *phosphate d'ammonium R* dans de l'*eau R*, ajustez à pH 5,6 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	85	15
2 - 7	85 → 75	15 → 25
7 - 24	75 → 50	25 → 50
24 - 32	50 → 40	50 → 60

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 10 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *dextropropoxyphène pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C et D. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû au toluène.

Rétention relative par rapport au dextropropoxyphène (temps de rétention = environ 18 min) : impureté A = environ 0,8 ; impureté B = environ 0,9 ; impureté D = environ 1,1 ; impureté C = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au dextropropoxyphène.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés C, D* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte d'un éventuel pic dû au toluène (rétention relative = environ 1,24).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,000 g de chlorhydrate de dextropropoxyphène par dessiccation à l'étuve à 105 °C pendant 4 h.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de dextropropoxyphène.

DOSAGE

Dissolvez 0,270 g de chlorhydrate de dextropropoxyphène dans 60 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 37,59 mg de $C_{22}H_{30}ClNO_2$.

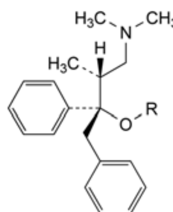
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

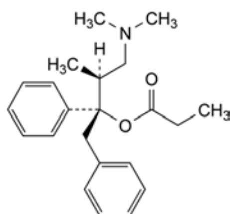
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *F.*



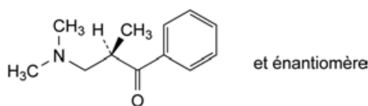
A. R = H : (2*S*,3*R*)-4-(diméthylamino)-1,2-diphényl-3-méthylbutan-2-ol (oxyphène),

B. R = CO-CH_3 : acétate de (1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-(diméthylamino)-2-méthyl-1-phénylpropyle (acétoxyphène),

C. R = CO-CH_2-CH_2-CH_3 : butanoate de (1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-(diméthylamino)-2-méthyl-1-phénylpropyle (butyroxyphène),



D. propanoate de (1*S*,2*S*)-1-benzyl-3-(diméthylamino)-2-méthyl-1-phénylpropyle (isopropoxyphène),

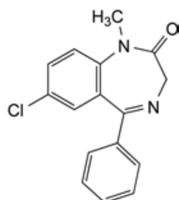


F. (2*RS*)-3-(diméthylamino)-2-méthyl-1-phénylpropan-1-one.

01/2008:0022

DIAZÉPAM

Diazepamum



$C_{16}H_{13}ClN_2O$ M_r 284,7
[439-14-5]

DÉFINITION

7-Chloro-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *diazépam SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions à l'abri d'une lumière vive.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de diazépam dans 0,5 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de la solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *diazépam pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B et E) dans 1,0 mL de la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques,
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 22 volumes d'*acétonitrile R*, 34 volumes de *méthanol R* et 44 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 3,4 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : environ 4 fois le temps de rétention du diazépam.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *diazépam pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et E.

Rétention relative par rapport au diazépam (temps de rétention = environ 9 min) : impureté E = environ 0,7 ; impureté A = environ 0,8 ; impureté B = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus aux impuretés E et A et au minimum 6,0 entre les pics dus à l'impureté A et au diazépam.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 1,3 ; impureté E = 1,3,
– *impuretés A, B, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

2,0 g de diazépam satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 4 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 4 h sur 1,000 g de diazépam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de diazépam.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de diazépam dans 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 28,47 mg de $C_{16}H_{13}ClN_2O$.

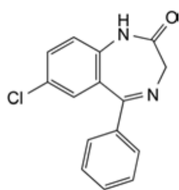
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

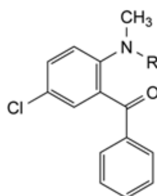
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, E.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C, D, F.*

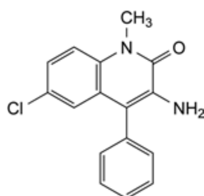


A. 7-chloro-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one (nordazépam),

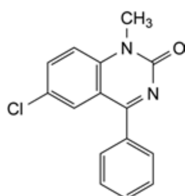


B. R = CO-CH_2-Cl : 2-chloro-*N*-(4-chloro-2-benzoylphényl)-*N*-méthylacétamide,

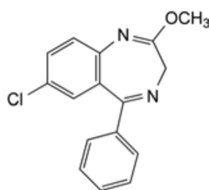
D. R = H : [5-chloro-2-(méthylamino)phényl]phénylméthanone,



C. 3-amino-6-chloro-1-méthyl-4-phénylquinoléin-2(1*H*)-one,



E. 6-chloro-1-méthyl-4-phénylquinazolin-2(1*H*)-one,

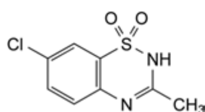


F. 7-chloro-2-méthoxy-5-phényl-3*H*-1,4-benzodiazépine.

01/2008:0550
corrigé 6.0

DIAZOXIDE

Diazoxidum



$C_8H_7ClN_2O_2S$ M_r 230,7

[364-98-7]

DÉFINITION

Le diazoxide contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 1,1-dioxyde de 7-chloro-3-méthyl-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre fine ou cristalline, blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylformamide, peu soluble dans l'alcool. Le diazoxide est très soluble dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 50,0 mg de diazoxide dans 5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 280 nm et un épaulement à 304 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 570 à 610.

B. Examinez le diazoxide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *diazoxide SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles à base de *bromure de potassium R*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

D. Dissolvez 20 mg environ de diazoxide dans un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,1 g de *poudre de zinc R*. Chauffez à ébullition pendant 5 min, refroidissez et filtrez. Au filtrat, ajoutez 2 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 1 g/L et mélangez. Laissez reposer pendant 1 min et ajoutez 1 mL d'une solution de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 5 g/L. Il se développe une coloration rouge ou rouge-violet.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0.4 g de diazoxide dans 2 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Agitez pendant 2 min 0,5 g de diazoxide pulvérisé dans 30 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* et 0,15 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est jaune et le virage au rouge de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,1 g de diazoxide dans un mélange de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et de 1 mL de *méthanol R* et complétez à 5 mL avec du *méthanol R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 5 mL avec un mélange de 1 volume d'*hydroxyde de sodium 1 M* et de 9 volumes de *méthanol R*.

Solution témoin (a). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100 mL avec un mélange de 1 volume d'*hydroxyde de sodium 1 M* et de 9 volumes de *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *diazoxide SCR* dans un mélange de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et de 1 mL de *méthanol R* et complétez à 5 mL avec du *méthanol R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 7 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, de 25 volumes de *méthanol R* et de 68 volumes de *chloroforme R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de diazoxide, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de diazoxide, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

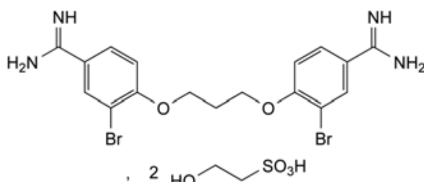
Dissolvez en chauffant légèrement 0,200 g de diazoxide dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 2 volumes de *diméthylformamide R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un essai à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 23,07 mg de $C_8H_7ClN_2O_2S$.

01/2008:2300
corrigé 6.0

DIBROMPROPAMIDINE (DIISÉTIONATE DE)

Dibrompropamidini diisetionas



$C_{21}H_{30}Br_2N_4O_{10}S_2$ M_r 722
[614-87-9]

DÉFINITION

Bis(2-hydroxyéthanesulfonate) de 3,3′-dibromo-4,4′-(propane-1, 3-diylbisoxy)dibenzimidamide

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

PRODUCTION

La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation de 2-hydroxyéthanesulfonates d'alkyles. La formation de tels composés est particulièrement probable lorsque le milieu de réaction contient des alcools inférieurs. Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que les 2-hydroxyéthanesulfonates d'alkyles ne sont pas détectables dans le produit final.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble ou soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *diisétionate de dibrompropamidine SCR*.

B. Mélangez 0,1 g de substance à examiner et 0,5 g de *carbonate de sodium anhydre R*, calcinez puis reprenez le résidu avec 20 mL d'*eau R*. Filtrez et neutralisez le filtrat au *papier tournesol bleu R* avec de l'*acide nitrique R*. Le filtrat donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 6,0.

Dissolvez 0,50 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acide formique anhydre R*, *méthanol R*, *acétate d'éthyle R* (0,01:8:12 *V/V/V*).

Solution à examiner. A 8 mL de *méthanol R*, ajoutez 20,0 mg de substance à examiner et dissolvez à l'aide d'un bain à ultrasons. Ajoutez 11 mL d'*acétate d'éthyle R*, puis 10 µL d'*acide formique anhydre R* et mélangez. Complétez à 20,0 mL avec de l'*acétate d'éthyle R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). A l'aide d'un bain à ultrasons, dissolvez 10 mg de *dibrompropamidine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A et B) dans 4 mL de *méthanol R*. Ajoutez 5 mL d'*acétate d'éthyle R*, puis 5 µL d'*acide formique anhydre R* et mélangez. Complétez à 10,0 mL avec de l'*acétate d'éthyle R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice échangeur de cations forts pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 4 volumes d'une solution de *formiate d'ammonium R* à 25 g/L dans du *méthanol R* et 6 volumes d'*acétate d'éthyle R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 40 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la dibrompropamidine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *dibrompropamidine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Rétention relative par rapport à la dibrompropamidine (temps de rétention = environ 20 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la dibrompropamidine.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *impureté B* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

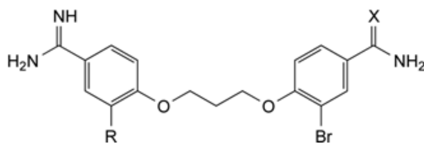
DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de substance à examiner dans 50 mL de *diméthylformamide R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* sous un courant d'*azote R*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 36,12 mg de $C_{21}H_{30}Br_2N_4O_{10}S_2$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



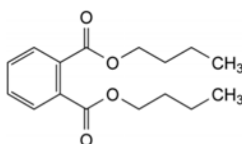
A. R = Br, X = O : 3-bromo-4-[3-(2-bromo-4-carbamimidoylphénoxy)propoxy]benzamide,

B. R = H, X = NH : 3-bromo-4-[3-(4-carbamimidoylphénoxy)propoxy]benzimidamide.

01/2008:0762

DIBUTYLE (PHTALATE DE)

Dibutylis phthalas



$C_{16}H_{22}O_4$ M_r 278,3

[84-74-2]

DÉFINITION

Benzène-1,2-dicarboxylate de dibutyle.

Teneur : 99,0 pour cent *m/m* à 101,0 pour cent *m/m*.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, huileux, incolore ou très légèrement jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, D, E.

A. Densité (*2.2.5*) : 1,043 à 1,048.

B. Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,490 à 1,495.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *phtalate de dibutyle SCR*.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de phtalate de dibutyle dans de l'*éther R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg de *phtalate de dibutyle SCR* dans de l'*éther R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *heptane R, éther R* (30:70 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

E. A environ 0,1 mL de phtalate de dibutyle, ajoutez 0,25 mL d'*acide sulfurique R* et 50 mg de *résorcinol R*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min. Laissez refroidir. Ajoutez 10 mL d'*eau R* et 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. La solution vire au jaune ou au jaune-brun et présente une fluorescence verte.

ESSAI

Aspect de la substance. Le phtalate de dibutyle est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. Dissolvez 20,0 g de phtalate de dibutyle dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* préalablement neutralisé en présence de *solution de phénolphtaléine R1*. Ajoutez 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,50 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 60 mg de *bibenzyle R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,0 g de phtalate de dibutyle dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 1,0 g de phtalate de dibutyle dans du *chlorure de méthylène R*, ajoutez 2,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 20,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin. Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a), ajoutez 10,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Colonne :

– *matériau* : verre,
– *dimensions* : *l* = 1,5 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R* (150-180 µm) imprégnée de 3 pour cent *m/m* de *polyméthylphénylsiloxane R*.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Température :

– *colonne* : 190 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 225 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du phtalate de dibutyle.

Ordre d'élution : bibenzyle, phtalate de dibutyle.

Temps de rétention : phtalate de dibutyle = environ 12 min.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 12 entre les pics dus au bibenzyle et au phtalate de dibutyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,
– le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) ne présente pas de pic dont le temps de rétention est le même que celui du pic dû à l'étalon interne.

Limite :

– *total* : calculez le rapport *R* entre la surface du pic dû au phtalate de dibutyle et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin ; s'il apparaît d'autres pics que le pic principal et le pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la

solution à examiner (b), calculez le rapport entre la somme de la surface de ces pics et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à *R* (1,0 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 10,00 g de phtalate de dibutyle.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de phtalate de dibutyle.

DOSAGE

Dans une fiole de verre borosilicaté de 250 mL, introduisez 0,750 g de phthalate de dibutyle. Ajoutez 25,0 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* et quelques billes de verre. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 1 h. Titrez immédiatement par l'*acide chlorhydrique 0,5 M* en présence de 1 mL de *solution de phénolphtaléine R1* jusqu'à virage du rouge à l'incolore. Effectuez un titrage à blanc. Calculez le volume d'hydroxyde de potassium utilisé pour la saponification.

1 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* correspond à 69,59 mg de $C_{16}H_{22}O_4$.

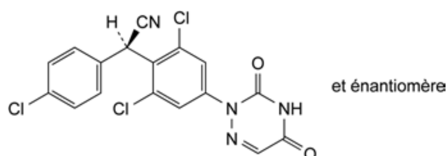
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:1718
corrigé 7.0

DICLAZURIL POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Diclazurilum ad usum veterinarium



$C_{17}H_9Cl_3N_4O_2$ M_r 407,6
[101831-37-2]

DÉFINITION

(*RS*)-(4-Chlorophényl)[2,6-dichloro-4-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-2(3*H*)-yl)phényl]acétonitrile.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou jaune clair.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le diméthylformamide, pratiquement insoluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du diclazuril de la Ph. Eur.*

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de substance à examiner dans du *diméthylformamide R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *diclazuril pour conformité du système SCR* dans du *diméthylformamide R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *diméthylformamide R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *diméthylformamide R*.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm),
- *température* : 35 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : mélangez 10 volumes d'une solution de *formiate d'ammonium R* à 6,3 g/L ajustée à pH 4,0 à l'aide d'*acide formique anhydre R,* 15 volumes d'*acétonitrile R* et 75 volumes d'*eau R,*
- *phase mobile B* : mélangez 10 volumes d'une solution de *formiate d'ammonium R* à 6,3 g/L ajustée à pH 4,0 à l'aide d'*acide formique anhydre R,* 85 volumes d'*acétonitrile R* et 5 volumes d'*eau R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	100 → 0	0 → 100
20 - 25	0	100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 5 µL.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au diclazuril.

Limites :

- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté D = 1,9 ; impureté H = 1,4,
- *impureté D* : au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
- *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
- *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de substance à examiner dans 75 mL de *diméthylformamide R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* ajouté jusqu'au second point d'inflexion. Effectuez un titrage à blanc.

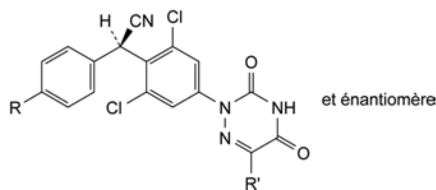
1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 20,38 mg de $C_{17}H_9Cl_3N_4O_2$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I.

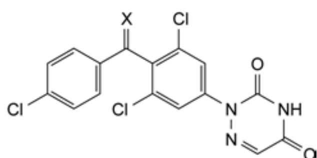


A. R = Cl, R′ = CO_2H : acide 2-[3,5-dichloro-4-[(*RS*)-(4-chlorophényl)cyanométhyl]phényl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,4-triazine-6-carboxylique,

B. R = OH, R′ = H : (*RS*)-[2,6-dichloro-4-(3,5-dioxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-2(3*H*)-yl)phényl](4-hydroxyphényl)acétonitrile,

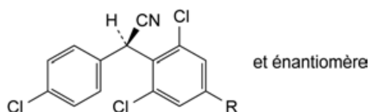
C. R = Cl, R′ = $CONH_2$: 2-[3,5-dichloro-4-[(*RS*)-(4-chlorophényl)cyanométhyl]phényl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,4-triazine-6-carboxamide,

G. R = Cl, R′ = CO-O-$[CH_2]_3$-CH_3 : 2-[3,5-dichloro-4-[(*RS*)-(4-chlorophényl)cyanométhyl]phényl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,4-triazine-6-carboxylate de butyle,



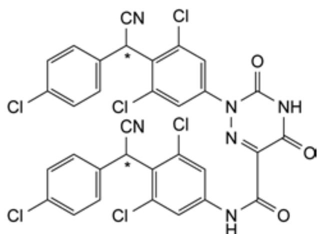
D. X = O : 2-[3,5-dichloro-4-(4-chlorobenzoyl)phényl]-1,2,4-triazine-3,5(2*H*,4*H*)-dione,

F. X = H_2 : 2-[3,5-dichloro-4-(4-chlorobenzyl)phényl]-1,2,4-triazine-3,5(2*H*,4*H*)-dione,



E. R = NH_2 : (*RS*)-(4-amino-2,6-dichlorophényl)(4-chlorophényl)acétonitrile,

H. R = H : (*RS*)-(4-chlorophényl)(2,6-dichlorophényl)acétonitrile,

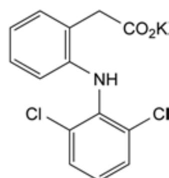


I. *N*,2-bis[3,5-dichloro-4-[(4-chlorophényl)cyanométhyl]phényl]-3,5-dioxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,2,4-triazine-6-carboxamide.

01/2008:1508

DICLOFÉNAC POTASSIQUE

Diclofenacum kalicum



$C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$ M_r 334,2

[15307-81-0]

DÉFINITION

[2-[(2,6-Dichlorophényl)amino]phényl]acétate de potassium.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *diclofénac potassique SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de diclofénac potassique dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *diclofénac potassique SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*indométacine R* dans la solution témoin (a) et complétez à 2 mL avec la même solution.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, acétate d'éthyle R* (10:10:80 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez environ 10 mg de diclofénac potassique dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. A 1 mL de cette solution, ajoutez 0,2 mL d'un mélange à volumes égaux d'une solution de *ferricyanure de potassium R* à 6 g/L et d'une solution de *chlorure ferrique R* à 9 g/L, préparé extemporanément. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 5 min. Ajoutez 3 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 g/L. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min. Il se développe une coloration bleue et il se forme un précipité.

D. Mettez en suspension 0,5 g de diclofénac potassique dans 10 mL d'*eau R*. Agitez et ajoutez de l'*eau R* jusqu'à dissolution. Ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique R1*, agitez pendant 1 h et filtrez sous vide. Neutralisez avec de la *solution d'hydroxyde de sodium R*. La solution donne la réaction (b) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 440 nm est au maximum de 0,05.

Dissolvez 1,25 g de diclofénac potassique dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de diclofénac potassique dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec du *méthanol R.* Dans 1,0 mL de cette solution, dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté A de diclofénac SCR.*

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 34 volumes d'une solution contenant 0,5 g/L d'*acide phosphorique R* et 0,8 g/L de *phosphate monosodique R,* ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R,* et 66 volumes de *méthanol R.*

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du diclofénac.

Temps de rétention : impureté A = environ 12 min ; diclofénac = environ 25 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *résolution* : au minimum 6,5 entre les pics dus à l'impureté A et au diclofénac.

Limites :
- *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
- *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de diclofénac potassique satisfont à l'essai C. Utilisez un creuset de quartz. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de diclofénac potassique.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de diclofénac potassique dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R.* Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

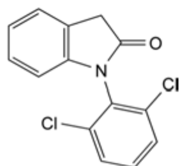
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 33,42 mg de $C_{14}H_{10}Cl_2KNO_2$.

CONSERVATION

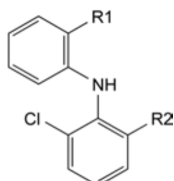
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



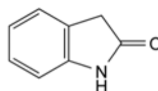
A. 1-(2,6-dichlorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one,



B. R1 = CHO, R2 = Cl : 2-[(2,6-dichlorophényl)amino]-benzaldéhyde,

C. R1 = CH_2OH, R2 = Cl : [2-[(2,6-dichlorophényl)amino]-phényl]méthanol,

D. R1 = CH_2-CO_2H, R2 = Br : acide 2-[2-[(2-bromo-6-chlorophényl)amino]phényl]acétique,

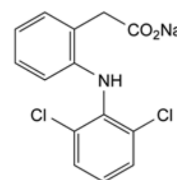


E. 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

01/2008:1002

DICLOFÉNAC SODIQUE

Diclofenacum natricum



$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ M_r 318,1

[15307-79-6]

DÉFINITION

[2-[(2,6-Dichlorophényl)amino]phényl]acétate de sodium.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans l'acétone.

F : environ 280 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *diclofénac sodique SCR.*

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de diclofénac sodique dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *diclofénac sodique SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*indométacine R* dans la solution témoin (a) et complétez à 2 mL avec la même solution.

Plaque : *plaque au gel de silice* GF_{254} *pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, acétate d'éthyle R* (10:10:80 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Monographies D-E

C. Dissolvez environ 10 mg de diclofénac sodique dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. A 1 mL de cette solution, ajoutez 0,2 mL d'un mélange à volumes égaux d'une solution de *ferricyanure de potassium R* à 6 g/L et d'une solution de *chlorure ferrique R* à 9 g/L, préparé extemporanément. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 5 min. Ajoutez 3 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 g/L. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min. Il se développe une coloration bleue et il se forme un précipité.

D. Dissolvez 60 mg de diclofénac sodique dans 0,5 mL de *méthanol R* et ajoutez 0,5 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (b) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 440 nm est au maximum de 0,05.

Dissolvez 1,25 g de diclofénac sodique dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de diclofénac sodique dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec du *méthanol R*. Dans 1,0 mL de cette solution, dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté A de diclofénac SCR*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 34 volumes d'une solution contenant 0,5 g/L d'*acide phosphorique R* et 0,8 g/L de *phosphate monosodique R*, ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*, et 66 volumes de *méthanol R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du diclofénac.

Temps de rétention : impureté A = environ 12 min ; diclofénac = environ 25 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 6,5 entre les pics dus à l'impureté A et au diclofénac.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de diclofénac sodique satisfont à l'essai C. Utilisez un creuset de quartz. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de diclofénac sodique.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de diclofénac sodique dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

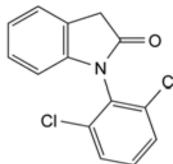
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 31,81 mg de $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$.

CONSERVATION

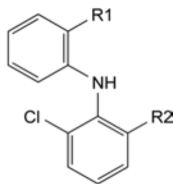
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



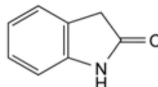
A. 1-(2,6-dichlorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one,



B. R1 = CHO, R2 = Cl : 2-[(2,6-dichlorophényl)amino]-benzaldéhyde,

C. R1 = CH_2OH, R2 = Cl : [2-[(2,6-dichlorophényl)amino]-phényl]méthanol,

D. R1 = CH_2-CO_2H, R2 = Br : acide 2-[2-[(2-bromo-6-chlorophényl)amino]phényl]acétique,

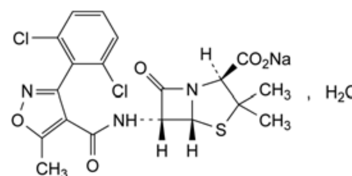


E. 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

01/2008:0663
corrigé 6.0

DICLOXACILLINE SODIQUE

Dicloxacillinum natricum



$C_{19}H_{16}Cl_2N_3NaO_5S,H_2O$ M_r 510,3
[13412-64-1]

DÉFINITION

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(2,6-Dichlorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de sodium monohydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *dicloxacilline sodique SCR.*

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de dicloxacilline sodique dans 5 mL d'*eau R.*

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *dicloxacilline sodique SCR* dans 5 mL d'*eau R.*

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *cloxacilline sodique SCR,* 25 mg de *dicloxacilline sodique SCR* et 25 mg de *flucloxacilline sodique SCR* dans 5 mL d'*eau R.*

Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R.*

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*acétone R* et 70 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 154 g/L ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R.*

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 3 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 150 mm et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez environ 2 mg de dicloxacilline sodique, puis humectez avec 0,05 mL d'*eau R.* Ajoutez 2 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R.* Mélangez le contenu du tube en tournant ; la solution est jaune-vert pâle. Immergez le tube dans un bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration jaune.

D. La dicloxacilline sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de dicloxacilline sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 430 nm est au maximum de 0,04.

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 128 à + 143 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de dicloxacilline sodique dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de dicloxacilline sodique dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de la solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *dicloxacilline sodique SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *flucloxacilline sodique SCR* et 5 mg de *dicloxacilline sodique SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 25 volumes d'*acétonitrile R* et 75 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 2,7 g/L ajustée à pH 5,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R.*

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de la dicloxacilline.

Temps de rétention : dicloxacilline = environ 10 min.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics à la flucloxacilline (1er pic) et à la dicloxacilline (2e pic).

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),

– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Méthode B*) : au maximum 20 ppm.

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,8 pour cent *m/m*.

Eau (*2.5.12*) : 3,0 pour cent à 4,5 pour cent, déterminé sur 0,300 g de dicloxacilline sodique.

Pyrogènes (*2.6.8*). La dicloxacilline sodique destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes satisfait à l'essai des pyrogènes. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 1 mL d'une solution contenant 20 mg de dicloxacilline sodique par millilitre d'*eau pour préparations injectables R.*

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

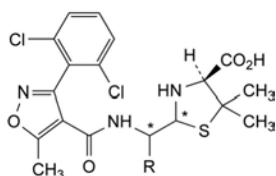
Conformité du système : solution témoin (a) :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

CONSERVATION

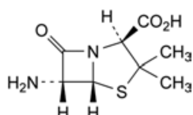
En récipient étanche, à une température ne dépassant pas 25 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

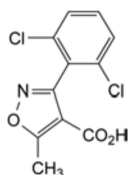


A. R = CO_2H : acide (4*S*)-2-[carboxy[[[3-(2,6-dichlorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques de dicloxacilline),

B. R = H : acide (2*RS*,4*S*)-2-[[[[3-(2,6-dichlorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénilloïques de dicloxacilline),



C. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),

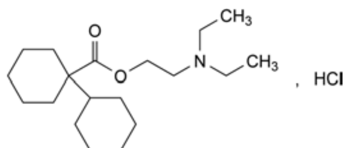


D. acide 3-(2,6-dichlorophényl)-5-méthylisoxazole-4-carboxylique.

01/2008:1197
corrigé 6.0

DICYCLOVÉRINE (CHLORHYDRATE DE)

Dicycloverini hydrochloridum



$C_{19}H_{36}ClNO_2$ M_r 346,0

DÉFINITION

Le chlorhydrate de dicyclovérine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorhydrate de bicyclohexyle-1-carboxylate de 2-(diéthylamino)éthyle, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène. Le chlorhydrate de dicyclovérine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez le chlorhydrate de dicyclovérine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate de dicyclovérine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles à base de *chlorure de potassium R*. Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*acétone R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

C. A 3 mL d'une solution de *laurilsulfate de sodium R* à 1,0 g/L, ajoutez 5 mL de *chlorure de méthylène R* et 0,05 mL d'une solution de *bleu de méthylène R* à 2,5 g/L. Mélangez doucement et laissez séparer. La couche inférieure est colorée en bleu. Ajoutez 2 mL d'une solution de chlorhydrate de dicyclovérine à 20 g/L, mélangez doucement et laissez séparer. La couche supérieure est colorée en bleu et la couche inférieure est incolore.

D. Le chlorhydrate de dicyclovérine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*). Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de dicyclovérine dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Le pH de la solution est de 5,0 à 5,5.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,25 g de chlorhydrate de dicyclovérine dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de dicyclovérine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *tropicamide SCR* dans de la solution témoin (b) et complétez à 5 mL avec la même solution.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, de 10 volumes d'*acétate d'éthyle R*, de 10 volumes d'*eau R* et de 75 volumes de *propanol R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Pulvérisez de la *solution diluée d'iodobismuthate de potassium R*. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de dicyclovérine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

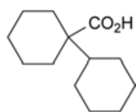
Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de dicyclovérine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de dicyclovérine dans un mélange de 50 mL d'*alcool R* et de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 34,60 mg de $C_{19}H_{36}ClNO_2$.

IMPURETÉS

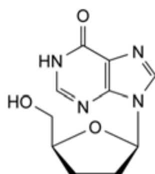


A. acide bicyclohexyle-1-carboxylique.

01/2008:2200
corrigé 7.0

DIDANOSINE

Didanosinum



$C_{10}H_{12}N_4O_3$ M_r 236,2
[69655-05-6]

DÉFINITION

9-(2,3-Didésoxy-β-D-*glycéro*-pentofuranosyl)-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one (2′,3′-didésoxyinosine).

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylsulfoxyde, peu soluble dans le méthanol et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *didanosine SCR*.

B. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 24,2 à – 28,2 (substance anhydre).

Dissolvez 0,100 g de didanosine dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez des solutions récemment préparées.*

Mélange de solvants. Mélangez 8 volumes de phase mobile B et 92 volumes de phase mobile A.

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de didanosine dans 50,0 mL du mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de didanosine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *didanosine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A à F) dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg d'*impureté G de didanosine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 8 volumes de *méthanol R* et 92 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 3,86 g/L ajustée à pH 8,0 avec de l'*ammoniaque concentrée R,*
– *phase mobile B* : mélangez 30 volumes de *méthanol R* et 70 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 3,86 g/L ajustée à pH 8,0 avec de l'*ammoniaque concentrée R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 18	100	0
18 - 25	100 → 0	0 → 100
25 - 45	0	100
45 - 50	0 → 100	100 → 0
50 - 60	100	0

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *didanosine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A à F et utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier le pic dû à l'impureté G.

Rétention relative par rapport à la didanosine (temps de rétention = environ 13-15 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,4 ; impureté C = environ 0,44 ; impureté D = environ 0,48 ; impureté E = environ 0,5 ; impureté F = environ 0,8 ; impureté G = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté C et à l'impureté D.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés B, C, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de didanosine satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de didanosine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de didanosine.

DOSAGE

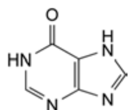
Dissolvez 0,200 g de didanosine dans 50 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 23,62 mg de $C_{10}H_{12}N_4O_3$.

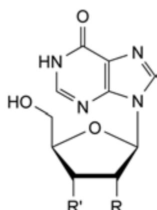
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *H, I.*



A. 1,7-dihydro-6*H*-purin-6-one (hypoxanthine),

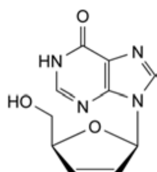


B. R = R′ = OH : 9-β-D-ribofuranosyl-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one (inosine),

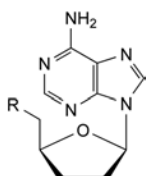
C. R = H, R′ = OH : 9-(2-désoxy-β-D-*érythro*-pentofuranosyl)-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one (2′-désoxyinosine),

D. R = OH, R′ = H : 9-(3-désoxy-β-D-*érythro*-pentofuranosyl)-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one (3′-désoxyinosine),

E. R + R′ = O : 9-(2,3-anhydro-β-D-ribofuranosyl)-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one (2′,3′-anhydroinosine),

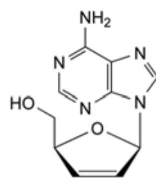


F. 9-(2,3-didésoxy-β-D-*glycéro*-pent-2-enofuranosyl)-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one (2′,3′-didésoxy-2′,3′-didéhydroinosine),



G. R = OH : 9-(2,3-didésoxy-β-D-*glycéro*-pentofuranosyl)-9*H*-purin-6-amine (2′,3′-didésoxyadénosine),

H. R = H : 9-(2,3,5-tridésoxy-β-D-*glycéro*-pentofuranosyl)-9*H*-purin-6-amine (2′,3′,5′-tridésoxyadénosine),

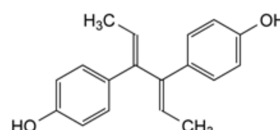


I. 9-(2,3-didésoxy-β-D-*glycéro*-pent-2-énofuranosyl)-9*H*-purin-6-amine (2′,3′-didésoxy-2′,3′-didéhydroadénosine).

01/2008:0483
corrigé 6.0

DIÈNESTROL

Dienestrolum



$C_{18}H_{18}O_2$ M_r 266,3
[84-17-3]

DÉFINITION

Le diènestrol contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,5 pour cent de (*E,E*)-4,4′-(1,2-diéthylidène-éthylène)diphénol, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans l'alcool. Le diènestrol se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez le diènestrol par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *diènestrol SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 1 mg environ de diènestrol dans 5 mL d'*acide acétique glacial R* et ajoutez 1 mL d'une solution de *brome R* à 1 pour cent *V/V* dans l'*acide acétique glacial R*. Chauffez au bain-marie pendant 2 min. Dans un tube à essai séché, introduisez 0,5 mL de cette solution. Ajoutez 0,5 mL d'*éthanol R*, mélangez et ajoutez 10 mL d'*eau R*. Il se développe une coloration violet rougeâtre. Ajoutez 5 mL de *chloroforme R*, agitez fortement et laissez reposer jusqu'à séparation des couches. Il se développe une coloration rouge dans la couche chloroformique alors que la couche aqueuse est pratiquement incolore.

D. Dissolvez 0,5 mg environ de diènestrol dans 0,2 mL d'*acide acétique glacial R* et ajoutez 1 mL d'*acide phosphorique R*. Chauffez au bain-marie pendant 3 min. Il se développe une coloration rouge violacé.

ESSAI

Intervalle de fusion. Déterminé par la méthode au tube capillaire (*2.2.14*), le point de fusion est de 227 °C à 234 °C et l'intervalle de température entre la formation d'un ménisque net dans la masse fondue et la disparition de la dernière particule de substance ne dépasse pas 3 °C.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,2 g de diènestrol dans 2 mL d'*alcool R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20 mL avec de l'*alcool R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *diènestrol SCR* dans de l'*alcool R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec de l'*alcool R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *diéthylstilbestrol SCR* dans 2 mL d'*alcool R*. A 1 mL de cette solution, ajoutez 1 mL de solution témoin (a).

Déposez séparément sur la plaque 1 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes de *diéthylamine R* et de 90 volumes de *toluène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*, puis chauffez à 120 °C pendant 10 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente au moins 2 taches nettement séparées, approximativement de même intensité.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de diènestrol, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de diènestrol, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 25,0 mg de diènestrol dans de l'*éthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution, ajoutez 10 mL d'*éthanol R* et complétez à 250,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Préparez dans les mêmes conditions une solution témoin avec 25,0 mg de *diènestrol SCR*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des 2 solutions au maximum à 245 nm.

En tenant compte des absorbances mesurées et de la concentration des solutions, calculez la teneur de la substance à examiner en $C_{18}H_{18}O_2$.

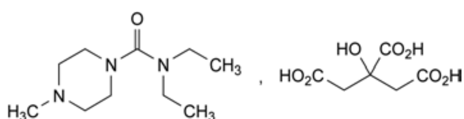
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0271

DIÉTHYLCARBAMAZINE (CITRATE DE)

Diethylcarbamazini citras



$C_{16}H_{29}N_3O_8$ M_r 391,4

[1642-54-2]

DÉFINITION

Dihydrogéno-2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate de *N,N*-diéthyl-4-méthylpipérazine-1-carboxamide.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'acétone.

F : environ 138 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *citrate de diéthylcarbamazine SCR.*

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des impuretés A et B.
   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 0,1 g de citrate de diéthylcarbamazine dans 5 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction des citrates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez, en agitant, 2,5 g de citrate de diéthylcarbamazine dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Impuretés A et B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,5 g de citrate de diéthylcarbamazine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,1 g de *citrate de diéthylcarbamazine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 2,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *méthylpipérazine R* (impureté A) dans du *méthanol R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *diméthylpipérazine R* (impureté B) dans du *méthanol R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthyléthylcétone R, méthanol R* (5:30:65 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à 100-105 °C.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode pendant 30 min.

Facteurs de retardement : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,5.

Limites :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impureté B* : s'il apparaît une tache due à l'impureté B, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Dissolvez 31,2 g de *phosphate monopotassique R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Mettez en suspension 0,30 g de citrate de diéthylcarbamazine dans la solution A et complétez à 100 mL avec la solution A. Filtrez ou centrifugez et utilisez le filtrat ou le surnageant limpide.

Solution à examiner (b). Dissolvez 10,0 mg de citrate de diéthylcarbamazine dans la solution A et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la solution A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acide citrique R* dans la solution A et complétez à 10 mL avec la solution A.

Solution témoin (c). A 3 mL de solution à examiner (a), ajoutez 0,5 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et chauffez à 80 °C pendant 3 h. Complétez à 100 mL avec la solution A.

Solution témoin (d). Dissolvez 5,0 mg de *citrate de diéthylcarbamazine SCR* dans la solution A et complétez à 50,0 mL avec la solution A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 100 volumes de *méthanol R2* et 900 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 10 g/L.

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a), (b) et (c).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la diéthylcarbamazine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû au citrate.

Rétention relative par rapport à la diéthylcarbamazine (temps de rétention = environ 7 min) : citrate = environ 0,2; produit de dégradation = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus à la diéthylcarbamazine et au produit de dégradation.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû au citrate.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 4 h sur 1,000 g de citrate de diéthylcarbamazine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de citrate de diéthylcarbamazine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : 20 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (d).

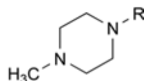
Calculez la teneur pour cent en $C_{16}H_{29}N_3O_8$ à partir de la teneur déclarée du *citrate de diéthylcarbamazine SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



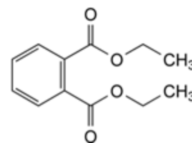
A. R = H : 1-méthylpipérazine,

B. R = CH_3 : 1,4-diméthylpipérazine.

04/2008:0897

DIÉTHYLE (PHTALATE DE)

Diethylis phthalas



$C_{12}H_{14}O_4$ M_r 222,2
[84-66-2]

DÉFINITION

Benzène-1,2-dicarboxylate de diéthyle.

Teneur : 99,0 pour cent *m/m* à 101,0 pour cent *m/m*.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, huileux, incolore ou très légèrement jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, D, E.

A. Densité (*2.2.5*) : 1,117 à 1,121.

B. Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,500 à 1,505.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pellicules minces.

Comparaison : *phtalate de diéthyle SCR*.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de phtalate de diéthyle dans de l'*éther R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg de *phtalate de diéthyle SCR* dans de l'*éther R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *heptane R, éther R* (30:70 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

E. A environ 0,1 mL de phtalate de diéthyle, ajoutez 0,25 mL d'*acide sulfurique R* et 50 mg de *résorcinol R*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min. Laissez refroidir. Ajoutez 10 mL d'*eau R* et 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. La solution devient jaune ou jaune-brun et présente une fluorescence verte.

ESSAI

Aspect de la substance. Le phtalate de diéthyle est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. Dissolvez 20,0 g de phtalate de diéthyle dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* préalablement neutralisé à la *solution de phénolphtaléine R1*. Ajoutez 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 60 mg de *naphtalène R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,0 g de phtalate de diéthyle dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 1,0 g de phtalate de diéthyle dans du *chlorure de méthylène R*, ajoutez 2,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 20,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin. Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a), ajoutez 10,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Colonne :

– *matériau* : verre,
– *dimensions* : l = 2 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R* (150-180 µm) imprégnée de 3 pour cent *m/m* de *polyméthylphénylsiloxane R*.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Température :

– *colonne* : 150 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 225 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du phtalate de diéthyle.

Ordre d'élution : naphtalène, phtalate de diéthyle.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 10 entre les pics dus au naphtalène et au phtalate de diéthyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,
– le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) ne présente pas de pic dont le temps de rétention est le même que celui du pic dû à l'étalon interne.

Limite :

– *total* : calculez le rapport R entre la surface du pic dû au phtalate de diéthyle et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin ; s'il apparaît d'autres pics que le pic principal et le pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b), calculez le rapport entre la somme de la surface de ces pics et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à R (1,0 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 10,0 g de phtalate de diéthyle.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de phtalate de diéthyle.

DOSAGE

Dans une fiole de verre borosilicaté de 250 mL, introduisez 0,750 g de phtalate de diéthyle. Ajoutez 25,0 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* et quelques billes de verre. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 1 h. Titrez immédiatement par l'*acide chlorhydrique 0,5 M* en présence de 1 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. Effectuez un titrage à blanc. Calculez le volume d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* utilisé pour la saponification.

1 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* correspond à 55,56 mg de $C_{12}H_{14}O_4$.

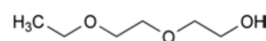
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:1198

DIÉTHYLÈNEGLYCOL (ÉTHER MONOÉTHYLIQUE DE)

Diethylenglycoli aether monoethilicus



$C_6H_{14}O_3$ M_r 134,2

[111-90-0]

DÉFINITION

2-(2-Ethoxyéthoxy)éthanol obtenu par condensation d'oxyde d'éthylène et d'alcool, suivie d'une distillation.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore, hygroscopique.

Solubilité : miscible à l'eau, à l'acétone et à l'alcool, miscible en certaines proportions aux huiles végétales, non miscible aux huiles minérales.

Densité : environ 0,991.

IDENTIFICATION

A. Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,426 à 1,428.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence de l'éther monoéthylique de diéthylèneglycol de la Ph. Eur.*

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,1.

Mélangez 30,0 mL de substance à examiner avec 30 mL d'*alcool R* préalablement neutralisé avec de l'*hydroxyde de potassium 0,1 M* en présence de *solution de phénolphtaléine R*. Titrez par l'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,01 M*.

Indice de peroxyde (*2.5.5*) : au maximum 8,0, déterminé sur 2,00 g de substance à examiner.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*)

Solution d'étalon interne. Diluez 1,00 g de *décane R* dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Diluez 5,00 g de substance à examiner dans du *méthanol R*, ajoutez 0,1 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Diluez 25,0 mg d'*éther monométhylique d'éthylèneglycol R*, 80,0 mg d'*éther monoéthylique d'éthylèneglycol R*, 0,310 g d'*éthylèneglycol R* et 0,125 g de *diéthylèneglycol R* dans du *méthanol R* puis complétez à 100,0 mL avec le même solvant. A 1,0 mL de cette solution ajoutez 0,1 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Diluez 25,0 mg d'*éther monoéthylique d'éthylèneglycol R* et 25,0 mg d'*éthylèneglycol R* dans du *méthanol R* puis complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 5,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Diluez 1,00 g de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 0,1 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : l = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(cyanopropyl)(7)(phényl)(7)méthyl(86)siloxane R* (épaisseur du film 1 µm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R* ou *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Rapport de division : 1:80.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 1	120
	1 - 10	120 → 225
	10 - 12	225
Chambre à injection		275
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 0,5 µL.

Rétention relative par rapport à l'éther monoéthylique de diéthylèneglycol (temps de rétention = environ 4 min) : éther monométhylique d'éthylèneglycol = environ 0,4 ; éther monéthylique d'éthylèneglycol = environ 0,5 ; éthylèneglycol = environ 0,55 ; diéthylèneglycol = environ 1,1.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'éther monoéthylique d'éthylèneglycol et à l'éthylèneglycol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 3,0 pour le pic dû à l'éther monométhylique d'éthylèneglycol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limites (tenez compte du rapport des surfaces des pics impureté/étalon interne) :

– *éther monométhylique d'éthylèneglycol* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (50 ppm),
– *éther monoéthylique d'éthylèneglycol* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (160 ppm),
– *éthylèneglycol* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (620 ppm),
– *diéthylèneglycol* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (250 ppm),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent).

Oxyde d'éthylène. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*).

Solution à examiner. Introduisez 1,00 g de substance à examiner dans un flacon et ajoutez 50 µL d'*eau R*.

Solution témoin. Introduisez 1,00 g de substance à examiner dans un flacon, ajoutez 50 µL de *solution d'oxyde d'éthylène R4* et fermez soigneusement.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : l = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(cyanopropyl)(7)(phényl)(7)méthyl(86)siloxane R* (épaisseur du film 1 µm).

Gas vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,1 mL/min.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

– *température d'équilibrage* : 80 °C,
– *temps d'équilibrage* : 45 min,
– *température de la ligne de transfert* : 110 °C,
– *durée de pressurisation* : 2 min,
– *temps d'injection* : 12 s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 5	40
	5 - 18	40 → 200
Chambre à injection		150
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1,0 mL.

Le pic dû à l'oxyde d'éthylène est identifié en injectant des solutions de concentration croissante en oxyde d'éthylène.

Déterminez la teneur en oxyde d'éthylène (ppm) dans la substance à examiner à l'aide de l'expression :

$$\frac{S_T \times C}{(S_S \times M_T) - (S_T \times M_S)}$$

S_T = surface du pic dû à l'oxyde d'éthylène dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

S_S = surface du pic dû à l'oxyde d'éthylène dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,

M_T = masse de substance à examiner dans la solution à examiner, en grammes,

M_S = masse de substance à examiner dans la solution témoin, en grammes,

C = masse d'oxyde d'éthylène ajouté dans la solution témoin, en microgrammes.

Limite :

– *oxyde d'éthylène* : au maximum 1 ppm.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 10,0 g de substance à examiner.

CONSERVATION

En récipient étanche, sous gaz inerte.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique que le produit est conservé sous gaz inerte.

01/2008:1415
corrigé 6.0

DIÉTHYLÈNEGLYCOL (PALMITOSTÉARATE DE)

Diethylenglycoli palmitostearas

DÉFINITION

Mélange de monoesters et de diesters du diéthylèneglycol et des acides stéarique (octadécanoïque) et palmitique (héxadécanoïque).

Le palmitostéarate de diéthylèneglycol est obtenu par estérification du diéthylèneglycol avec de l'acide stéarique 50 (voir *Acide stéarique (1474)*) d'origine végétale ou animale.

Teneur :

– *monoesters* : 45,0 pour cent à 60,0 pour cent,
– *diesters* : 35,0 pour cent à 55,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : solide cireux, blanc ou sensiblement blanc.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent chaud.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (voir Essai).

B. Composition en acides gras (voir Essai).

C. La substance à examiner satisfait à la limite du dosage (teneur en monoesters).

ESSAI

Point de fusion (*2.2.15*) : 43 °C à 50 °C.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 4,0.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 3,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 155 à 180, déterminé sur 2,0 g de substance à examiner.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-1.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de la substance :

– *acide stéarique* : 40,0 pour cent à 60,0 pour cent,

– *somme des teneurs en acides palmitique et stéarique* : au minimum 90,0 pour cent.

Diéthylèneglycol libre : au maximum 2,5 pour cent, déterminé comme décrit dans le dosage.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent.

DOSAGE

Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Pesez 0,200 g (*m*) de substance à examiner dans un flacon de 15 mL. Ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez jusqu'à dissolution. Chauffez doucement, si nécessaire. Pesez à nouveau le flacon et calculez la masse totale du solvant et de la substance (*M*).

Solutions témoins. Dans 4 flacons de 15 mL, pesez respectivement 2,5 mg, 5,0 mg, 10,0 mg et 20,0 mg de *diéthylèneglycol R*. Ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R*. Pesez à nouveau les flacons et calculez la concentration de diéthylèneglycol en milligrammes par gramme dans chacune des solutions témoins.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,6 m, Ø = 7 mm,

– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm.

Phase mobile : *tétrahydrofurane R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : réfractomètre différentiel.

Injection : 40 µL.

Rétention relative par rapport au diéthylèneglycol : diesters = environ 0,78 ; monoesters = environ 0,84.

Calculs :

– *diéthylèneglycol libre* : à partir de la courbe d'étalonnage obtenue avec les solutions témoins, déterminez la concentration (*C*) en diéthylèneglycol en milligrammes par gramme dans la solution à examiner et calculez la teneur pour cent en diéthylèneglycol libre dans la substance à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{C \times M}{m \times 10}$$

– *monoesters* : calculez la teneur pour cent en monoesters à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A}{A + B} \times (100 - D)$$

A = surface du pic dû aux monoesters,

B = surface du pic dû aux diesters,

D = teneur pour cent en diéthylèneglycol libre + teneur pour cent en acides gras libres.

Calculez la teneur pour cent en acides gras libres à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{I_A \times 270}{561,1}$$

I_A = indice d'acide.

– *diesters* : calculez la teneur pour cent en diesters à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{B}{A + B} \times (100 - D)$$

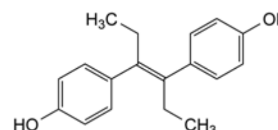
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0484
corrigé 6.0

DIÉTHYLSTILBESTROL

Diethylstilbestrolum



$C_{18}H_{20}O_2$ M_r 268,4
[56-53-1]

DÉFINITION

Le diéthylstilbestrol contient au minimum 97,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de (*E*)-4,4′-(1,2-diéthyléthène-1,2-diyl)diphénol, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool. Le diéthylstilbestrol se dissout dans les solutions d'hydroxydes alcalins.

Le diéthylstilbestrol fond vers 172 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. La solution irradiée de diéthylstilbestrol, préparée ainsi qu'il est indiqué dans le dosage et examinée de 230 nm à 450 nm (*2.2.25*), présente 2 maximums d'absorption respectivement à 292 nm et à 418 nm.

B. Examinez le diéthylstilbestrol par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *diéthylstilbestrol SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des ethers mono- et diméthylique. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions, à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez 0,5 mg environ de diéthylstilbestrol dans 0,2 mL d'*acide acétique glacial R* et ajoutez 1 mL d'*acide phosphorique R*. Chauffez au bain-marie pendant 3 min. Il se développe une coloration jaune intense.

ESSAI

4,4′-Dihydroxystilbène et éthers apparentés. Dissolvez 0,100 g de diéthylstilbestrol dans de l'*éthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Mesurée à 325 nm, l'absorbance (*2.2.25*) n'est pas supérieure à 0,50.

Ethers mono- et diméthylique. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,2 g de diéthylstilbestrol dans 2 mL d'*alcool R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20 mL avec de l'*alcool R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *diéthylstilbestrol SCR* dans 2 mL d'*alcool R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*éther monométhylique de diéthylstilbestrol SCR* dans de l'*alcool R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg d'*éther diméthylique de diéthylstilbestrol SCR* dans de l'*alcool R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Dissolvez 10 mg de *diènestrol SCR* dans 2 mL d'*alcool R*. A 1 mL de cette solution, ajoutez 1 mL de solution témoin (a).

Déposez sur la plaque 1 μL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes de *diéthylamine R* et de 90 volumes de *toluène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*, puis chauffez à 120 °C pendant 10 min. S'il apparaît une tache correspondant à l'éther monométhylique et une tache correspondant à l'éther diméthylique du diéthylstilbestrol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elles ne sont pas plus intenses respectivement que les taches des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (b) et (c) (0,5 pour cent). Le diéthylstilbestrol lui-même donne une ou parfois 2 taches sur le chromatogramme. L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) présente au moins 2 taches nettement séparées, approximativement de même intensité.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de diéthylstilbestrol, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de diéthylstilbestrol, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 20,0 mg de diéthylstilbestrol dans de l'*éthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol R*. Prélevez 25,0 mL de cette solution et ajoutez 25,0 mL d'une solution contenant 1 g de *phosphate dipotassique R* dans 55 mL d'*eau R*. Préparez dans les mêmes conditions une solution témoin en utilisant 20,0 mg de *diéthylstilbestrol SCR*. Transvasez séparément le même volume de chaque solution dans une cuve de quartz de 1 cm. Fermez chaque cuve et placez-la à 5 cm environ d'une lampe à mercure à onde courte, à basse pression, de 2 W à 20 W. Irradiez les solutions pendant 5 min environ. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des solutions irradiées au maximum d'absorption à 418 nm, en utilisant l'*eau R* comme liquide de compensation. Poursuivez l'irradiation à des intervalles successifs de 3 min à 15 min selon la puissance de la lampe et mesurez l'absorbance à 418 nm jusqu'à obtention d'une valeur d'absorbance maximale (voisine de 0,7). Ajustez, si nécessaire, la géométrie de l'appareil d'irradiation pour obtenir une absorbance maximale et reproductible à 418 nm.

En tenant compte des absorbances mesurées et de la concentration des solutions, calculez la teneur de la substance à examiner en $C_{18}H_{20}O_2$.

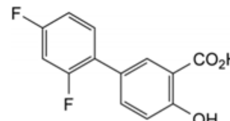
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

04/2009:0818

DIFLUNISAL

Diflunisalum



$C_{13}H_8F_2O_3$ M_r 250,2
[22494-42-4]

DÉFINITION

Acide 2′,4′-difluoro-4-hydroxybiphényle-3-carboxylique.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. Le diflunisal se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

Le diflunisal présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

   Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de diflunisal dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,3 pour cent *V/V* dans le *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,3 pour cent *V/V* dans le *méthanol R*.

   Région spectrale : 230-350 nm.

   Maximums d'absorption : à 251 nm et 315 nm.

   Rapport des absorbances : A_{251} / A_{315} = 4,2 à 4,6.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Comparaison : *diflunisal SCR*.

   Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol à 96 pour cent R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Dissolvez environ 2 mg de diflunisal dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 0,1 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Il se développe une coloration rouge-violet.

D. Mélangez environ 5 mg de diflunisal et 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement en moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R*, 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. Au mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*, ajoutez 1,0 mL du filtrat. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution à celle d'une solution à blanc préparée de la même manière. La solution à examiner est jaune et la solution à blanc est rouge.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,5 g de diflunisal dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Substances apparentées

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de diflunisal dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 30 mg de *biphényl-4-ol R* (impureté A) dans du *méthanol R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *biphényl-4-ol R* (impureté A) dans du *méthanol R,* ajoutez 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acétone R, chlorure de méthylène R* (10:20:70 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Limite :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent).

B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de diflunisal dans la solution témoin et complétez à 10,0 mL avec la solution témoin.

Solution témoin. Dissolvez 55,0 mg de *fluoranthène R* dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 4 volumes d'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 4 volumes d'*acétonitrile R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile : *acide acétique glacial R, méthanol R, eau R, acétonitrile R* (2:25:55:70 *V/V/V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du fluoranthène.

Limites :

– *somme des impuretés présentant un temps de rétention supérieur à celui du fluoranthène* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,005 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de diflunisal satisfont à l'essai C. Utilisez un creuset de platine. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 2 h sur 1,000 g de diflunisal.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de diflunisal dans un creuset en platine.

DOSAGE

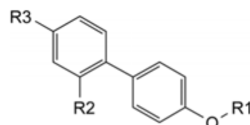
Dissolvez 0,200 g de diflunisal dans 40 mL de *méthanol R* et ajoutez 5 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de rouge de phénol R* jusqu'à virage du jaune au violet-rouge.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 25,02 mg de $C_{13}H_8F_2O_3$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. R1 = R2 = R3 = H : biphényl-4-ol,

B. R1 = H, R2 = R3 = F : 2′,4′-difluorobiphényl-4-ol,

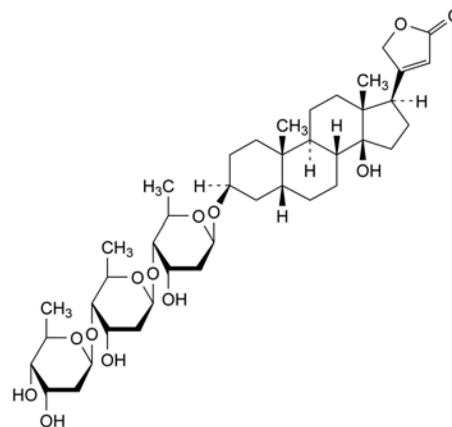
C. R1 = CO-CH_3, R2 = R3 = F : acétate de 2′,4′-difluorobiphényl-4-yle,

D. produits de condensation.

01/2008:0078
corrigé 6.0

DIGITOXINE

Digitoxinum



$C_{41}H_{64}O_{13}$ M_r 765
[71-63-6]

DÉFINITION

La digitoxine contient au minimum 95,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 103,0 pour cent de 3β-[(*O*-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-*O*-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-hydroxy-5β,14β-card-20(22)-énolide calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans un mélange à volumes égaux de méthanol et de chlorure de méthylène, peu soluble dans l'alcool et dans le méthanol.

Monographies D-E

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez la digitoxine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *digitoxine SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Mettez en suspension 0,5 mg environ de digitoxine dans 0,2 mL d'*alcool à 60 pour cent V/V R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution d'acide dinitrobenzoïque R* et 0,1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il se développe une coloration violette.

D. Dissolvez en chauffant légèrement 0,5 mg environ de digitoxine dans 1 mL d'*acide acétique glacial R*. Laissez refroidir la solution et ajoutez 0,05 mL de *solution de chlorure ferrique R1*, puis avec précaution, 1 mL d'*acide sulfurique R* en évitant le mélange des 2 liquides. A la zone de contact, il se forme un anneau brun qui, au repos, laisse diffuser peu à peu une coloration verte, puis bleue dans la couche supérieure.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 50 mg de digitoxine dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé I*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 0,25 g de digitoxine dans du *chloroforme R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Le pouvoir rotatoire spécifique est de + 16,0 à + 18,5.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de digitoxine dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R* et complétez à 2 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *digitoxine SCR* dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R* et complétez à 2 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 0,5 mL de la solution témoin (a) et complétez à 50 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Dissolvez en agitant 10 mg de *gitoxine SCR* dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R* et complétez à 50 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (d). Prélevez 1 mL de la solution témoin (b) et complétez à 2 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (e). Mélangez 1 mL de la solution témoin (a) et 1 mL de la solution témoin (c).

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez immédiatement sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 15 volumes de *méthanol R*, de 40 volumes de *cyclohexane R* et de 90 volumes de *chlorure de méthylène R*. Séchez la plaque dans un courant d'air froid pendant 5 min. Répétez le développement et séchez à nouveau la plaque dans un courant d'air froid pendant 5 min. Pulvérisez un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique R* et de 9 volumes d'*alcool R*. Chauffez à 130 °C pendant 15 min. Examinez à la lumière du jour.

Gitoxine. S'il apparaît une tache correspondant à la gitoxine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (2,0 pour cent).

Autres hétérosides. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale et que la tache correspondant à la gitoxine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent).

L'essai n'est valable que si :

– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) présente des taches, nettement séparées, dues à la digitoxine, à la gitoxine et à d'autres hétérosides,
– la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) est nettement visible.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 0,500 g de digitoxine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur le résidu de l'essai de perte à la dessiccation, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 40,0 mg de digitoxine dans de l'*alcool R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*alcool R*. Préparez dans les mêmes conditions une solution témoin avec 40,0 mg de *digitoxine SCR*. A 5,0 mL de chacune des 2 solutions, ajoutez 3,0 mL de *solution alcaline de picrate de sodium R* et laissez reposer à l'abri d'une lumière vive pendant 30 min. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de chaque solution au maximum à 495 nm, en utilisant comme liquide de compensation un mélange de 5,0 mL d'*alcool R* et de 3,0 mL de *solution alcaline de picrate de sodium R*, préparé simultanément.

En tenant compte des absorbances mesurées et de la concentration des solutions, calculez la teneur en $C_{41}H_{64}O_{13}$ de la substance à examiner.

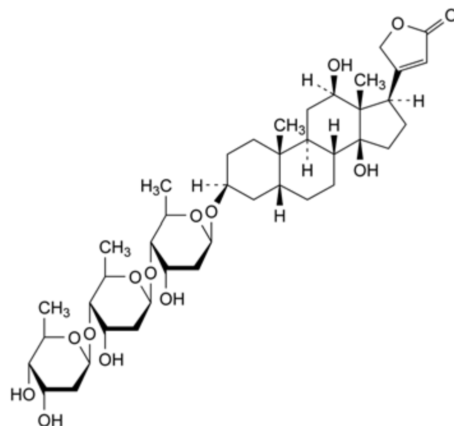
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0079
corrigé 7.0

DIGOXINE

Digoxinum



$C_{41}H_{64}O_{14}$ M_r 781

[20830-75-5]

DÉFINITION

3β-[(2,6-Didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-12β,14-dihydroxy-5β-card-20(22)-énolide.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans un mélange à volumes égaux de méthanol et de chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *digoxine SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé I*).

Dissolvez 50 mg de digoxine dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R* puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 13,9 à + 15,9 (substance desséchée).

Dissolvez 0,50 g de digoxine dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R* et complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de digoxine dans 100,0 mL de *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *digoxine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 2,5 mg de *digoxigénine SCR* (impureté C) dans du *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 50,0 mg de *lanatoside C R* (impureté H) dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (e). Dissolvez 5,0 mg de *digoxine pour identification des pics SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acétonitrile R, eau R* (10:90 *V/V*),
– *phase mobile B* : *eau R, acétonitrile R* (10:90 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	78	22
5 - 15	78 → 30	22 → 70

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c), (d) et (e).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *digoxine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, E, F, G et K.

Rétention relative par rapport à la digoxine (temps de rétention = environ 4,3 min) : impureté C = environ 0,3 ; impureté E = environ 0,5 ; impureté F = environ 0,6 ; impureté G = environ 0,8 ; impureté L = environ 1,4 ; impureté K = environ 1,6 ; impureté B = environ 2,2 ; impureté A = environ 2,6.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté H et à la digoxine.

Limites :

– *impureté F* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,5 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *impuretés E, K* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impureté G* : au maximum 0,8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,8 pour cent),
– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impureté L* : au maximum 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A, B, C, E, F, G, K, L* : au maximum 0,7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,7 pour cent),
– *total* : au maximum 3,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sous vide à l'étuve sur 0,500 g de digoxine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur le résidu obtenus dans l'essai de perte à la dessiccation.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{41}H_{64}O_{14}$ en utilisant la teneur déclarée de la *digoxine SCR*.

CONSERVATION

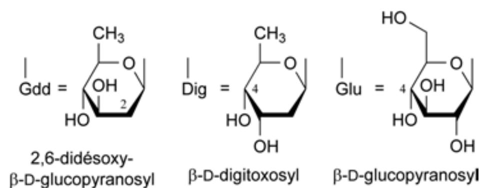
A l'abri de la lumière.

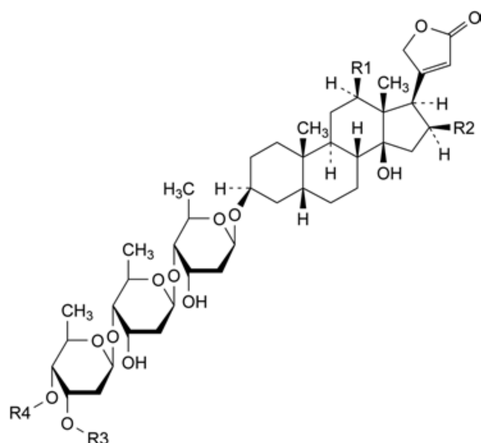
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, E, F, G, K, L.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées. Il n'est donc pas nécessaire de

les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *D, H, I, J.*





A. R1 = R2 = R3 = R4 = H : 3β-[(2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-hydroxy-5β-card-20(22)-énolide (digitoxine),

B. R1 = R3 = R4 = H, R2 = OH : 3β-[(2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14,16β-dihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (gitoxine),

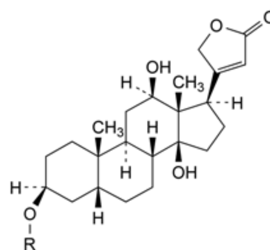
E. R1 = R2 = OH, R3 = R4 = H : 3β-[(2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-12β,14,16β-trihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (diginatine),

H. R1 = OH, R2 = H, R3 = CO-CH_3, R4 = Glu : 3β-[(β-D-glucopyranosyl-(1→4)-3-*O*-acétyl-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-12β,14-dihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (lanatoside C),

I. R1 = OH, R2 = R4 = H, R3 = CO-CH_3 : 3β-[(3-*O*-acétyl-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-12β,14-dihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (α-acétyldigoxine),

J. R1 = OH, R2 = R3 = H, R4 = CO-CH_3 : 3β-[(4-*O*-acétyl-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-12β,14-dihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (β-acétyldigoxine),

K. R1 = OH, R2 = R3 = H, R4 = Dig : 3β-[(2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-12β,14-dihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (tétrakisdigitoxoside de digoxigénine),



C. R = H : 3β,12β,14-trihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (digoxigénine),

D. R = Dig : 3β-(2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyloxy)-12β,14-dihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (monodigitoxoside de digoxigénine),

F. R = Dig-(1→4)-Dig : 3β-[(2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-12β,14-dihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (bisdigitoxoside de digoxigénine),

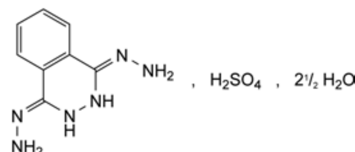
G. R = Gdd-(1→4)-Dig-(1→4)-Dig : 3β-[(2,6-didésoxy-β-D-*arabino*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-β-D-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-12β,14-dihydroxy-5β-card-20(22)-énolide (néodigoxine),

L. structure inconnue.

01/2008:1310
corrigé 6.1

DIHYDRALAZINE (SULFATE DE) HYDRATÉ

Dihydralazini sulfas hydricus



$C_8H_{12}N_6O_4S,2^1/_2H_2O$ M_r 333,3
[7327-87-9]

DÉFINITION

Sulfate de (phtalazine-1,4(2*H*,3*H*)-diylidène)dihydrazine 2,5-hydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou légèrement jaune.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre. Le sulfate de dihydralazine hydraté se dissout dans les acides minéraux dilués.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : spectre de référence du sulfate de dihydralazine hydraté de la Ph. Eur.

B. Dissolvez environ 50 mg de substance à examiner dans 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. La solution donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,20 g de substance à examiner dans de l'*acide nitrique dilué R* et complétez à 10 mL avec le même acide.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans une solution d'*acide acétique glacial R* à 6 g/L et complétez à 50,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de la phase mobile contenant 0,5 g/L d'*édétate de sodium R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de la phase mobile contenant 0,5 g/L d'*édétate de sodium R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec de la phase mobile contenant 0,5 g/L d'*édétate de sodium R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *dihydralazine pour conformité du système SCR* dans une solution d'*acide acétique glacial R* à 6 g/L et complétez à 5,0 mL avec la même solution.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 22 volumes d'*acétonitrile R1* et 78 volumes d'une solution contenant 1,44 g/L de *laurilsulfate de sodium R* et 0,75 g/L de *bromure de tétrabutylammonium R*, puis ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide sulfurique 0,05 M*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la dihydralazine.

Rétention relative par rapport à la dihydralazine : impureté A = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– les pics dus à l'impureté A et à la dihydralazine sont séparés jusqu'à la ligne de base comme dans le chromatogramme fourni avec la *dihydralazine pour conformité du système SCR*.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,01 pour cent).

Impureté B. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de *sulfate d'hydrazine R* (impureté B) dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. A 0,50 mL de cette solution, ajoutez 0,200 g de substance à examiner et dissolvez dans 6 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, puis complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Dans un tube à centrifugation à bouchon rodé, introduisez immédiatement 0,50 mL de cette solution et 2,0 mL d'une solution de *benzaldéhyde R* à 60 g/L dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*. Agitez pendant 90 s. Ajoutez 1,0 mL d'*eau R* et 5,0 mL d'*heptane R*. Agitez pendant 1 min et centrifugez. Utilisez la phase supérieure.

Solution témoin. Dissolvez 40,0 mg de *sulfate d'hydrazine R* (impureté B) dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. A 0,50 mL de cette solution, ajoutez 6 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Dans un tube à centrifugation à bouchon rodé, introduisez 0,50 mL de cette solution et 2,0 mL d'une solution de *benzaldéhyde R* à 60 g/L dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*. Agitez pendant 90 s. Ajoutez 1,0 mL d'*eau R* et 5,0 mL d'*heptane R*. Agitez pendant 1 min et centrifugez. Utilisez la phase supérieure.

Solution à blanc. Préparez selon les indications prescrites pour la solution témoin en remplaçant dans le tube à centrifugation les 0,50 mL de solution de sulfate d'hydrazine par 0,50 mL d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : solution d'*édétate de sodium R* à 0,3 g/L, *acétonitrile R* (30:70 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 305 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport au benzaldéhyde : benzaldéhyde azine (benzalazine) correspondant à l'impureté B = environ 1,8.

Limite :

– *impureté B* : la surface du pic dû à la benzaldéhyde azine n'est pas supérieure à 2 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (10 ppm).

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Au résidu obtenu dans l'essai des cendres sulfuriques, ajoutez 0,2 mL d'*acide sulfurique R* et chauffez avec précaution jusqu'à évaporation presque complète de l'acide. Laissez refroidir, puis dissolvez en chauffant le résidu dans 5,5 mL d'*acide chlorhydrique R1*. Filtrez la solution à chaud sur un filtre préalablement lavé 3 fois avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*. Lavez le creuset et le filtre avec 5 mL d'*eau R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage, puis neutralisez avec environ 3,5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. Ajustez à pH 3-4 avec de l'*acide acétique R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. Préparez le témoin avec 5 mL de *solution à 2 ppm de fer (Fe) R* et 5 mL d'*eau R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 13,0 pour cent à 15,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 50 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 5 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

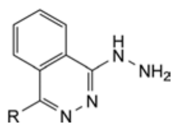
Dissolvez 60,0 mg de substance à examiner dans 25 mL d'*eau R*. Ajoutez 35 mL d'*acide chlorhydrique R* et titrez lentement par l'*iodate de potassium 0,05 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant une électrode de référence au calomel et une électrode indicatrice de platine.

1 mL d'*iodate de potassium 0,05 M* correspond à 7,208 mg de $C_8H_{12}N_6O_4S$.

Monographies D-E

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. R = NH_2 : 4-hydrazinophtalazin-1-amine,

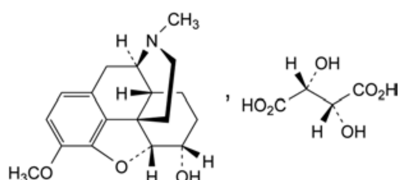
C. R = H : (phtalazin-1-yl)hydrazine (hydralazine),

B. H_2N-NH_2 : hydrazine.

01/2008:1776

DIHYDROCODÉINE (HYDROGÉNOTARTRATE DE)

Dihydrocodeini hydrogenotartras



$C_{22}H_{29}NO_9$ M_r 451,5
[5965-13-9]

DÉFINITION

(2*R*,3*R*)-Hydrogéno-2,3-dihydroxybutanedioate de 4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α-ol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le cyclohexane.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence de l'hydrogénotartrate de dihydrocodéine de la Ph. Eur.*

B. A environ 0,1 g d'hydrogénotartrate de dihydrocodéine ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique R* et 0,05 mL de *solution de chlorure ferrique R1*, et chauffez au bain-marie. Il se développe une coloration jaune-brun. Ajoutez 0,05 mL d'*acide nitrique dilué R*. La coloration ne vire pas au rouge.

C. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 5 mL de *solution d'acide picrique R*. Chauffez au bain-marie jusqu'à obtention d'une solution claire. Laissez refroidir; il se forme un précipité. Filtrez, lavez avec 5 mL d'*eau R* et séchez à 100-105 °C. Le point de fusion des cristaux (*2.2.14*) est de 220 °C à 223 °C.

D. L'hydrogénotartrate de dihydrocodéine donne la réaction (b) des tartrates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g d'hydrogénotartrate de dihydrocodéine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,2 à 4,2 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 70,5 à – 73,5 (substance anhydre).

Prélevez 10,0 mL de solution S et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg d'hydrogénotartrate de dihydrocodéine dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,0 mg de *phosphate de codéine R* dans 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : à 1,0 g d'*heptanesulfonate de sodium R*, ajoutez 10,0 mL d'*acide acétique glacial R* et 4,0 mL d'une solution de 5,0 mL de *triéthylamine R* complétée à 25,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*eau R* et d'*acétonitrile R*. Ajoutez 170 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 284 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de la dihydrocodéine.

Temps de rétention : dihydrocodéine = environ 14 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus à la dihydrocodéine et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent); ne tenez pas compte du pic dû à l'acide tartrique (rétention relative par rapport à la dihydrocodéine = environ 0,25),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,7 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'hydrogénotartrate de dihydrocodéine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydrogénotartrate de dihydrocodéine.

DOSAGE

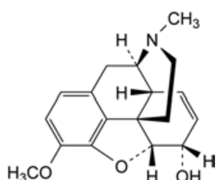
Dissolvez 0,350 g d'hydrogénotartrate de dihydrocodéine dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 45,15 mg de $C_{22}H_{29}NO_9$.

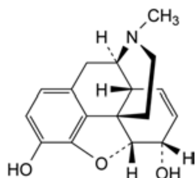
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

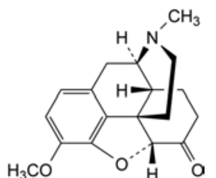
IMPURETÉS



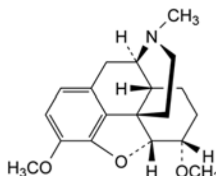
A. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α-ol (codéine),



B. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-17-méthylmorphinane-3,6α-diol (morphine),



C. 4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6-one (hydrocodone),

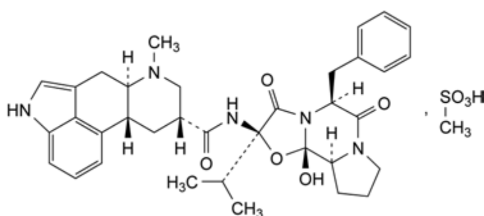


D. 4,5α-époxy-3,6α-diméthoxy-17-méthylmorphinane (tétrahydrothébaïne).

01/2008:1416
corrigé 7.0

DIHYDROERGOCRISTINE (MÉSILATE DE)

Dihydroergocristini mesilas



$C_{36}H_{45}N_5O_8S$ M_r 708
[24730-10-7]

DÉFINITION

Méthanesulfonate de (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-5-benzyl-10b-hydroxy-2-(1-méthyléthyl)-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

PRODUCTION

La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation de mésilates d'alkyles. La formation de tels composés est particulièrement probable lorsque le milieu de réaction contient des alcools inférieurs. Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que les mésilates d'alkyles ne sont pas détectables dans le produit final.

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *mésilate de dihydroergocristine SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de mésilate de dihydroergocristine dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 0,10 g de *mésilate de dihydroergocristine SCR* dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, diméthylformamide R, éther R* (2:15:85 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque, à l'abri de la lumière.

Séchage : dans un courant d'air froid pendant 5 min.

Détection : pulvérisez de la *solution de diméthylamino-benzaldéhyde R7* et séchez la plaque dans un courant d'air chaud pendant 2 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de mésilate de dihydroergocristine dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 0,20 g d'*acide méthanesulfonique R* dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, ammoniaque concentrée R, butanol R, acétone R* (5:10:20:65 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm, à l'abri de la lumière.

Séchage : dans un courant d'air froid pendant 1 min au maximum.

Détection : pulvérisez une solution de *pourpre de bromocrésol R* à 1 g/L dans du *méthanol R*, dont la couleur est ajustée au rouge-violet à l'aide d'une goutte d'*ammoniaque diluée R1* et séchez la plaque dans un courant d'air chaud à 100 °C.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Monographies D-E

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,50 g de mésilate de dihydroergocristine dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,0.

Dissolvez 0,10 g de mésilate de dihydroergocristine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 37 à – 43 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de mésilate de dihydroergocristine dans de la *pyridine anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai et la préparation des solutions à l'abri d'une lumière vive.*

Solution à examiner. Dissolvez 75,0 mg de mésilate de dihydroergocristine dans 10 mL d'*acétonitrile R*. Ajoutez 10 mL d'une solution d'*acide phosphorique R* à 1,0 g/L et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 20,0 mg de *mésilate de codergocrine SCR* dans 10 mL d'*acétonitrile R*. Ajoutez 10 mL d'une solution d'*acide phosphorique R* à 1,0 g/L et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 6,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R*, de 20 volumes d'une solution d'*acide phosphorique R* à 1,0 g/L et de 60 volumes d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm) présentant un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 19 pour cent.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 100 volumes d'*acétonitrile R* et 900 volumes d'*eau R*, et ajoutez 10 volumes de *triéthylamine R*,

– *phase mobile B* : mélangez 100 volumes d'*eau R* et 900 volumes d'*acétonitrile R*, et ajoutez 10 volumes de *triéthylamine R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	75	25
5 - 20	75 → 25	25 → 75

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 10 μL.

Rétention relative par rapport à la dihydroergocristine (temps de rétention = environ 13,7 min) : impureté F = environ 0,8 ; impureté H = environ 0,9 ; impureté I = environ 1,02.

Conformité du système : solution témoin :

– le chromatogramme présente 4 pics,

– *résolution* : au minimum 1 entre les pics dus à la dihydroergocristine et à l'impureté I.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic correspondant à la dihydroergocristine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1 pour cent),

– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic correspondant à la dihydroergocristine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (2 pour cent),

– *limite d'exclusion* : au maximum 0,1 fois la surface du pic correspondant à la dihydroergocristine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sous vide poussé à 80 °C sur 0,500 g de mésilate de dihydroergocristine.

DOSAGE

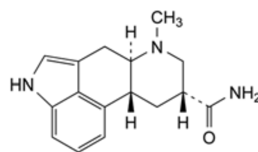
Dissolvez 0,300 g de mésilate de dihydroergocristine dans 60 mL de *pyridine R*. Faites passer un courant d'*azote R* à la surface de la solution et titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Notez le volume utilisé au deuxième point d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 35,39 mg de $C_{36}H_{45}N_5O_8S$.

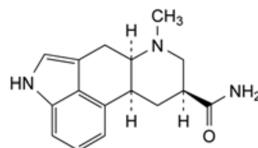
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

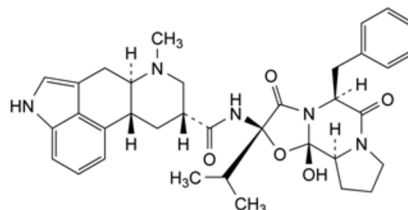
IMPURETÉS



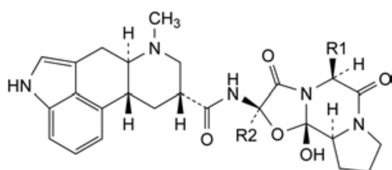
A. (6a*R*,9*R*,10a*R*)-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (6-méthylergoline-8β-carboxamide),



B. (6a*R*,9*S*,10a*S*)-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (6-méthylisoergoline-8α-carboxamide),



C. (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*S*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-5-benzyl-10b-hydroxy-2-(1-méthyléthyl)-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine- 9-carboxamide (2′-épidihydroergocristine),



D. R1 = $CH(CH_3)_2$, R2 = CH_3 : (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-10b-hydroxy-2-méthyl-5-(1-méthyléthyl)-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (dihydroergosine),

E. R1 = CH_2-C_6H_5, R2 = CH_3 : (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-5-benzyl-10b-hydroxy-2-méthyl-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (dihydroergotamine),

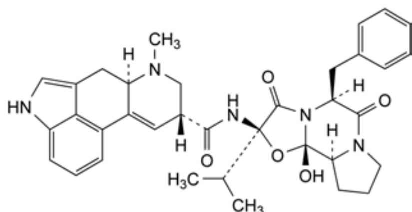
F. R1 = R2 = $CH(CH_3)_2$: (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-10b-hydroxy-2,5-bis(1-méthyléthyl)-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a- octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (dihydroergocornine),

G. R1 = CH_2-C_6H_5, R2 = CH_2-CH_3 : (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-5-benzyl-2-éthyl-10b-hydroxy-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (dihydroergostine),

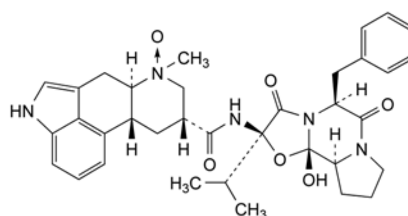
H. R1 = CH_2-$CH(CH_3)_2$, R2 = $CH(CH_3)_2$: (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-10b-hydroxy-2-(1-méthyléthyl)-5-(2-méthylpropyl)-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (α-dihydroergocryptine),

I. R1 = C*H(CH_3)-CH_2-CH_3, R2 = $CH(CH_3)_2$: (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-10b-hydroxy-2-(1-méthyléthyl)-5-[(1*RS*)-1-méthylpropyl]-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (β-dihydroergocryptine ou épicriptine),

J. R1 = CH_2-C_6H_5, R2 = C*H(CH_3)-CH_2-CH_3 : (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-5-benzyl-10b-hydroxy-2-[(1*RS*)-1-méthylpropyl]-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (dihydroergosedmine),



K. (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-5-benzyl-10b-hydroxy-2-(1-méthyléthyl)-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (ergocristine),

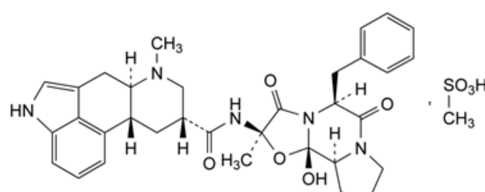


L. (6a*R*,7*RS*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-5-benzyl-10b-hydroxy-2-(1-méthyléthyl)-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide 7-oxyde (dihydroergocristine 6-oxyde).

04/2009:0551

DIHYDROERGOTAMINE (MÉSILATE DE)

Dihydroergotamini mesilas



$C_{34}H_{41}N_5O_8S$ M_r 680

[6190-39-2]

DÉFINITION

Méthanesulfonate de (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-5-benzyl-10b-hydroxy-2-méthyl-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

PRODUCTION

La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation de mésilates d'alkyles. La formation de tels composés est particulièrement probable lorsque le milieu de réaction contient des alcools inférieurs. Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que les mésilates d'alkyles ne sont pas détectables dans le produit final.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 mg de mésilate de dihydroergotamine dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Région spectrale : 250-350 nm.

Maximums d'absorption : à 281 nm et 291 nm.

Epaulement : à 275 nm.

Absorbance : négligeable au-dessus de 320 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption à 281 nm : 95 à 105 (substance desséchée).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *mésilate de dihydroergotamine SCR*.

Monographies D-E

Monographies D-E

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez la solution témoin et la solution à examiner immédiatement avant l'emploi.*

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (10:90 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de mésilate de dihydroergotamine dans le mélange de solvants et complétez à 2,5 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 5 mg de *mésilate de dihydroergotamine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 2,5 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, acétate d'éthyle R, chlorure de méthylène R* (1:6:50:50 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : à l'abri de la lumière, sur un parcours de 15 cm. Séchez dans un courant d'air froid pendant au maximum 1 min et développez de nouveau à l'abri de la lumière sur un parcours de 15 cm avec de la phase mobile récemment préparée.

Séchage : dans un courant d'air froid.

Détection : pulvérisez abondamment de la *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R7* et séchez dans un courant d'air chaud pendant environ 2 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. A 0,1 g de mésilate de dihydroergotamine, ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez pendant environ 5 min. Filtrez, puis ajoutez 1 mL de *solution de chlorure de baryum R1*. Le filtrat reste limpide. Mélangez 0,1 g de mésilate de dihydroergotamine avec 0,4 g d'*hydroxyde de sodium R* pulvérisé. Chauffez jusqu'à fusion et poursuivez le chauffage pendant 1 min. Refroidissez, ajoutez au résidu 5 mL d'*eau R*, portez à ébullition et filtrez. Acidifiez le filtrat avec de l'*acide chlorhydrique R1* et filtrez de nouveau. Le filtrat donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 ou JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,10 g de mésilate de dihydroergotamine dans un mélange de 0,1 mL d'une solution d'*acide méthanesulfonique R* à 70 g/L et de 50 mL d'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 4,4 à 5,4.

Dissolvez 0,10 g de mésilate de dihydroergotamine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 42 à – 47 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de mésilate de dihydroergotamine dans de la *pyridine anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 70 mg de mésilate de dihydroergotamine dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 7 mg de mésilate de dihydroergotamine et 6,8 mg de *tartrate d'ergotamine SCR* (impureté A) (équivalent à 7 mg de mésilate d'ergotamine) dans le mélange de solvants et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *dihydroergotamine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans le mélange de solvants, ajoutez 100 µL d'*acide sulfurique dilué R* et complétez à 5 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie postgreffé R* à particules sphériques (3 µm),
– *température* : 25 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*heptanesulfonate de sodium monohydraté R* à 3 g/L ajustée à pH 2,0 avec de l'*acide phosphorique R*,
– *phase mobile B* : phase mobile A, *acétonitrile pour chromatographie R* (20:80 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	58 → 40	42 → 60

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 5 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *dihydroergotamine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et E.

Rétention relative par rapport à la dihydroergotamine (temps de rétention = environ 6,5 min) : impureté D = environ 0,7 ; impureté C = environ 0,86 ; impureté A = environ 0,95 ; impureté B = environ 1,2 ; impureté E = environ 1,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et à la dihydroergotamine.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,3 ; impureté C = 1,3 ;
– *impuretés B, E* : pour chaque impureté, au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *impureté C* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *impuretés A, D* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé à 105 °C sous une pression ne dépassant pas 0,1 kPa pendant 5 h sur 0,500 g de mésilate de dihydroergotamine.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de mésilate de dihydroergotamine dans un mélange de 10 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 70 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

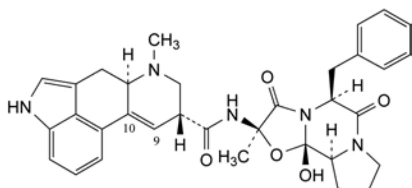
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 68,00 mg de $C_{34}H_{41}N_5O_8S$.

CONSERVATION

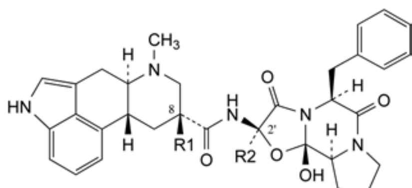
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

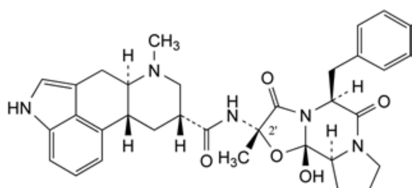


A. (6a*R*,9*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-5-benzyl-10b-hydroxy-2-méthyl-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (ergotamine),

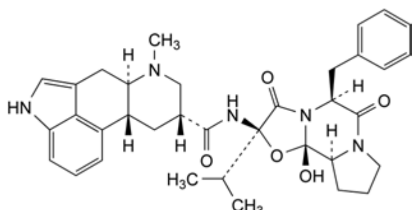


B. R1 = H, R2 = C_2H_5 : (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-5-benzyl-2-éthyl-10b-hydroxy-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (9,10-dihydroergostine),

C. R1 = OH, R2 = CH_3 : (6a*R*,9*S*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-5-benzyl-10b-hydroxy-2-méthyl-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-9-hydroxy-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (8-hydroxy-9,10-dihydroergotamine),



D. (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*S*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-5-benzyl-10b-hydroxy-2-méthyl-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (2′-*épi*-9,10-dihydroergotamine),

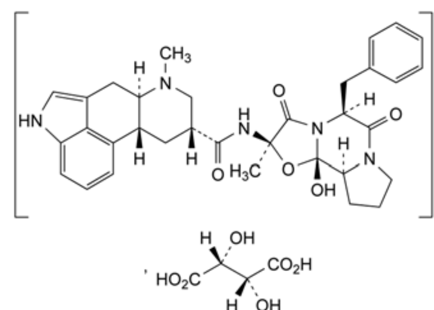


E. (6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-5-benzyl-10b-hydroxy-2-(1-méthyléthyl)-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (dihydroergocristine).

01/2008:0600
corrigé 6.0

DIHYDROERGOTAMINE (TARTRATE DE)

Dihydroergotamini tartras



$C_{70}H_{80}N_{10}O_{16}$ M_r 1317

[5989-77-5]

DÉFINITION

(2*R*,3*R*)-2,3-Dihydroxybutanedioate de bis[(6a*R*,9*R*,10a*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-5-benzyl-10b-hydroxy-2-méthyl-3,6-dioxooctahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide].

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 5,0 mg de tartrate de dihydroergotamine dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Examinée de 250 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente 2 maximums d'absorption respectivement à 281 nm et 291 nm ainsi qu'un épaulement à 275 nm. Au-dessus de 320 nm, l'absorbance est négligeable. L'absorbance spécifique au maximum à 281 nm est de 95 à 115 (substance desséchée).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *tartrate de dihydroergotamine SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Mettez en suspension environ 15 mg de tartrate de dihydroergotamine dans 1 mL d'*eau R*. 0,1 mL de la suspension donne la réaction (b) des tartrates (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 ou JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,1 g de tartrate de dihydroergotamine dans de l'*alcool à 85 pour cent V/V R* en tiédissant prudemment dans un bain-marie à 40 °C et complétez à 50 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,5 pour la solution surnageante.

Mettez en suspension 50 mg de tartrate de dihydroergotamine dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et agitez pendant 10 min. Laissez reposer.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 52 à – 57 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de tartrate de dihydroergotamine dans de la *pyridine anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez les solutions témoins et les solutions à examiner immédiatement avant l'emploi et dans l'ordre indiqué.*

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *tartrate de dihydroergotamine SCR* dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chloroforme R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 2,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 50 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chloroforme R.*

Solution témoin (c). Prélevez 2 mL de solution témoin (b) et complétez à 5 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chloroforme R.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de tartrate de dihydroergotamine dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chloroforme R* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chloroforme R.*

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, acétate d'éthyle R, chlorure de méthylène R* (1:6:50:50 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : à l'abri de la lumière sur un parcours de 15 cm. Faites sécher la plaque dans un courant d'air froid pendant 1 min au maximum. Développez de nouveau à l'abri de la lumière sur un parcours de 15 cm avec de la phase mobile récemment préparée.

Séchage : dans un courant d'air froid.

Détection : pulvérisez abondamment de la *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R7*, puis faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud pendant environ 2 min.

Limites : dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) et au plus 2 d'entre elles peuvent être plus intenses que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,200 g de tartrate de dihydroergotamine.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de tartrate de dihydroergotamine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,05 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,05 M* correspond à 32,93 mg de $C_{70}H_{80}N_{10}O_{16}$.

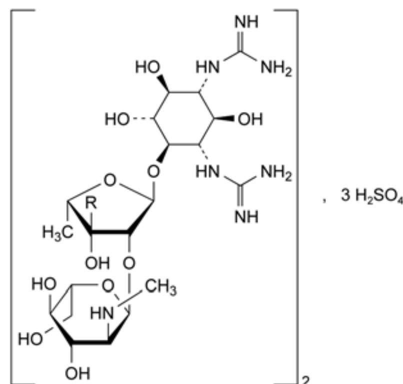
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

04/2010:0485

DIHYDROSTREPTOMYCINE (SULFATE DE) POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Dihydrostreptomycini sulfas ad usum veterinarium



Composé	R	Formule brute	M_r
sulfate de dihydrostreptomycine	CH_2OH	$C_{42}H_{88}N_{14}O_{36}S_3$	1461
sulfate de streptomycine	CHO	$C_{42}H_{84}N_{14}O_{36}S_3$	1457

[5490-27-7]

DÉFINITION

Composé principal : trisulfate de bis[*N,N'''*-[(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-4-[[5-désoxy-2-*O*-[2-désoxy-2-(méthylamino)-α-L-glucopyranosyl]-3-*C*-(hydroxyméthyl)-α-L-lyxofuranosyl]oxy]-2,5,6-trihydroxycyclohexane-1,3-diyl]diguanidine].

Sulfate d'une substance obtenue par hydrogénation catalytique de la streptomycine ou par tout autre moyen.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Des stabilisants peuvent être ajoutés.

Teneur :

– *somme des teneurs pour cent en sulfate de dihydrostreptomycine et en sulfate de streptomycine* : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée),
– *sulfate de streptomycine* : au maximum 2,0 pour cent (substance desséchée).

PRODUCTION

La méthode de production utilisée est validée pour démontrer que le produit satisferait à l'essai suivant si celui-ci était appliqué.

Toxicité anormale (*2.6.9*). Injectez à chaque souris 1 mg de substance à examiner dissous dans 0,5 mL d'*eau pour préparations injectables R*.

CARACTÈRES

Aspect : poudre hygroscopique, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, E.

Deuxième identification : B, C, D, E.

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *sulfate de dihydrostreptomycine SCR* dans 5,0 mL d'*eau R.*

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de la solution témoin (a) et complétez à 5,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *monosulfate de kanamycine SCR* et 10 mg de *sulfate de néomycine SCR* dans de l'*eau R,* ajoutez 2,0 mL de solution témoin (a), mélangez soigneusement et complétez à 10 mL avec de l'*eau R.*

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : solution de *phosphate monopotassique R* à 70 g/L.

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : pulvérisez un mélange à volumes égaux d'une solution de *1,3-dihydroxynaphtalène R* à 2 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et d'une solution d'*acide sulfurique R* à 460 g/L. Chauffez à 150 °C pendant 5-10 min.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– le chromatogramme présente 3 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

C. Dissolvez 0,1 g de substance à examiner dans 2 mL d'*eau R,* ajoutez 1 mL de *solution d'α-naphtol R* et 2 mL d'un mélange à volumes égaux de *solution concentrée d'hypochlorite de sodium R* et d'*eau R*. Il se développe une coloration rouge.

D. Dissolvez 10 mg de substance à examiner dans 5 mL d'*eau R* et ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Chauffez au bain-marie pendant 2 min. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*α-naphtol R* à 5 g/L dans de l'*hydroxyde de sodium 1 M* et chauffez au bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration rose violacé.

E. La substance à examiner donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 5 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*). Laissez reposer à l'abri de la lumière et à environ 20 °C pendant 24 h. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*).

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 83,0 à – 91,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *sulfate de dihydrostreptomycine SCR* (contenant les impuretés A, B et C) dans 5,0 mL d'*eau R.*

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (d). Dissolvez 10 mg de *sulfate de streptomycine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Mélangez 0,1 mL de cette solution et 1,0 mL de solution témoin (a).

Solution témoin (e). Prélevez 1,0 mL de la solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile : solution dans l'*eau R* contenant 4,6 g/L de *sulfate de sodium anhydre R,* 1,5 g/L d'*octanesulfonate de sodium R,* 120 mL/L d'*acétonitrile R1* et 50 mL/L d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 27,2 g/L ajustée à pH 3,0 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 22,5 g/L.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la dihydrostreptomycine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *sulfate de dihydrostreptomycine SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus à la streptomycine et aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport à la dihydrostreptomycine (temps de rétention = environ 57 min) :
impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,8 ; streptomycine = environ 0,9 ; impureté C = environ 0,95.

Conformité du système :

– rapport pic/vallée (a) : au minimum 1,1, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à la streptomycine et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) ;
– rapport pic/vallée (b) : au minimum 5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la dihydrostreptomycine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) ;
– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) est semblable au chromatogramme fourni avec le *sulfate de dihydrostreptomycine SCR.*

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,5,
– *impureté C* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),
– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),

Monographies D-E

– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (5,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à la streptomycine.

Métaux lourds (*2.4.8*) : 20 ppm.

1,0 g de substance à examiner satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sous vide poussé à 60 °C pendant 4 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,50 UI/mg, si la substance à examiner est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solutions témoins (a) et (e).

Calculez la teneur pour cent en sulfate de streptomycine en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) et en tenant compte de la teneur déclarée du *sulfate de dihydrostreptomycine SCR*.

Calculez la teneur pour cent en sulfate de dihydrostreptomycine en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et en tenant compte de la teneur déclarée du *sulfate de dihydrostreptomycine SCR*.

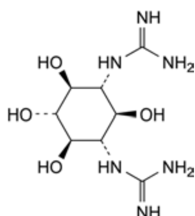
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

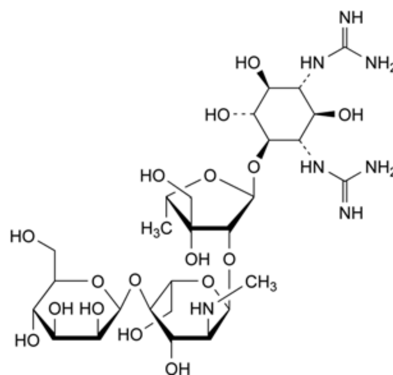
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: D.*

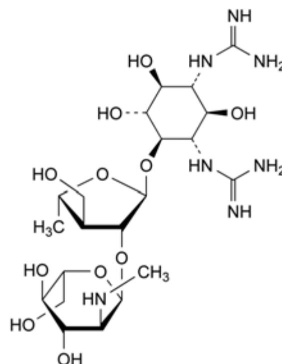


A. *N,N'''*-[(1*R*,2*s*,3*S*,4*R*,5*r*,6*S*)-2,4,5,6-tétrahydroxycyclohexane-1,3-diyl]diguanidine (streptidine),



B. *N,N'''*-[(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2,4,5-trihydroxy-6-[[β-D-mannopyranosyl-(1→4)-2-désoxy-2-(méthylamino)-α-L-glucopyranosyl-(1→2)-5-désoxy-3-*C*-(hydroxyméthyl)-α-L-lyxofuranosyl]oxy]cyclohexane-1,3-diyl]diguanidine (dihydrostreptomycine B),

C. structure inconnue,

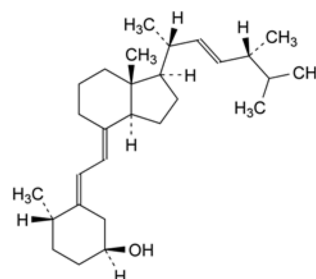


D. *N,N'''*-[(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-4-[[3,5-didésoxy-2-*O*-[2-désoxy-2-(méthylamino)-α-L-glucopyranosyl]-3-(hydroxyméthyl)-α-L-arabinofuranosyl]oxy]-2,5,6-trihydroxycyclohexane-1,3-diyl]diguanidine (désoxydihydrostreptomycine).

01/2008:2014

DIHYDROTACHYSTÉROL

Dihydrotachysterolum



$C_{28}H_{46}O$ M_r 398,7

[67-96-9]

DÉFINITION

(5*E*,7*E*,22*E*)-9,10-Séco-10α-ergosta-5,7,22-trién-3β-ol.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : cristaux incolores ou poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans l'hexane, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le dihydrotachystérol présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *dihydrotachystérol SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, enregistrez de nouveaux spectres en utilisant les résidus après recristallisation dans le *méthanol R*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 99 à + 103.

Dissolvez 0,500 g de dihydrotachystérol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,00 mg de dihydrotachystérol dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 1,0 mg de *dihydrotachystérol pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B et C) dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,00 mg de *dihydrotachystérol SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 3,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (4 μm) trifonctionnel à particules sphériques,
- *température* : 40 °C.

Phase mobile : *décanol R, eau pour chromatographie R, acétonitrile pour chromatographie R* (1:25:1000 *V/V/V*).

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à longueur d'onde variable pouvant opérer à 251 nm et à 203 nm.

Injection : 5 μL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du dihydrotachystérol.

Identification des impuretés : solution témoin (a) :

- utilisez le chromatogramme obtenu à 203 nm et le chromatogramme à 203 nm fourni avec le *dihydrotachystérol pour conformité du système SCR* pour identifier le pic dû à l'impureté A,
- utilisez le chromatogramme obtenu à 251 nm et le chromatogramme à 251 nm fourni avec le *dihydrotachystérol pour conformité du système SCR* pour identifier les pics dus aux impuretés B et C.

Rétention relative par rapport au dihydrotachystérol (temps de rétention = environ 15 min) : impureté B = environ 0,9 ; impureté C = environ 1,2 ; impureté A (non visible à 251 nm, détectée à 203 nm) = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *rapport pic/vallée* : au minimum 4, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au dihydrotachystérol dans le chromatogramme obtenu à 251 nm.

Examinez le chromatogramme obtenu à 203 nm pour l'impureté A et le chromatogramme obtenu à 251 nm pour les impuretés autres que A.

Limites :

- *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
- *impuretés B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0.2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
- *total (en incluant A)* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) à 251 nm (1,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 40,0 mg de dihydrotachystérol.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Détection : spectrophotomètre à 251 nm.

Injection : solution à examiner et solution témoin (b).

Calculez la teneur pour cent en $C_{28}H_{46}O$ en utilisant les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin (b) ainsi que la teneur déclarée du *dihydrotachystérol SCR*.

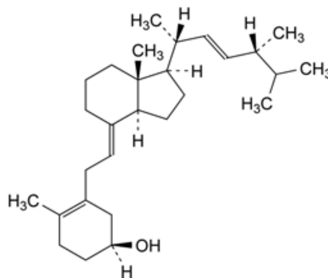
CONSERVATION

En récipient étanche, sous gaz inerte et à une température de 2 °C à 8 °C.

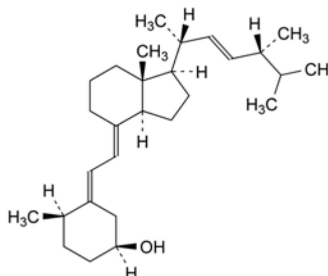
Après ouverture, le contenu du récipient est à utiliser immédiatement.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.

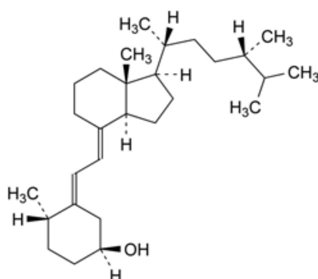


A. (7*E*,22*E*)-9,10-sécoergosta-5(10),7,22-trién-3β-ol (dihydrovitamine D_2-I),



B. (5*E*,7*E*,22*E*)-9,10-sécoergosta-5,7,22-trién-3β-ol (dihydrovitamine D_2-IV),

Monographies D-E

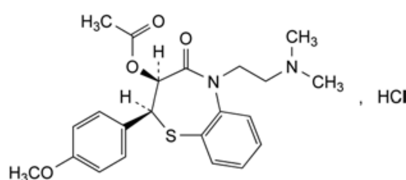


C. (5*E*,7*E*)-9,10-séco-10α-ergosta-5,7-dién-3β-ol (dihydrotachystérol$_4$).

07/2010:1004

DILTIAZEM (CHLORHYDRATE DE)

Diltiazemi hydrochloridum



$C_{22}H_{27}ClN_2O_4S$ M_r 451,0
[33286-22-5]

DÉFINITION

Chlorhydrate de l'acétate de (2*S*,3*S*)-5-[2-(diméthylamino)éthyl]-2-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

F : environ 213 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate de diltiazem SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
   Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de diltiazem dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.
   Solution témoin. Dissolvez 50 mg de *chlorhydrate de diltiazem SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.
   Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.
   Phase mobile : *acide acétique R, eau R, chlorure de méthylène R, éthanol anhydre R* (1:3:10:12 *V/V/V/V*).
   Dépôt : 10 µL.
   Développement : sur les 2/3 de la plaque.
   Séchage : à l'air.
   Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.
   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de diltiazem dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL de *solution de reineckate d'ammonium R*. Il se forme un précipité rose.

D. Le chlorhydrate de diltiazem donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,00 g de chlorhydrate de diltiazem dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,3 à 5,3.

Prélevez 2,0 mL de solution S et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 115 à + 120 (substance desséchée).

Prélevez 5,0 mL de solution S et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de diltiazem dans la phase mobile et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *diltiazem pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté A) dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 0,3 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile : mélangez 5 volumes d'*éthanol anhydre R*, 25 volumes d'*acétonitrile R* et 70 volumes d'une solution contenant 6,8 g/L de *phosphate monopotassique R* et 0,1 mL/L de *N,N-diméthyloctylamine R*, ajustée à pH 4,5 avec de l'*acide phosphorique dilué R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention du diltiazem.

Rétention relative par rapport au diltiazem (temps de rétention = environ 5 min) : impureté A = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (a) :
- *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté A et au diltiazem ; si nécessaire, ajustez la teneur en *N,N*-diméthyloctylamine de la phase mobile ;
- *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 pour le pic dû à l'impureté A ; si nécessaire, ajustez la teneur en *N,N*-diméthyloctylamine de la phase mobile.

Limites :
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,33 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,17 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate de diltiazem dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de chlorhydrate de diltiazem.

Monographies D-E

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de diltiazem.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de chlorhydrate de diltiazem dans un mélange de 2 mL d'*acide formique anhydre R* et de 60 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

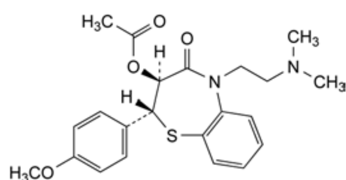
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 45,1 mg de $C_{22}H_{27}ClN_2O_4S$.

CONSERVATION

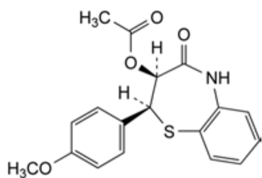
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

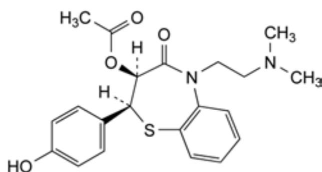
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D, E, F.*



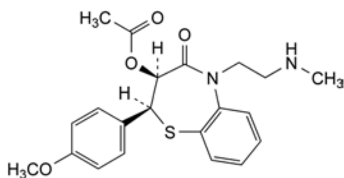
A. acétate de (2*R*,3*S*)-5-[2-(diméthylamino)éthyl]-2-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yle,



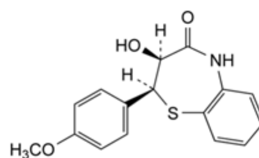
B. acétate de (2*S*,3*S*)-2-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yle,



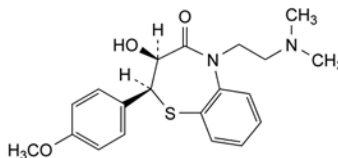
C. acétate de (2*S*,3*S*)-5-[2-(diméthylamino)éthyl]-2-(4-hydroxyphényl)-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yle,



D. acétate de (2*S*,3*S*)-2-(4-méthoxyphényl)-5-[2-(méthylamino)éthyl]-4-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1,5-benzothiazépin-3-yle,



E. (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépin-4(5*H*)-one,



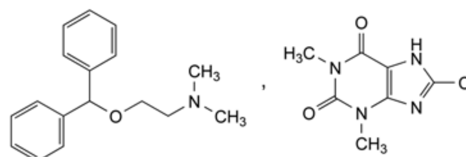
F. (2*S*,3*S*)-5-[2-(diméthylamino)éthyl]-3-hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazépin-4(5*H*)-one.

Monographies D-E

07/2009:0601

DIMENHYDRINATE

Dimenhydrinatum



$C_{24}H_{28}ClN_5O_3$ M_r 470,0
[523-87-5]

DÉFINITION

Diphénhydramine [2-(diphénylméthoxy)-*N*,*N*-diméthyléthanamine] 8-chlorothéophylline (8-chloro-1,3-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione).

Teneur :

– *diphénhydramine* ($C_{17}H_{21}NO$; M_r 255,4) : 53,0 pour cent à 55,5 pour cent (substance desséchée),
– *8-chlorothéophylline* ($C_7H_7ClN_4O_2$; M_r 214,6) : 44,0 pour cent à 46,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 102 °C à 106 °C.

B. Dissolvez 0,1 g de dimenhydrinate dans un mélange de 3 mL d'*eau R* et de 3 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 6 mL d'*eau R* et 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et refroidissez dans l'eau glacée pendant 30 min, en grattant si nécessaire la paroi du tube avec une baguette de verre pour amorcer la cristallisation. Dissolvez environ 10 mg du précipité obtenu dans 1 mL d'*acide chlorhydrique R*, ajoutez 0,1 g de *chlorate de potassium R* et évaporez à siccité dans un creuset de porcelaine. Le résidu est rougeâtre et devient rouge-violet par exposition aux vapeurs d'ammoniaque.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *dimenhydrinate SCR*.

D. A une solution de 0,2 g de dimenhydrinate dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, ajoutez 10 mL de *solution d'acide picrique R*. Amorcez la cristallisation en grattant la

paroi du tube avec une baguette de verre. Lavez le précipité à l'*eau R* et desséchez-le à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) du précipité est de 130 °C à 134 °C.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de dimenhydrinate dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 7,1 à 7,6 pour le filtrat.

A 0,4 g de dimenhydrinate, ajoutez 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, agitez pendant 2 min, puis filtrez.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (18:82 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de dimenhydrinate dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 57 mg de *chlorhydrate de diphénhydramine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de diphénhydramine SCR* (impureté F) dans 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez le contenu d'un flacon de *dimenhydrinate pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A et E) dans 1,0 mL du mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie postgreffé R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 10,0 g de *triéthylamine R2* dans 950 mL d'*eau R*, ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)	Débit (mL/min)
0 - 2	82	18	1,2
2 - 15	82 → 50	18 → 50	1,2
15 - 20	50 → 20	50 → 80	1,2 → 2,0
20 - 30	20	80	2,0

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *dimenhydrinate pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés A et E ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier l'impureté F.

Rétention relative par rapport à la diphénhydramine (temps de rétention = environ 13 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté E = environ 0,7 ; impureté F = environ 0,95.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté F et à la diphénhydramine.

Limites :

– *impuretés A, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impureté E* : au maximum 0,75 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide sur 1,000 g de dimenhydrinate.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dimenhydrinate.

DOSAGE

Diphénhydramine. Dissolvez 0,200 g de dimenhydrinate dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 25,54 mg de $C_{17}H_{21}NO$.

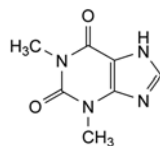
8-Chlorothéophylline. A 0,800 g de dimenhydrinate, ajoutez 50 mL d'*eau R*, 3 mL d'*ammoniaque diluée R1* et 0,6 g de *nitrate d'ammonium R*. Chauffez le mélange au bain-marie pendant 5 min. Ajoutez 25,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et continuez le chauffage au bain-marie pendant 15 min en agitant fréquemment. Refroidissez, ajoutez 25 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 250,0 mL avec de l'*eau R*. Filtrez et rejetez les 25 premiers millilitres du filtrat. Titrez 100,0 mL du filtrat par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 5 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2* jusqu'à virage au brun-jaune.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 21,46 mg de $C_7H_7ClN_4O_2$.

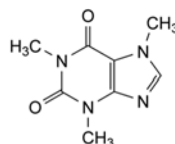
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, E, F.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: C, D, G, H, I, J, K.*

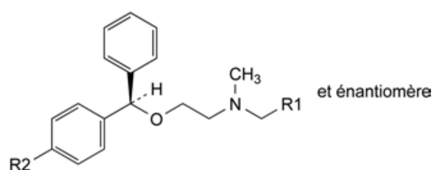


A. 1,3-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (théophylline),



C. 1,3,7-triméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (caféine),

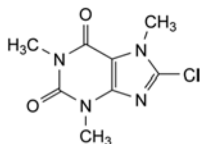
Monographies D-E



D. R1 = CH_2-N(CH_3)$_2$, R2 = H : *N*-[2-(diphénylméthoxy)éthyl]-*N*,*N′*,*N′*-triméthyléthane-1,2-diamine,

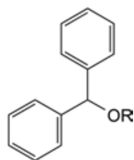
G. R1 = H, R2 = CH_3 : *N*,*N*-diméthyl-2-[(*RS*)-(4-méthylphényl)(phényl)méthoxy]éthanamine (4-méthyldiphénhydramine),

H. R1 = H, R2 = Br : 2-[(*RS*)-(4-bromophényl)(phényl)-méthoxy]-*N*,*N*-diméthyléthanamine (4-bromodiphénhydramine),



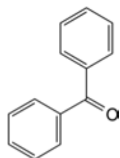
E. 8-chloro-1,3,7-triméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (8-chlorocaféine),

F. 2-(diphénylméthoxy)-*N*-méthyléthanamine (impureté A de diphénhydramine),



I. R = H : diphénylméthanol (benzhydrol),

K. R = CH(C_6H_5)$_2$: [oxybis(méthanetriyl)]tétrabenzène,

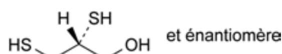


J. diphénylméthanone (benzophénone).

01/2008:0389

DIMERCAPROL

Dimercaprolum



$C_3H_8OS_2$ M_r 124,2
[59-52-9]

DÉFINITION

(2*RS*)-2,3-Disulfanylpropan-1-ol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore ou légèrement jaune.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans l'huile d'arachide, miscible à l'éthanol à 96 pour cent et au benzoate de benzyle.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 0,05 mL de dimercaprol dans 2 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*iode 0,05 M*. La coloration due à l'iode disparaît immédiatement.

B. Dissolvez 0,1 mL de dimercaprol dans 5 mL d'*eau R* et ajoutez 2 mL de *solution de sulfate de cuivre R*. Il se forme un précipité noir bleuâtre qui vire rapidement au gris foncé.

C. Dans un tube à essai à bouchon rodé, mettez en suspension dans un mélange de 2,8 mL d'*acide phosphorique dilué R* et de 6 mL d'*eau R*, 0,6 g de *bismuthate de sodium R* chauffé au préalable à 200 °C pendant 2 h. Ajoutez 0,2 mL de dimercaprol, mélangez et laissez reposer en agitant fréquemment pendant 10 min. A 1 mL du surnageant, ajoutez 5 mL d'une solution de *sel sodique d'acide chromotropique R* à 4 g/L dans l'*acide sulfurique R* et mélangez. Chauffez au bain-marie pendant 15 min. Il se développe une coloration rouge-violet.

ESSAI

Aspect de la substance. Le dimercaprol est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin B_6 ou JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 0,2 g de dimercaprol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,25 mL de *solution de vert de bromocrésol R* et 0,3 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est jaune. Le virage au bleu de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,568 à 1,574.

Halogénures. Faites chauffer à reflux 2,0 g de dimercaprol avec 25 mL de *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R* pendant 2 h. Faites évaporer l'éthanol dans un courant d'air chaud. Ajoutez 20 mL d'*eau R* et refroidissez. Ajoutez 40 mL d'*eau R* et 10 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R*. Faites bouillir doucement pendant 10 min, refroidissez et filtrez rapidement. Ajoutez 10 mL d'*acide nitrique dilué R* et 5,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M*. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 2 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2* jusqu'à coloration jaune rougeâtre. Effectuez un titrage à blanc, la différence entre les volumes de *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* utilisés dans les 2 titrages n'est pas supérieure à 1,0 mL.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de dimercaprol dans 40 mL de *méthanol R*. Ajoutez 20 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et 50,0 mL d'*iode 0,05 M*. Laissez reposer pendant 10 min et titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 6,21 mg de $C_3H_8OS_2$.

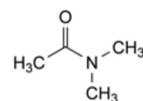
CONSERVATION

En récipient étanche, bien rempli, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

01/2008:1667

DIMÉTHYLACÉTAMIDE

Dimethylacetamidum



C_4H_9NO M_r 87,1
[127-19-5]

DÉFINITION

N,*N*-Diméthylacétamide.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore, légèrement hygroscopique.

Solubilité : miscible à l'eau, à l'éthanol à 96 pour cent et à la plupart des solvants organiques usuels.

Eb : environ 165 °C.

Monographies D-E

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Densité (*2.2.5*) : 0,941 à 0,944.

B. Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,435 à 1,439.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pellicules.

Comparaison : *spectre de référence du diméthylacétamide de la Ph. Eur.*

D. Diluez 50 mg de diméthylacétamide dans 1 mL de *méthanol R*. Ajoutez 1 mL d'une solution de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* à 15 g/L et mélangez. Ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, mélangez et laissez reposer pendant 30 min. Ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* puis ajoutez 1 mL d'une solution de *chlorure ferrique R* à 100 g/L dans l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Il se développe une coloration brun-rouge atteignant un maximum d'intensité après environ 5 min.

ESSAI

Aspect de la substance. Le diméthylacétamide est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. Diluez 50 mL de diméthylacétamide dans 50 mL d'*eau R* préalablement additionnée d'*hydroxyde de potassium 0,02 M* ou d'*acide chlorhydrique 0,02 M* jusqu'à coloration vert-bleu en présence de 0,5 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le retour à la coloration vert-bleu initiale ne nécessite pas plus de 5,0 mL d'*hydroxyde de potassium 0,02 M*.

Alcalinité. Diluez 50 mL de diméthylacétamide dans 50 mL d'*eau R* préalablement additionnée d'*hydroxyde de potassium 0,02 M* ou d'*acide chlorhydrique 0,02 M* jusqu'à coloration jaune en présence de 0,5 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le retour à la coloration jaune initiale ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,02 M*.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. La substance à examiner.

Solution témoin (a). Diluez un mélange de 1 mL de diméthylacétamide et de 1 mL de *diméthylformamide R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Diluez 1 mL de diméthylacétamide dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. Prélevez 0,1 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 1 μm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Vitesse linéaire : 30 cm/s.

Rapport de division : 1:20.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 15	80 → 200
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 0,5 μL.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au diméthylacétamide et à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *toute impureté* : au maximum 0,1 pour cent,
– *total* : au maximum 0,3 pour cent,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Diluez 4,0 g de diméthylacétamide dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Substances non volatiles : au maximum 20 ppm.

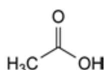
Evaporez à siccité 50 g de diméthylacétamide à l'aide d'un évaporateur rotatif, au bain-marie et à une pression ne dépassant pas 1 kPa. Desséchez le résidu à l'étuve à 170-175 °C. La masse du résidu est au maximum de 1 mg.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 0,100 g de diméthylacétamide.

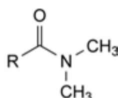
CONSERVATION

En récipient étanche et à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. acide acétique,



B. R = H : *N,N*-diméthylformamide,

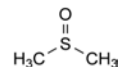
C. R = C_2H_5 : *N,N*-diméthylpropanamide,

D. R = CH_2-CH_2-CH_3 : *N,N*-diméthylbutanamide.

01/2008:0763

DIMÉTHYLSULFOXYDE

Dimethylis sulfoxidum



C_2H_6OS M_r 78,1

[67-68-5]

DÉFINITION

Sulfinylbisméthane.

CARACTÈRES

Aspect : liquide incolore ou cristaux incolores, hygroscopiques.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Densité (voir Essai).

B. Indice de réfraction (voir Essai).

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *diméthylsulfoxyde SCR*.

D. Dissolvez 50 mg de *chlorure de nickel R* dans 5 mL de diméthylsulfoxyde. La solution est jaune-vert. Chauffez au bain-marie à 50 °C. La coloration vire au vert ou vert-bleu. Refroidissez. La coloration vire au jaune-vert.

ESSAI

Acidité. Dissolvez 50,0 g de diméthylsulfoxyde dans 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. Le virage de l'indicateur de l'incolore au rose ne nécessite pas plus de 5,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Densité (*2.2.5*) : 1,100 à 1,104.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,478 à 1,479.

Point de solidification (*2.2.18*) : au minimum 18,3 °C.

Absorbance (*2.2.25*). Faites barboter de l'*azote R* pendant 15 min dans le diméthylsulfoxyde. Mesurez l'absorbance en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation. L'absorbance n'est pas supérieure à 0,30 à 275 nm, ni à 0,20 à 285 nm et 295 nm. Examiné de 270 nm à 350 nm, le diméthylsulfoxyde ne présente pas de maximum d'absorption.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,125 g de *bibenzyle R* dans de l'*acétone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 5,0 g de diméthylsulfoxyde dans de l'*acétone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 5,0 g de diméthylsulfoxyde dans de l'*acétone R*, ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin. Dissolvez 50,0 mg de diméthylsulfoxyde et 50 mg de *diméthylsulfone R* dans de l'*acétone R*, ajoutez 10,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétone R*.

Colonne :

– *matériau* : verre,
– *dimensions* : *l* = 1,5 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires pour chromatographie en phase gazeuse R* (125-180 µm) imprégnée de 10 pour cent *m/m* d'*adipate de polyéthylèneglycol R*.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Température :

– *colonne* : 165 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 190 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du diméthylsulfoxyde.

Ordre d'élution : diméthylsulfoxyde, diméthylsulfone, bibenzyle.

Temps de rétention : diméthylsulfoxyde = environ 5 min.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3 entre les pics dus au diméthylsulfoxyde et à la diméthylsulfone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,
– le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) ne présente pas de pic dont le temps de rétention est le même que celui du pic dû à l'étalon interne.

Limite :

– *total* : calculez le rapport *R* entre la surface du pic dû au diméthylsulfoxyde et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin ; s'il apparaît d'autres pics que le pic principal et le pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b), calculez le rapport entre la somme de la surface de ces pics et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à *R* (0,1 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 10,0 g de diméthylsulfoxyde.

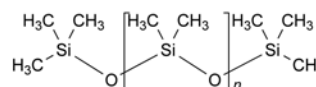
CONSERVATION

En récipient de verre, étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:0138
corrigé 6.2

DIMÉTICONE

Dimeticonum



[9006-65-9]

DÉFINITION

Poly(diméthylsiloxane) obtenu par hydrolyse et polycondensation de dichlorodiméthylsilane et de chlorotriméthylsilane. Les différents types de diméticone sont distingués par l'indication de la valeur de la viscosité cinématique nominale, représentée par un nombre placé après le nom de la substance.

Les diméticones correspondent à un degré de polymérisation (n = 20 à 400) tel que leur viscosité cinématique nominale est de 20 $mm^2 \cdot s^{-1}$ à 1300 $mm^2 \cdot s^{-1}$.

Les diméticones ayant une viscosité nominale égale ou inférieure à 50 $mm^2 \cdot s^{-1}$ *sont réservées à l'usage externe.*

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore, présentant diverses viscosités.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très peu soluble ou pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre, miscible à l'acétate d'éthyle, à la méthyléthylcétone et au toluène.

IDENTIFICATION

A. La diméticone est identifiée par sa viscosité cinématique à 25 °C (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Comparaison : *diméticone SCR*.

   Il n'est pas tenu compte de la région du spectre de 850 cm^{-1} à 750 cm^{-1}.

C. Dans un tube à essai, chauffez 0,5 g de diméticone sur une petite flamme jusqu'à l'apparition de fumées blanches. Renversez ce 1er tube à essai sur un 2nd contenant 1 mL d'une solution de *sel sodique d'acide chromotropique R* à 1 g/L dans l'*acide sulfurique R* de façon que les fumées atteignent la solution. Agitez le 2nd tube pendant environ 10 s, puis chauffez-le au bain-marie pendant 5 min. La solution est violette.

D. Dans un creuset de platine, préparez les cendres sulfuriques (*2.4.14*) de 50 mg de diméticone : la poudre blanche obtenue donne la réaction des silicates (*2.3.1*).

ESSAI

Acidité. A 2,0 g de diméticone, ajoutez 25 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éthanol anhydre R* et d'*éther R* préalablement neutralisé en présence de 0,2 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*, puis agitez. Le virage de la solution au bleu ne nécessite pas plus de 0,15 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Viscosité (*2.2.9*) : 90 pour cent à 110 pour cent de la viscosité cinématique nominale indiquée sur l'étiquette, déterminé à 25 °C.

Monographies D-E

Huiles minérales. Dans un tube à essai, introduisez 2 g de diméticone et examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. La fluorescence n'est pas plus intense que celle d'une solution de *sulfate de quinine R* à 0,1 ppm dans l'*acide sulfurique 0,005 M* examinée dans les mêmes conditions.

Composés phénylés. Dissolvez en agitant 5,0 g de diméticone dans 10 mL de *cyclohexane R*. Examinez la solution de 250 nm à 270 nm. A aucune longueur d'onde l'absorbance (*2.2.25*) n'est supérieure à 0,2.

Métaux lourds : au maximum 5 ppm.

Mélangez 1,0 g de diméticone avec du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Ajoutez 1,0 mL d'une solution extemporanée de *dithizone R* à 0,02 g/L dans le *chlorure de méthylène R,* 0,5 mL d'*eau R* et 0,5 mL d'un mélange de 1 volume d'*ammoniaque diluée R2* et de 9 volumes d'une solution de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* à 2 g/L. Préparez simultanément une solution témoin comme suit : à 20 mL de *chlorure de méthylène R,* ajoutez 1,0 mL d'une solution extemporanée de *dithizone R* à 0,02 g/L dans le *chlorure de méthylène R,* 0,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R* et 0,5 mL d'un mélange de 1 volume d'*ammoniaque diluée R2* et de 9 volumes d'une solution de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* à 2 g/L. Agitez immédiatement et énergiquement chaque solution pendant 1 min. S'il apparaît une coloration rouge dans la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que celle de la solution témoin.

Matières volatiles : au maximum 0,3 pour cent pour les diméticones dont la viscosité nominale est supérieure à 50 $mm^2 \cdot s^{-1}$, déterminé sur 1,00 g de diméticone par chauffage à l'étuve à 150 °C pendant 2 h dans une capsule d'un diamètre de 60 mm et d'une hauteur de 10 mm.

ÉTIQUETAGE

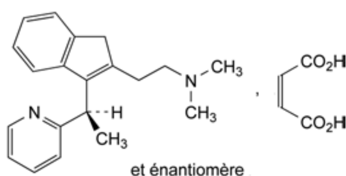
L'étiquette indique :

– la viscosité cinématique nominale par un nombre placé après le nom de la substance,
– dans les cas appropriés, que le produit est réservé à l'usage externe.

01/2008:1417
corrigé 6.0

DIMÉTINDÈNE (MALÉATE DE)

Dimetindeni maleas



$C_{24}H_{28}N_2O_4$ M_r 408,5
[3614-69-5]

DÉFINITION

(*Z*)-Butènedioate de *N,N*-diméthyl-2-[3-[(*RS*)-1-(pyridin-2-yl)éthyl]-1*H*-indén-2-yl]éthanamine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *maléate de dimétindène SCR*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,20 g de maléate de dimétindène dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Mélange de solvants : *acétone R, chlorure de méthylène R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de maléate de dimétindène dans le mélange de solvants et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *2-éthylpyridine R* (impureté A) dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *polyméthylphénylsiloxane R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Vitesse linéaire : environ 30 cm/s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 1	60
	1 - 34,3	60 → 260
	34,3 - 46,3	260
Chambre à injection		240
Détecteur		260

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 µL ; utilisez un injecteur avec division à un débit de 30 mL/min.

Enregistrement : 1,3 fois le temps de rétention du dimétindène.

Ordre d'élution : l'impureté A et l'acide maléique apparaissent dans les 8 premières minutes.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *facteur de symétrie* : au maximum 1,3 pour le pic principal.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impuretés B, C, D, E, F, G, H, I* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'acide maléique.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de maléate de dimétindène.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de maléate de dimétindène.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de maléate de dimétindène dans 80 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* et déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

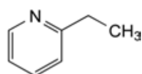
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,43 mg de $C_{24}H_{28}N_2O_4$.

CONSERVATION

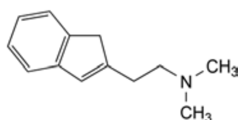
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

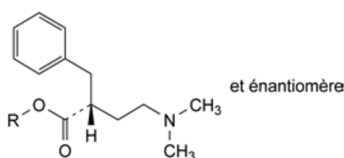
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I.



A. 2-éthylpyridine,

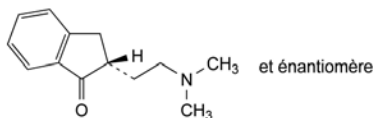


B. 2-(1*H*-indén-2-yl)-*N*,*N*-diméthyléthanamine,

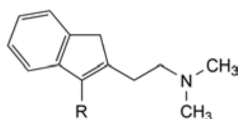


C. R = C_2H_5 : (2*RS*)-2-benzyl-4-(diméthylamino)butanoate d'éthyle,

D. R = H : acide (2*RS*)-2-benzyl-4-(diméthylamino)butanoïque,

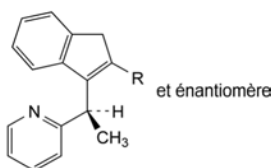


E. (2*RS*)-2-[2-(diméthylamino)éthyl]indan-1-one,



F. R = $[CH_2]_3$-CH_3 : 2-(3-butyl-1*H*-indén-2-yl)-*N*,*N*-diméthyléthanamine,

G. R = C_6H_5 : *N*,*N*-diméthyl-2-(3-phényl-1*H*-indén-2-yl)éthanamine,



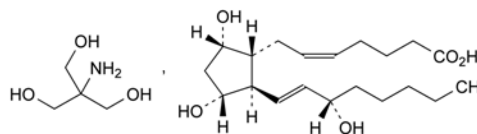
H. R = CH=CH_2 : 2-[(1*RS*)-1-(2-éthényl-1*H*-indén-3-yl)éthyl]pyridine,

I. R = CH_2-CH_2-NH-CH_3 : *N*-méthyl-2-[3-[(1*RS*)-1-(pyridin-2-yl)éthyl]-1*H*-indén-2-yl]éthanamine.

01/2008:1312

DINOPROST TROMÉTAMOL

Dinoprostum trometamolum



$C_{24}H_{45}NO_8$ M_r 475,6

[38562-01-5]

DÉFINITION

(*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-Dihydroxy-2-[(*E*)-(3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]cyclopentyl]hept-5-énoate ($PGF_{2\alpha}$) de trométamol.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'acétonitrile.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 19 à + 26 (substance anhydre).
   Dissolvez 0,100 g de dinoprost trométamol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *dinoprost trométamol SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (23:77 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de dinoprost trométamol dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dégradation du dinoprost trométamol en impureté B. Dissolvez 1 mg de dinoprost trométamol dans 1 mL de phase mobile et chauffez la solution dans un bain-marie à 85 °C pendant 5 min, puis refroidissez.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R1* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 19 pour cent.

Phase mobile : dissolvez 2,44 g de *phosphate monosodique R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ; ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R* (environ 0,6 mL) ; mélangez 770 mL de cette solution avec 230 mL d'*acétonitrile R1*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 200 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du pic principal (pour éluer les produits de dégradation formés au cours du chauffage) pour la solution témoin (a) et 10 min après l'élution du dinoprost pour la solution à examiner et la solution témoin (b).

Temps de rétention : impureté B = environ 55 min ; impureté A = environ 60 min ; dinoprost = environ 66 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés B et A et au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et au dinoprost ; si nécessaire, ajustez la composition de la phase mobile, en augmentant la teneur en acétonitrile pour diminuer les temps de rétention ;
– *facteur de symétrie* : au maximum 1,2 pour les pics dus aux impuretés A et B.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent) ;
– *impuretés B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent) et un seul au plus de ces pics peut présenter une surface supérieure à 0,5 fois celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû au trométamol (temps de rétention = environ 1,5 min).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de dinoprost trométamol.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (23:77 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de dinoprost trométamol dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 10,0 mg de *dinoprost trométamol SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R1* (5 μm) présentant un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 19 pour cent.

Phase mobile : dissolvez 2,44 g de *phosphate monosodique R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ; ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R* (environ 0,6 mL) ; mélangez 730 mL de cette solution avec 270 mL d'*acétonitrile R1*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 200 nm.

Injection : 20 μL.

Temps de rétention : dinoprost = environ 23 min.

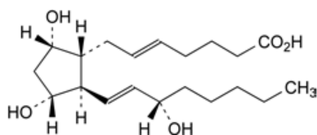
Conformité du système : solution témoin :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 2,0 pour cent pour le pic dû au dinoprost après 6 injections.

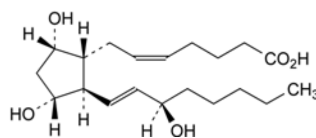
Calculez la teneur pour cent en dinoprost trométamol en tenant compte de la teneur déclarée en *dinoprost trométamol SCR*.

IMPURETÉS

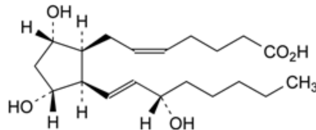
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



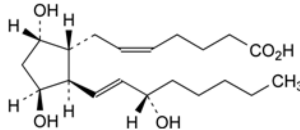
A. acide (*E*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(*E*)-(3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]cyclopentyl]hept-5-énoïque ((5*E*)-PGF$_{2\alpha}$; 5,6-*trans*-PGF$_{2\alpha}$),



B. acide (*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(*E*)-(3*R*)-3-hydroxyoct-1-ényl]cyclopentyl]hept-5-énoïque ((15*R*)-PGF$_{2\alpha}$; 15-épiPGF$_{2\alpha}$),



C. acide (*Z*)-7-[(1*S*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(*E*)-(3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]cyclopentyl]hept-5-énoïque ((8*S*)-PGF$_{2\alpha}$; 8-épiPGF$_{2\alpha}$),

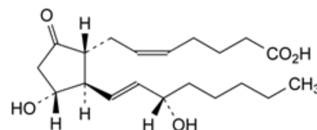


D. acide (*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3,5-dihydroxy-2-[(*E*)-(3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]cyclopentyl]hept-5-énoïque (11β-PGF$_{2\alpha}$; 11-épiPGF$_{2\alpha}$).

01/2008:1311

DINOPROSTONE

Dinoprostonum



$C_{20}H_{32}O_5$ M_r 352,5

[363-24-6]

DÉFINITION

Acide (*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(*E*)-(3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]hept-5-énoïque (PGE$_2$).

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans le méthanol, facilement soluble dans l'alcool.

La substance se dégrade à température ambiante.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 82 à – 90 (substance anhydre).
Dissolvez extemporanément 50,0 mg de dinoprostone dans de l'*alcool R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *dinoprostone SCR*.

ESSAI

Préparez les solutions extemporanément.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 10,0 mg de dinoprostone dans une solution de *méthanol R2* à 58 pour cent *V/V* et complétez à 2,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 20,0 mg de dinoprostone dans une solution de *méthanol R2* à 58 pour cent *V/V* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Monographies D-E

Solution témoin (a). Dissolvez 1 mg de *dinoprostone SCR* et 1 mg d'*impureté C de dinoprostone SCR* dans une solution de *méthanol R2* à 58 pour cent *V/V* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 4,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec une solution de *méthanol R2* à 58 pour cent *V/V*.

Solution témoin (b). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec une solution de *méthanol R2* à 58 pour cent *V/V*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec une solution de *méthanol R2* à 58 pour cent *V/V*.

Solution témoin (c). Pour la préparation in situ des produits de dégradation (impureté D et impureté E), dissolvez 1 mg de dinoprostone dans 100 µL d'*hydroxyde de sodium 1 M* (la solution vire au rouge-brun), laissez reposer pendant 4 min, ajoutez 150 µL d'*acide acétique 1 M* (la solution devient opalescente blanc-jaune) et complétez à 5,0 mL avec une solution de *méthanol R2* à 58 pour cent *V/V*.

Solution témoin (d). Dissolvez 20 mg de *dinoprostone SCR* dans une solution de *méthanol R2* à 58 pour cent *V/V* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R,*
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 42 volumes d'une solution d'*acide acétique R* à 0,2 pour cent *V/V* et 58 volumes de *méthanol R2*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL ; injectez la solution à examiner (a) et les solutions témoins (a), (b) et (c).

Rétention relative par rapport à la dinoprostone (temps de rétention = environ 18 min) : impureté C = environ 1,2 ; impureté D = environ 1,8 ; impureté E = environ 2,0.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,8 entre les pics dus à la dinoprostone et à l'impureté C. Si nécessaire, ajustez la concentration de la solution d'acide acétique et/ou de méthanol (augmentez la concentration de la solution d'acide acétique pour augmenter le temps de rétention de la dinoprostone et de l'impureté C et augmentez la concentration du méthanol pour réduire le temps de rétention des 2 composés).

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté D = 0,2 ; impureté E = 0,7,
– *impureté C* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
– *impureté D* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *impureté E* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total des autres impuretés* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

S'il apparaît un pic dont la rétention relative par rapport à la dinoprostone est d'environ 0,8 et dont la teneur est supérieure à 0,5 pour cent ou si le total des autres impuretés est supérieur à 1,0 pour cent, enregistrez le chromatogramme de la solution à examiner (a) avec un détecteur réglé à 230 nm. Si la surface du pic à 230 nm correspond à 2 fois la surface mesurée à 210 nm, multipliez la surface à 210 nm par 0,2 (facteur de correction de l'impureté F).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 0,50 g de dinoprostone.

DOSAGE

Préparez les solutions extemporanément.

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées.

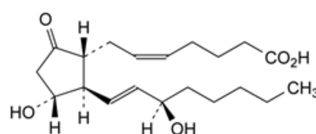
Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (d).

Calculez la teneur pour cent en $C_{20}H_{32}O_5$.

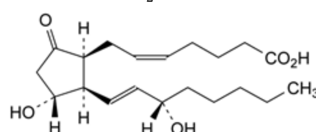
CONSERVATION

A une température ne dépassant pas – 15 °C.

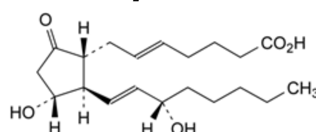
IMPURETÉS



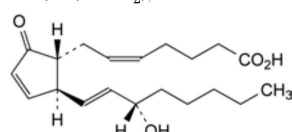
A. acide (*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(*E*)-(3*R*)-3-hydroxyoct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]hept-5-énoïque (15-épiPGE$_2$; (15*R*)-PGE$_2$),



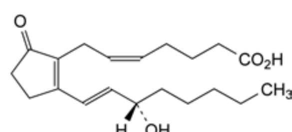
B. acide (*Z*)-7-[(1*S*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(*E*)-(3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]hept-5-énoïque (8-épiPGE$_2$; (8*S*)-PGE$_2$),



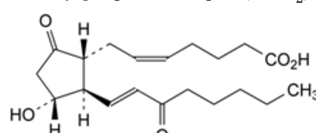
C. acide (*E*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(*E*)-(3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]hept-5-énoïque (5-*trans*-PGE$_2$; (5*E*)-PGE$_2$),



D. acide (*Z*)-7-[(1*R*,2*S*)-2-[(*E*)-(3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]-5-oxocyclopent-3-ényl]hept-5-énoïque (PGA$_2$),



E. acide (*Z*)-7-[2-[(*E*)-(3*S*)-3-hydroxyoct-1-ényl]-5-oxocyclopent-1-ényl]hept-5-énoïque (PGB$_2$),



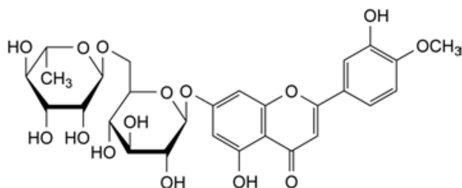
F. acide (*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-[(*E*)-3-oxooct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]hept-5-énoïque (15-oxo-PGE$_2$; 15-céto-PGE$_2$).

Monographies
D-E

01/2008:1611

DIOSMINE

Diosminum



$C_{28}H_{32}O_{15}$ M_r 609

[520-27-4]

DÉFINITION

7-[[6-*O*-(6-Désoxy-α-L-mannopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-4*H*-1-benzopyran-4-one.

Substance obtenue par oxydation avec de l'iode, de (2*S*)-7-[[6-*O*-(6-désoxy-α-L-mannopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-2,3-dihydro-4*H*-benzopyran-4-one (hespéridine) d'origine naturelle.

Teneur : 90,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaune-gris à jaune clair, hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le diméthylsulfoxyde, pratiquement insoluble dans l'alcool. La diosmine se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *diosmine SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Iode : au maximum 0,1 pour cent.

Déterminez la teneur totale en iode par potentiométrie, après combustion de la substance dans l'oxygène (*2.5.10*), en utilisant une électrode sélective de l'ion iodure (*2.2.36*).

Solution à examiner. Enveloppez 0,100 g de diosmine dans un morceau de papier filtre. Placez le tout dans un porte-échantillon. Versez dans la fiole 50 mL d'une solution d'*hydrazine R* à 0,2 g/L. Faites passer de l'oxygène dans la fiole pendant 10 min. Calcinez le papier filtre. Agitez le contenu de la fiole immédiatement après la fin de la combustion pour dissoudre entièrement les produits de combustion. Maintenez sous agitation pendant 1 h.

Solution témoin. Prélevez 2,0 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 16,6 g/L et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Dans un vase à précipiter, introduisez 30 mL d'une solution de *nitrate de potassium R* à 200 g/L dans de l'*acide nitrique 0,1 M*. Immergez les électrodes et agitez pendant 10 min. Le potentiel de la solution doit rester stable (nT_1). Ajoutez 1 mL de solution à examiner et mesurez le potentiel (nT_2).

Dans un vase à précipiter, placez 30 mL d'une solution de *nitrate de potassium R* à 200 g/L dans de l'*acide nitrique 0,1 M*. Immergez les électrodes et agitez pendant 10 min. Le potentiel de la solution doit rester stable (nR_1). Ajoutez 80 µL de solution témoin et mesurez le potentiel (nR_2).

La valeur absolue $|nT_2 - nT_1|$ n'est pas supérieure à la valeur absolue $|nR_2 - nR_1|$.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de diosmine dans du *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *diosmine SCR* dans du *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec du *diméthylsulfoxyde R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg de *diosmine pour conformité du système SCR* dans du *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R, acide acétique glacial R, méthanol R, eau R* (2:6:28:66 *V/V/V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 275 nm.

Injection : injecteur à boucle de 10 µL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention de la diosmine.

Rétention relative par rapport à la diosmine (temps de rétention = environ 4,6 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté B = environ 0,6 ; impureté C = environ 0,8 ; impureté D = environ 2,2 ; impureté E = environ 2,6 ; impureté F = environ 4,5.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus aux impuretés B et C.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,38 ; impureté F = 0,61,
– *impureté A* : au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (5 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3 pour cent),
– *impureté E* : au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3 pour cent),
– *impureté F* : au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *total des autres impuretés et de l'impureté A* : au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (10 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,02 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

2,0 g de diosmine satisfont à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 4,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 6,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de diosmine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de diosmine.

DOSAGE

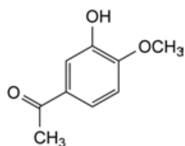
Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

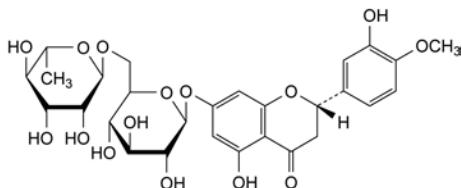
CONSERVATION

En récipient étanche.

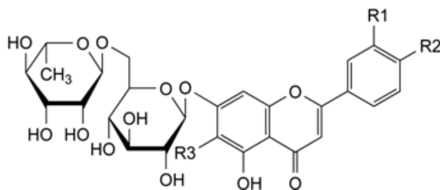
IMPURETÉS



A. 1-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)éthanone (acétoisovanillone),



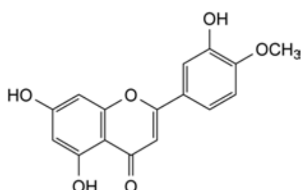
B. (2*S*)-7-[[6-*O*-(6-désoxy-α-L-mannopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-2,3-dihydro-4*H*-1-benzopyran-4-one (hespéridine),



C. R1 = R3 = H, R2 = OH : 7-[[6-*O*-(6-désoxy-α-L-mannopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-4*H*-1-benzopyran-4-one (isorhoïfoline),

D. R1 = OH, R2 = OCH_3, R3 = I : 7-[[6-*O*-(6-désoxy-α-L-mannopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-6-iodo-4*H*-1-benzopyran-4-one (6-iododiosmine),

E. R1 = R3 = H, R2 = OCH_3 : 7-[[6-*O*-(6-désoxy-α-L-mannopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-hydroxy-2-(4-méthoxyphényl)-4*H*-1-benzopyran-4-one (linarine),

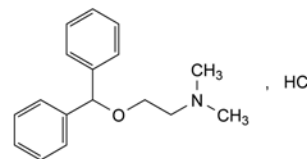


F. 5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-4*H*-1-benzopyran-4-one (diosmétine).

01/2008:0023
corrigé 6.0

DIPHÉNHYDRAMINE (CHLORHYDRATE DE)

Diphenhydramini hydrochloridum



$C_{17}H_{22}ClNO$ — M_r 291,8

[147-24-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 2-(diphénylméthoxy)-*N,N*-diméthyléthanamine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : C, D.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 168 °C à 172 °C.

B. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de diphénhydramine dans de l'*alcool R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Examinée de 230 nm à 350 nm, la solution présente 3 maximums d'absorption (*2.2.25*) à 253 nm, 258 nm et 264 nm. Le rapport entre les absorbances mesurées aux maximums à 258 nm et à 253 nm est de 1,1 à 1,3. Le rapport entre les absorbances mesurées aux maximums à 258 nm et à 264 nm est de 1,2 à 1,4.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *chlorhydrate de diphénhydramine SCR*.

D. Le chlorhydrate de diphénhydramine donne les réactions des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de diphénhydramine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S, de même que sa dilution au 1/5, est limpide (*2.2.1*). La solution S n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,15 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,25 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rose. Le virage au jaune de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 70 mg de chlorhydrate de diphénhydramine dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Monographies D-E

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté A de diphénhydramine SCR* et 5 mg de *diphénylméthanol R* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution, ajoutez 1,5 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 35 volumes d'*acétonitrile R* et 65 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 5,4 g/L ajustée à pH 3,0 à l'aide d'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 7 fois le temps de rétention de la diphénhydramine.

Rétention relative par rapport à la diphénhydramine (temps de rétention = environ 6 min) : impureté A = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,5 ; impureté C = environ 1,8 ; impureté D = environ 2,6 ; impureté E = environ 5,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la diphénhydramine et à l'impureté A.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté D par 0,7,
– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de diphénhydramine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de diphénhydramine.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de diphénhydramine dans 50 mL d'*alcool R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

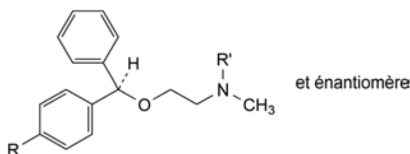
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 29,18 mg de $C_{17}H_{22}ClNO$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

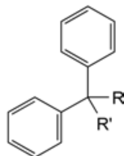
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



A. R = R′ = H : 2-(diphénylméthoxy)-*N*-méthyléthanamine,

B. R = R′ = CH_3 : 2-[(*RS*)-(4-méthylphényl)phénylméthoxy]-*N,N*-diméthyléthanamine,

C. R = Br, R′ = CH_3 : 2-[(*RS*)-(4-bromophényl)phénylméthoxy]-*N,N*-diméthyléthanamine,



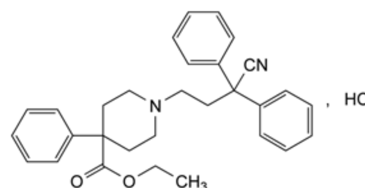
D. R = OH, R′ = H : diphénylméthanol (benzhydrol),

E. R + R′ = O : diphénylméthanone (benzophénone).

01/2008:0819
corrigé 6.0

DIPHÉNOXYLATE (CHLORHYDRATE DE)

Diphenoxylati hydrochloridum



$C_{30}H_{33}ClN_2O_2$ M_r 489,1
[3810-80-8]

DÉFINITION

Le chlorhydrate de diphénoxylate contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de chlorhydrate de 1-(3-cyano-3,3-diphénylpropyl)-4-phénylpipéridine-4-carboxylate d'éthyle, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'alcool.

Le chlorhydrate de diphénoxylate fond en se décomposant vers 220 °C.

IDENTIFICATION

A. Examinez le chlorhydrate de diphénoxylate par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le *spectre de référence du chlorhydrate de diphénoxylate de la Ph. Eur.*

B. Dissolvez 30 mg environ de chlorhydrate de diphénoxylate dans 5 mL de *méthanol R*. Ajoutez 0,25 mL d'*acide nitrique R* et 0,4 mL de *solution de nitrate d'argent R1*. Agitez et laissez reposer. Il se forme un précipité caillebotté. Centrifugez et lavez avec 3 fois 2 mL de *méthanol R*. Effectuez cette opération rapidement et à l'abri de la lumière vive. Mettez le précipité en suspension dans 2 mL d'*eau R* et ajoutez 1,5 mL d'*ammoniaque R*. Le précipité se dissout facilement.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de diphénoxylate dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice octadécylsilylé approprié (5 µm) contenant un indicateur de fluorescence dont l'intensité est optimale à 254 nm.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de diphénoxylate dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 2 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 2 volumes de *chlorure de méthylène R.*

Solution témoin (b). Dissolvez 0,50 g de chlorhydrate de diphénoxylate dans 25 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 15 g/L dans le *méthanol R* et ajoutez 1 mL d'*eau R*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 4 h. Refroidissez et ajoutez 25 mL d'*acide chlorhydrique 0,5 M.* Agitez avec 100 mL de *chlorure de méthylène R*. Recueillez la couche inférieure et évaporez-la au bain-marie à siccité. Dissolvez le résidu dans 10 mL d'un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 2 volumes de *chlorure de méthylène R,* ajoutez 10 mL de solution à examiner et complétez à 25 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 2 volumes de *chlorure de méthylène R.*

Déposez séparément, sur une plaque de 100 mm de côté, 1 µL de chaque solution. Développez dans une cuve non saturée sur un parcours de 7 cm avec un mélange de 10 volumes de *méthanol R*, de 30 volumes d'une solution de *chlorure de sodium R* à 59 g/L et de 60 volumes de *dioxane R*. Faites sécher la plaque à l'étuve à 160 °C pendant 15 min et, sans la laisser refroidir, placez-la dans une cuve fermée contenant 20 mL environ d'*acide nitrique fumant R* pendant 30 min. Retirez la plaque et chauffez-la à 160 °C pendant 15 min. Laissez refroidir et examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches principales nettement séparées.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de diphénoxylate, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de diphénoxylate, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de chlorhydrate de diphénoxylate dans 40 mL d'*alcool R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par la *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume de *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL de *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 48,91 mg de $C_{30}H_{33}ClN_2O_2$.

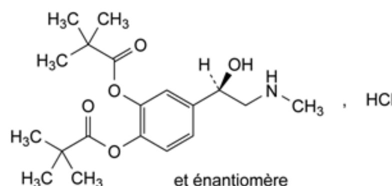
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1719
corrigé 7.0

DIPIVÉFRINE (CHLORHYDRATE DE)

Dipivefrini hydrochloridum



$C_{19}H_{30}ClNO_5$ M_r 387,9
[64019-93-8]

DÉFINITION

Chlorhydrate du bis(2,2-diméthylpropanoate) de 4-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-(méthylamino)éthyl]-1,2-phénylène.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très soluble dans le méthanol, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

F : environ 160 °C.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Préparation : pastilles.
   Comparaison : *chlorhydrate de dipivéfrine SCR.*
B. Le chlorhydrate de dipivéfrine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Impuretés A et B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate de dipivéfrine dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 10,0 mL avec le même acide.

Solution témoin. Dissolvez 10,0 mg d'*adrénaline R* et 10,0 mg de *chlorhydrate d'adrénalone R* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* puis complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M. Protégez cette solution de la lumière.*

Colonne :
– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé à groupement polaire intercalé, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile :
– *phase mobile A* : solution d'*acide formique anhydre R* à 0,1 pour cent *V/V*,
– *phase mobile B* : *méthanol R2, acétonitrile R* (40:60 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	100	0
3 - 5	100 → 40	0 → 60
5 - 10	40	60

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm.

Injection : 10 µL.

Monographies D-E

Temps de rétention : impureté A = environ 2,2 min ; impureté B = environ 3,2 min.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'impureté B.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants. Mélangez 40 volumes de *méthanol R2* et 60 volumes d'*acétonitrile R*. Mélangez 55 volumes de ce mélange et 45 volumes d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de dipivéfrine dans le mélange de solvants et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *dipivéfrine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés C, D et E) dans le mélange de solvants et complétez à 2,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg de *chlorhydrate de dipivéfrine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 2,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé à groupement polaire intercalé, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 45 volumes d'une solution d'*ammoniaque concentrée R* à 2,7 g/L ajustée à pH 10,0 avec de l'*acide acétique dilué R*, et 55 volumes d'un mélange de 40 volumes de *méthanol R2* et de 60 volumes d'*acétonitrile R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la dipivéfrine.

Rétention relative par rapport à la dipivéfrine (temps de rétention = environ 7 min) : impuretés C et D = environ 0,4 ; impureté E = environ 1,3 ; impureté F = environ 2,0.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à la dipivéfrine et à l'impureté E.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface des pics des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impuretés C et D = 0,5 ; impureté E = 0,06 ;

– *somme des impuretés C et D* : au maximum 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;

– *impuretés E, F* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;

– *total* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;

– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent). Ne tenez pas compte des pics dont le coefficient de distribution massique est inférieur 0,5.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 6 h sur 1,000 g de chlorhydrate de dipivéfrine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de dipivéfrine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec la modification suivante.

Injection : 20 µL des solutions témoins (a) et (c).

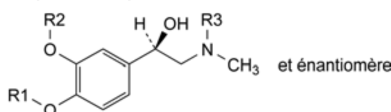
Conformité du système : solution témoin (c) :

– *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 pour le pic dû à la dipivéfrine.

Calculez la teneur pour cent en $C_{19}H_{30}ClNO_5$ en utilisant les chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (a) et (c) et la teneur déclarée du *chlorhydrate de dipivéfrine SCR*.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

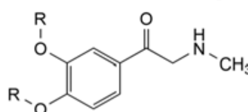


A. R1 = R2 = R3 = H : 4-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-(méthylamino)éthyl]benzène-1,2-diol ((±)-adrénaline),

C. R1 = R3 = H, R2 = CO-C(CH_3)$_3$: 2,2-diméthylpropanoate de 2-hydroxy-5-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-(méthylamino)éthyl]phényle,

D. R1 = CO-C(CH_3)$_3$, R2 = R3 = H : 2,2-diméthylpropanoate de 2-hydroxy-4-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-(méthylamino)éthyl]phényle,

F. R1 = R2 = CO-C(CH_3)$_3$, R3 = C_2H_5 : bis(2,2-diméthylpropanoate) de 4-[(1*RS*)-2-(éthylméthylamino)-1-hydroxyéthyl]-1,2-phénylène,



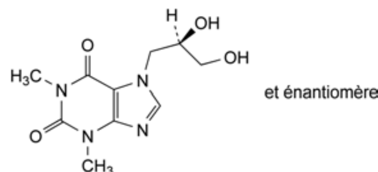
B. R = H : 1-(3,4-dihydroxyphényl)-2-(méthylamino)éthanone (adrénalone),

E. R = CO-C(CH_3)$_3$, : bis(2,2-diméthylpropanoate) de 4-[(méthylamino)acétyl]-1,2-phénylène (ester dipivalique d'adrénalone).

01/2008:0486
corrigé 6.0

DIPROPHYLLINE

Diprophyllinum



$C_{10}H_{14}N_4O_4$ M_r 254,2
[479-18-5]

DÉFINITION

La diprophylline contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 7-[(2*RS*)-2,3-dihydroxypropyl]-1,3-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) de la diprophylline est de 160 °C à 165 °C.

B. Examinez la diprophylline par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *diprophylline SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles préparées à partir de 0,5 mg à 1 mg de substance pour 0,3 g de *bromure de potassium R*.

C. Dissolvez 1 g de diprophylline dans 5 mL d'*anhydride acétique R* et chauffez à reflux pendant 15 min. Laissez refroidir, puis ajoutez 100 mL d'un mélange de 20 volumes d'*éther R* et de 80 volumes d'*éther de pétrole R*. Refroidissez dans de l'eau glacée pendant 20 min au moins en agitant de temps en temps. Filtrez et lavez le précipité avec un mélange de 20 volumes d'*éther R* et de 80 volumes d'*éther de pétrole R*. Laissez cristalliser dans de l'*alcool R* et séchez les cristaux sous vide. Le point de fusion (*2.2.14*) des cristaux est de 142 °C à 148 °C.

D. La diprophylline donne la réaction des xanthines (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de diprophylline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,25 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. La solution est colorée en jaune ou en vert. Le virage au bleu de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* HF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,3 g de diprophylline dans un mélange de 20 volumes d'*eau R* et de 30 volumes de *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants. *Préparez extemporanément.*

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 0,2 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *théophylline R* dans du *méthanol R*, ajoutez 0,3 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R*, de 10 volumes d'*éthanol R* et de 90 volumes de *chloroforme R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent) et une seule d'entre elles peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (400 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de diprophylline, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de diprophylline, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Afin d'éviter un échauffement trop important du milieu réactionnel, mélangez soigneusement pendant le titrage et arrêtez le titrage immédiatement après le point de fin de titrage.

Dissolvez 0,200 g de diprophylline dans 3,0 mL d'*acide formique anhydre R* et ajoutez 50,0 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 25,42 mg de $C_{10}H_{14}N_4O_4$.

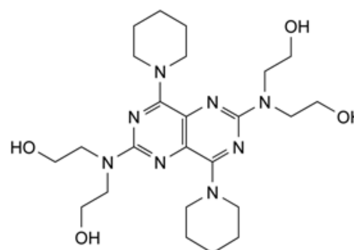
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1199

DIPYRIDAMOLE

Dipyridamolum



$C_{24}H_{40}N_8O_4$ — M_r 504,6

[58-32-2]

DÉFINITION

2,2′,2″,2‴-[[4,8-Di(pipéridin-1-yl)pyrimido[5,4-*d*]pyrimidine-2,6-diyl]dinitrilo]tétraéthanol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune vif.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, soluble dans l'éthanol anhydre. Le dipyridamole se dissout dans les acides minéraux dilués.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *dipyridamole SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de dipyridamole dans du *méthanol R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *dipyridamole pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E et F) dans 1 mL de *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,10 m, Ø = 4,0 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques,
– *température* : 45 °C.

Phase mobile :
– *phase mobile A* : dissolvez 1,0 g de *phosphate monopotassique R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 7,0 avec de l'*hydroxyde de sodium 0,5 M* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	40	60
5 - 19	40 → 5	60 → 95
19 - 24	5 → 40	95 → 60
24 - 29	40	60

Débit : 1,2 mL/min.
Détection : spectrophotomètre à 295 nm.
Injection : 5 µL.
Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *dipyridamole pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E et F.
Rétention relative par rapport au dipyridamole (temps de rétention = environ 8 min) : impureté B = environ 0,2 ; impureté F = environ 0,3 ; impureté D = environ 0,9 ; impureté E = environ 1,3 ; impureté C = environ 1,6 ; impureté A = environ 2,2.
Conformité du système : solution témoin (b) :
– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté D et au dipyridamole,
– *rapport pic/vallée* : au minimum 4, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté F.

Limites :
– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté B par 1,7,
– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés D, E* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.
A 0,250 g de dipyridamole, ajoutez 10 mL d'*eau R* et agitez énergiquement. Filtrez, rincez le filtre avec 5 mL d'*eau R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de dipyridamole.

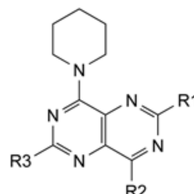
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dipyridamole.

DOSAGE
Dissolvez 0,400 g de dipyridamole dans 70 mL de *méthanol R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 50,46 mg de $C_{24}H_{40}N_8O_4$.

CONSERVATION
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: F, G.*



A. R1 = $N(CH_2\text{-}CH_2\text{-}OH)_2$, R2 = R3 = NC_5H_{10} : 2,2′-[[4,6,8-tri(pipéridin-1-yl)pyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl]nitrilo]diéthanol,

B. R1 = R2 = R3 = $N(CH_2\text{-}CH_2\text{-}OH)_2$: 2,2′,2″,2‴,2⁗,2′′′′′-[[8-(pipéridin-1-yl)pyrimido[5,4-*d*]pyrimidine-2,4,6-triyl]trinitrilo]hexaéthanol,

C. R1 = $N(CH_2\text{-}CH_2\text{-}OH)_2$, R2 = NC_5H_{10}, R3 = Cl : 2,2′-[[6-chloro-4,8-di(pipéridin-1-yl)pyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl]nitrilo]diéthanol,

D. R1 = $N(CH_2\text{-}CH_2\text{-}OH)_2$, R2 = NC_5H_{10}, R3 = $NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}OH$: 2,2′-[[6-[(2-hydroxyéthyl)amino]-4,8-di(pipéridin-1-yl)pyrimido[5,4-*d*]pyrimidin-2-yl]nitrilo]diéthanol,

E. R1 = R2 = $N(CH_2\text{-}CH_2\text{-}OH)_2$, R3 = NC_5H_{10} : 2,2′,2″,2‴-[[6,8-di(pipéridin-1-yl)pyrimido[5,4-*d*]pyrimidine-2,4-diyl]dinitrilo]tétraéthanol,

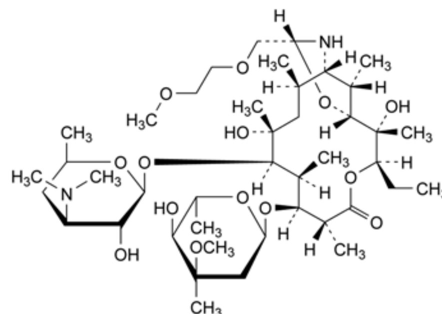
F. R1 = R3 = $N(CH_2\text{-}CH_2\text{-}OH)_2$, R2 = $NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}OH$: 2,2′,2″,2‴-[[4-[(2-hydroxyéthyl)amino]-8-(pipéridin-1-yl)pyrimido[5,4-*d*]pyrimidine-2,6-diyl]dinitrilo]tétraéthanol,

G. R1 = R3 = Cl, R2 = NC_5H_{10} : 2,6-dichloro-4,8-di(pipéridin-1-yl)pyrimido[5,4-*d*]pyrimidine.

01/2008:1313
corrigé 6.1

DIRITHROMYCINE

Dirithromycinum



$C_{42}H_{78}N_2O_{14}$ M_r 835
[62013-04-1]

DÉFINITION

(1*R*,2*S*,3*R*,6*R*,7*S*,8*S*,9*R*,10*R*,12*R*,13*S*,15*R*,17*S*)-9-[[3-(Diméthylamino)-3,4,6-tridésoxy-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]-3-éthyl-2,10-dihydroxy-15-[(2-méthoxyéthoxy)méthyl]-2,6,8,10,12,17-hexaméthyl-7-[(3-*C*-méthyl-3-*O*-méthyl-2,6-didésoxy-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-4,16-dioxa-14-azabicyclo[11.3.1]heptadécan-5-one (ou (9*S*)-9,11-[imino[(1*R*)-2-(2-méthoxyéthoxy)éthylidène]oxy]-9-désoxo-11-désoxyérythromycine).

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent pour la somme des teneurs pour cent en $C_{42}H_{78}N_2O_{14}$ et en 15*S*-épimère de dirithromycine (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, très soluble dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

La dirithromycine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *dirithromycine SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *méthanol R*, *acétonitrile R1* (30:70 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 20,0 mg de dirithromycine dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,10 g de dirithromycine dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *dirithromycine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 20 mg de *dirithromycine SCR* dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile. Laissez reposer pendant 24 h avant emploi.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 9 volumes d'*eau R*, 19 volumes de *méthanol R*, 28 volumes d'une solution contenant 1,9 g/L de *phosphate monopotassique R* et 9,1 g/L de *phosphate dipotassique R* ajustée à pH 7,5 si nécessaire avec une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 100 g/L, et 44 volumes d'*acétonitrile R1*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la dirithromycine.

Rétention relative par rapport à la dirithromycine : impureté A = environ 0,7 ; 15*S*-épimère = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la dirithromycine et à son 15*S*-épimère ; si nécessaire, ajustez la concentration des modificateurs organiques dans la phase mobile.

Limites :

- *impureté A* : au maximum 0,75 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
- *limite d'exclusion* : ne tenez pas compte du pic dû au 15*S*-épimère.

15*S*-épimère de dirithromycine. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (b).

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 5,0 pour cent après 6 injections.

Limite :

- *15S-épimère* : au maximum 1,5 pour cent.

Acétonitrile (*2.4.24, Système A*) : au maximum 0,1 pour cent.

Préparez les solutions en utilisant du *diméthylformamide R* en remplacement de l'*eau R*.

Solution mère de la substance à examiner. Dissolvez 0,200 g de dirithromycine dans du *diméthylformamide R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

- *température d'équilibrage* : 120 °C,
- *durée d'équilibrage* : 60 min,
- *température de la ligne de transfert* : 125 °C.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de dirithromycine dans 20 mL d'un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de dirithromycine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dirithromycine

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

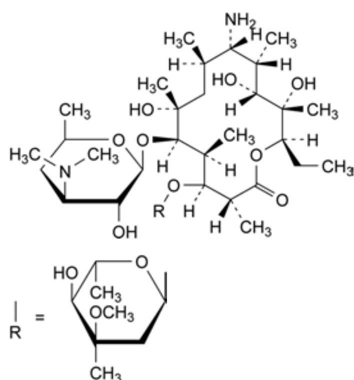
- *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

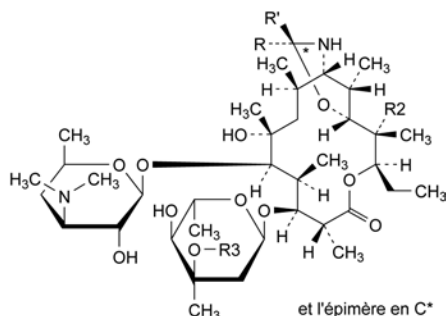
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C, D, E.*

Monographies D-E



A. (9*S*)-9-amino-9-désoxyérythromycine,

B. R = H : (9*S*)-9-amino-3-dé(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-3-*O*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)-9-désoxoérythromycine,



C. R = CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3, R′ = R2 = H, R3 = CH_3 : (9*S*)-9,11-[imino[(1*RS*)-2-(2-méthoxyéthoxy)éthylidène]oxy]-9-désoxo-11,12-didésoxyérythromycine (dirithromycine B),

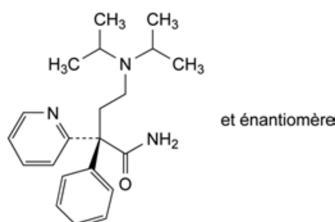
D. R = CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3, R′ = R3 = H, R2 = OH : (9*S*)-9,11-[imino[(1*RS*)-2-(2-méthoxyéthoxy)éthylidène]oxy]-3′-*O*-déméthyl-9-désoxo-11-désoxyérythromycine (dirithromycine C),

E. R = R′ = CH_3, R2 = OH, R3 = CH_3 : 9,11-[imino(1-méthyléthylidène)oxy]-9-désoxo-11-désoxyérythromycine.

01/2008:1006

DISOPYRAMIDE

Disopyramidum



$C_{21}H_{29}N_3O$ M_r 339,5

[3737-09-5]

DÉFINITION

Le disopyramide contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,5 pour cent de (2*RS*)-4-[bis(1-méthyléthyl)amino]-2-phényl-2-(pyridin-2-yl)butanamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre blanche à sensiblement blanche, peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Dissolvez 40,0 mg de disopyramide dans une solution d'*acide sulfurique R* à 5 g/L dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec une solution d'*acide sulfurique R* à 5 g/L dans du *méthanol R*. Examinée de 240 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 269 nm et un épaulement à 263 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 190 à 210.

B. Examinez le disopyramide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *disopyramide SCR*. Examinez les substances préparées comme suit : placez 50 µL d'une solution de disopyramide à 50 g/L dans du *chlorure de méthylène R* sur une pastille de *bromure de potassium R* ; séchez les pastilles à 60 °C pendant 1 h avant l'emploi.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). Pulvérisez de la *solution diluée d'iodobismuthate de potassium R* et examinez à la lumière du jour. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g de disopyramide dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *disopyramide SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec du *méthanol R*.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R*, de 30 volumes d'*acétone R* et de 30 volumes de *cyclohexane R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 2,0 g de disopyramide satisfont à l'essai limite C des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à 80 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 2 h sur 1,000 g de disopyramide, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de disopyramide, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,2 pour cent.

DOSAGE

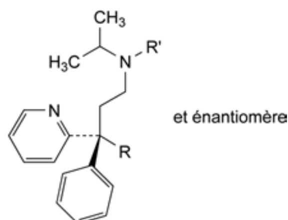
Dissolvez 0,130 g de disopyramide dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 16,97 mg de $C_{21}H_{29}N_3O$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

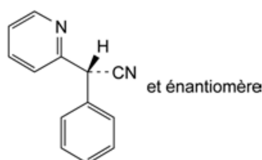
IMPURETÉS



A. R = CN, R′ = $CH(CH_3)_2$: (2*RS*)-4-[bis(1-méthyléthyl)amino]-2-phényl-2-(pyridin-2-yl)butanenitrile (di-isopyronitrile),

B. R = H, R′ = $CH(CH_3)_2$: (3*RS*)-*N*,*N*-bis(1-méthyléthyl)-3-phényl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine,

C. R = CO-NH_2, R′ = H : (2*RS*)-4-[(1-méthyléthyl)amino]-2-phényl-2-(pyridin-2-yl)butanamide,

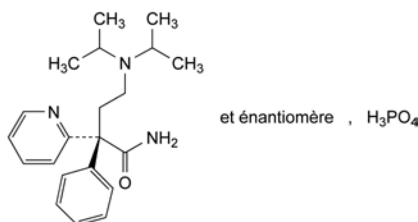


D. (*RS*)-phényl(pyridin-2-yl)acétonitrile (pyronitrile).

01/2008:1005
corrigé 6.0

DISOPYRAMIDE (PHOSPHATE DE)

Disopyramidi phosphas



$C_{21}H_{32}N_3O_5P$ M_r 437,5
[22059-60-5]

DÉFINITION

Le phosphate de disopyramide contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de dihydrogénophosphate de (2*RS*)-4-[bis(1-méthyléthyl)amino]-2-phényl-2-(pyridin-2-yl)butanamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre blanche à sensiblement blanche, soluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 50,0 mg de phosphate de disopyramide dans une solution d'*acide sulfurique R* à 5 g/L dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec une solution d'*acide sulfurique R* à 5 g/L dans du *méthanol R*. Examinée de 240 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 269 nm et un épaulement à 263 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 147 à 163.

B. Examinez le phosphate de disopyramide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *phosphate de disopyramide SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). Pulvérisez de la *solution diluée d'iodobismuthate de potassium R* et examinez à la lumière du jour. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des phosphates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de phosphate de disopyramide dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 4,0 à 5,0.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,25 g de phosphate de disopyramide dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *phosphate de disopyramide SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec du *méthanol R*.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R*, de 30 volumes d'*acétone R* et de 30 volumes de *cyclohexane R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 2,0 g de phosphate de disopyramide satisfont à l'essai limite C des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de phosphate de disopyramide, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Monographies D-E

DOSAGE

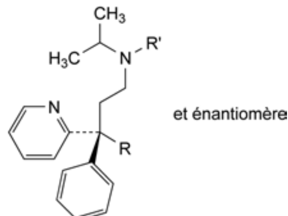
Dissolvez 0,180 g de phosphate de disopyramide dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 21,88 mg de $C_{21}H_{32}N_3O_5P$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

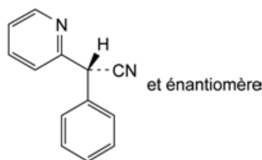
IMPURETÉS



A. R = CN, R′ = $CH(CH_3)_2$: (2*RS*)-4-[bis(1-méthyléthyl)amino]-2-phényl-2-(pyridin-2-yl)butanenitrile (di-isopyronitrile),

B. R = H, R′ = $CH(CH_3)_2$: (3*RS*)-*N*,*N*-bis(1-méthyléthyl)-3-phényl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine,

C. R = CO-NH_2, R′ = H : (2*RS*)-4-[(1-méthyléthyl)amino]-2-phényl-2-(pyridin-2-yl)butanamide,

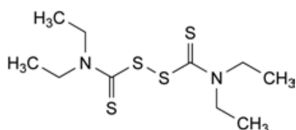


D. (*RS*)-phényl(pyridin-2-yl)acétonitrile (pyronitrile).

01/2008:0603

DISULFIRAME

Disulfiramum



$C_{10}H_{20}N_2S_4$ M_r 296,5

[97-77-8]

DÉFINITION

Le disulfirame contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de tétraéthyldisulfanedicarbothioamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Le point de fusion du disulfirame (*2.2.14*) est de 70 °C à 73 °C.

B. Examinez le disulfirame par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *disulfirame SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez 10 mg environ de disulfirame dans 10 mL de *méthanol R*. Ajoutez 2 mL d'une solution de *chlorure de cuivre R* à 0,5 g/L dans le *méthanol R*. Il se développe une coloration jaune virant au jaune-vert.

ESSAI

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié contenant un indicateur de fluorescence dont l'intensité est optimale à 254 nm.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g de disulfirame dans de l'*acétate d'éthyle R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acétate d'éthyle R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *disulfirame SCR* dans de l'*acétate d'éthyle R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*acétate d'éthyle R*.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 30 volumes d'*acétate de butyle R* et de 70 volumes d'*hexane R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Diéthyldithiocarbamate. Dissolvez 0,20 g de disulfirame dans 10 mL d'*éther exempt de peroxydes R*, ajoutez 5 mL de *solution tampon pH 8,0 R* et agitez énergiquement. Eliminez la couche supérieure et lavez la couche inférieure avec 10 mL d'*éther exempt de peroxydes R*. A la couche inférieure, ajoutez 0,2 mL d'une solution de *sulfate de cuivre R* à 4 g/L et 5 mL de *cyclohexane R* puis agitez. La couche supérieure n'est pas plus fortement colorée en jaune que celle obtenue avec un témoin préparé simultanément en utilisant 0,2 mL d'une solution extemporanée de *diéthyldithiocarbamate de sodium R* à 0,15 g/L (150 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de disulfirame satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée sous vide à 50 °C sur 1,000 g de disulfirame, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de disulfirame, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

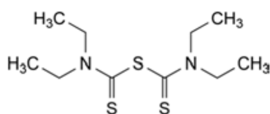
Dissolvez 0,450 g de disulfirame dans 80 mL d'*acétone R* et ajoutez 20 mL d'une solution de *nitrate de potassium R* à 20 g/L. Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant une électrode indicatrice d'argent et une électrode d'argent-chlorure d'argent à double jonction saturée de nitrate de potassium comme électrode de référence.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 59,30 mg de $C_{10}H_{20}N_2S_4$.

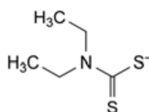
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. thioanhydride diéthylthiocarbamique (sulfirame),

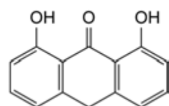


B. diéthyldithiocarbamate.

01/2008:1007
corrigé 6.0

DITHRANOL

Dithranolum



$C_{14}H_{10}O_3$ M_r 226,2
[1143-38-0]

DÉFINITION

1,8-Dihydroxyanthracén-9(10*H*)-one.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune ou jaune-brun.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. Le dithranol se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

Effectuez tous les essais et identifications à l'abri de la lumière vive et utilisez des solutions récemment préparées.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 178 °C à 182 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *dithranol SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de dithranol dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *dithranol SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Solution témoin (b). Dissolvez environ 5 mg de *dantrone R* dans 5 mL de solution témoin (a).
Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.
Phase mobile : *hexane R, chlorure de méthylène R* (50:50 *V/V*).
Dépôt : 10 µL.
Développement : sur un parcours de 12 cm.
Séchage : à l'air.
Détection : placez la plaque dans une cuve saturée de vapeurs d'ammoniaque jusqu'à apparition des taches. Examinez à la lumière du jour.
Conformité du système : solution témoin (b) :
– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. A 5 mg de dithranol, ajoutez 0,1 g d'*acétate de sodium anhydre R* et 1 mL d'*anhydride acétique R*. Faites bouillir pendant 30 s. Ajoutez 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Examinée en lumière ultraviolette à 365 nm, la solution présente une fluorescence bleue.

ESSAI

Substances apparentées

A. Chromatographie liquide (*2.2.29*).
Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de dithranol dans 20 mL de *chlorure de méthylène R*, ajoutez 1,0 mL d'*acide acétique glacial R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*hexane R*.
Solution témoin. Dissolvez 5,0 mg d'*anthrone R* (impureté A), 5,0 mg de *dantrone R* (impureté B), 5,0 mg d'*impureté C de dithranol SCR* et 5,0 mg de *dithranol SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 19,0 mL de *chlorure de méthylène R* et 1,0 mL d'*acide acétique glacial R*, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*hexane R*.
Colonne :
– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 µm).
Phase mobile : *acide acétique glacial R, chlorure de méthylène R, hexane R* (1:5:82 *V/V/V*).
Débit : 2 mL/min.
Détection : spectrophotomètre à 260 nm.
Injection : 20 µL.
Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'impureté C.
Ordre d'élution : dithranol, impureté B, impureté A, impureté C.
Conformité du système : solution témoin :
– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au dithranol et à l'impureté B.
Limites :
– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1 pour cent).

B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).
Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de dithranol dans 5 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.
Solution témoin. Dissolvez 5,0 mg d'*impureté D de dithranol SCR* et 5,0 mg de *dithranol SCR* dans 5 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.
Colonne :
– *dimensions* : l = 0,20 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).
Phase mobile : *acide acétique glacial R, tétrahydrofurane R, eau R* (2,5:40:60 *V/V/V*).
Débit : 0,9 mL/min.
Détection : spectrophotomètre à 254 nm.
Injection : 20 µL.
Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du dithranol.
Conformité du système : solution témoin :
– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté D et au dithranol.

Monographies D-E

Limite :

- *impureté D* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (2,5 pour cent).

Total (essais A + B) : au maximum 3,0 pour cent pour la somme des teneurs de toutes les impuretés.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Agitez 1,0 g de dithranol avec 20 mL d'*eau R* pendant 1 min. Filtrez. Prélevez 10 mL du filtrat et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de dithranol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dithranol.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de dithranol dans 50 mL de *pyridine anhydre R*. Effectuez le dosage sous une atmosphère d'*azote R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*), en utilisant une électrode indicatrice de verre et une électrode de référence au calomel dont l'électrolyte est constitué par une solution saturée de *chlorure de potassium R* dans le *méthanol R*.

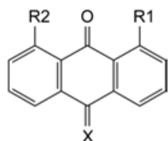
1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 22,62 mg de $C_{14}H_{10}O_3$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



A. R1 = R2 = H, X = H_2 : anthracén-9(10*H*)-one (anthrone),

B. R1 = R2 = OH, X = O : 1,8-dihydroxyanthracène-9,10-dione (dantrone),

D. R1 = OH, R2 = H, X = H_2 : 1-hydroxyanthracén-9(10*H*)-one,

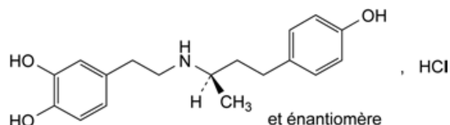


C. 4,4′,5,5′-tétrahydroxy-9,9′-bianthracényle-10,10′(9*H*,9′*H*)-dione.

07/2010:1200

DOBUTAMINE (CHLORHYDRATE DE)

Dobutamini hydrochloridum



$C_{18}H_{24}ClNO_3$ M_r 337,9

[49745-95-1]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (*RS*)-4-[2-[[3-(4-hydroxyphényl)-1-méthylpropyl]amino]éthyl]benzène-1,2-diol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : C, E.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 189 °C à 192 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de dobutamine dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Région spectrale : 220-300 nm.

Maximums d'absorption : à 223 nm et 281 nm.

Rapport d'absorbance : A_{281} / A_{223} = 0,34 à 0,36.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de dobutamine SCR*.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *acide acétique glacial R, méthanol R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de dobutamine dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *chlorhydrate de dobutamine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *chlorhydrate de dopamine SCR* dans 5 mL de solution à examiner.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, acide acétique glacial R, éther R, butanol R* (5:15:30:45 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *permanganate de potassium R* à 1 g/L.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

E. Dans un mélange à volumes égaux d'*eau R* et de *méthanol R*, le chlorhydrate de dobutamine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Acidité ou alcalinité. Dissolvez, en chauffant doucement, 0,1 g de chlorhydrate de dobutamine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,05° à + 0,05°.

Dissolvez 0,50 g de chlorhydrate de dobutamine dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,04 à 480 nm.

Dissolvez, en chauffant à 30-35 °C si nécessaire, 0,5 g de chlorhydrate de dobutamine dans un mélange à volumes égaux d'*eau R* et de *méthanol R*, puis complétez à 25 mL avec le même mélange de solvants. Refroidissez rapidement. Examinez immédiatement.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : phase mobile B, phase mobile A (35:65 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de dobutamine dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 4,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*aldéhyde anisique R* à 0,05 g/L dans le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés de dobutamine SCR* (impuretés A, B et C) dans 1,0 mL du mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 2,60 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans 1000 mL d'*eau R* et ajoutez 3 mL de *triéthylamine R*, puis ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*, *méthanol R* (18:82 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	65	35
5 - 20	65 → 20	35 → 80
20 - 25	20	80

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés de dobutamine SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport à la dobutamine (temps de rétention = environ 12 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,5 ; impureté C = environ 1,4.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à la dobutamine et à l'anisaldéhyde.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté B par 1,4,
– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de chlorhydrate de dobutamine satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de dobutamine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de dobutamine.

DOSAGE

Afin d'éviter un échauffement trop important du milieu réactionnel, mélangez soigneusement pendant le titrage et arrêtez le titrage immédiatement après le point de fin de titrage.

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de dobutamine dans 10 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

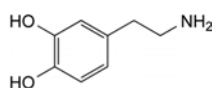
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 33,79 mg de $C_{18}H_{24}ClNO_3$.

CONSERVATION

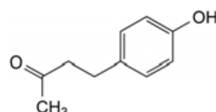
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

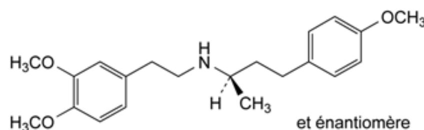
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. 4-(2-aminoéthyl)benzène-1,2-diol (dopamine),



B. 4-(4-hydroxyphényl)butan-2-one,

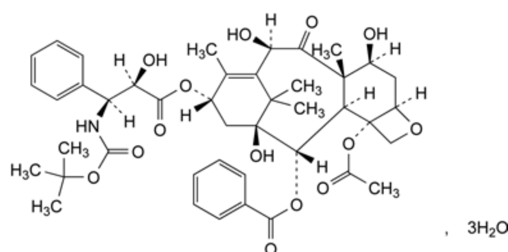


C. (2*RS*)-*N*-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-4-(4-méthoxyphényl)butan-2-amine.

01/2010:2449

DOCÉTAXEL TRIHYDRATÉ

Docetaxelum trihydricum



$C_{43}H_{53}NO_{14},3H_2O$ M_r 862

[148408-66-6]

DÉFINITION

4-Acétate 2-benzoate 13-[(2*R*,3*S*)-3-[[(1,1-diméthyléthoxy)-carbonyl]amino]-2-hydroxy-3-phénylpropanoate] de 1,7β,10βtrihydroxy-9-oxo-5β,20-époxytax-11-ène-2α,4,13α-triyle trihydraté.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre, soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *docétaxel trihydraté SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_5 (*2.2.2, Procédé I*).

Dissolvez 1,0 g de docétaxel trihydraté dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 38,5 à – 41,5 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de docétaxel trihydraté dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acide acétique R, acétonitrile R1, eau R* (0,05:50:50 *V/V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de docétaxel trihydraté dans 2,5 mL d'*éthanol anhydre R* et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *docétaxel trihydraté SCR* dans 2,5 mL d'*éthanol anhydre R* et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *docétaxel pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B et C) dans 0,25 mL d'*éthanol anhydre R* et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m , Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3,5 µm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *eau R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 9	72	28
9 → 39	72 → 28	28 → 72

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 232 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *docétaxel pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport au docétaxel (temps de rétention = environ 27 min) : impureté A = environ 0,97 ; impureté B = environ 1,08 ; impureté C = environ 1,13.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté A et au docétaxel.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 1,6,
– *impureté A* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés B, C* : pour chaque impureté, au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez, à l'aide d'ultrasons, 1,0 g de docétaxel trihydraté dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et 85 volumes de *diméthylformamide R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 15 volumes d'*eau R* et 85 volumes de *diméthylformamide R*.

Eau (*2.5.32*) : 5,0 pour cent à 7,0 pour cent.

Injectez 200 µL d'une solution de docétaxel trihydraté à 100 mg/mL dans du *diméthylformamide R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de docétaxel trihydraté.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,3 UI/mg, si le docétaxel trihydraté est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : 10 µL de solution à examiner et de solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{43}H_{53}NO_{14}$ en tenant compte de la teneur déclarée du *docétaxel trihydraté SCR*.

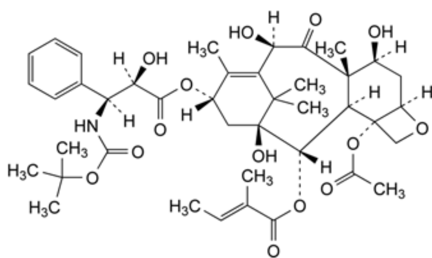
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

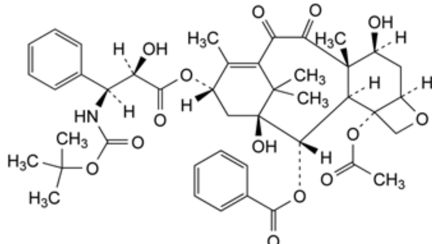
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.

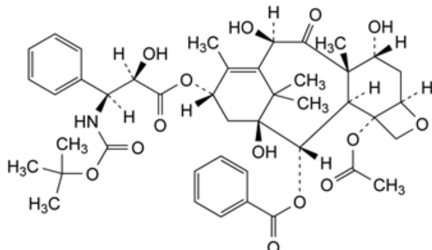
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: D.*



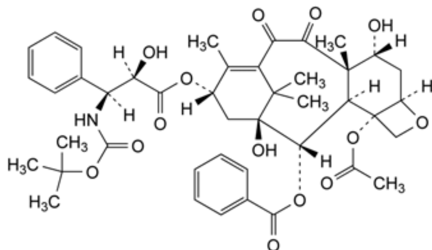
A. 4-acétate 13-[(2*R*,3*S*)-3-[[(1,1-diméthyléthoxy)-carbonyl]amino]-2-hydroxy-3-phénylpropanoate] et 2-[(2*E*)-2-méthylbut-2-énoate] de 1,7β,10β-trihydroxy-9-oxo-5β,20-époxytax-11-ène-2α,4,13α-triyle (2-*O*-débenzoyl-2-*O*-tiglyldocétaxel),



B. 4-acétate 2-benzoate 13-[(2*R*,3*S*)-3-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-2-hydroxy-3-phénylpropanoate] de 1,7β-dihydroxy-9,10-dioxo-5β,20-époxytax-11-ène-2α,4,13α-triyle (10-déshydroxy-10-oxodocétaxel),



C. 4-acétate 2-benzoate 13-[(2*R*,3*S*)-3-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-2-hydroxy-3-phénylpropanoate] de 1,7α,10β-trihydroxy-9-oxo-5β,20-époxytax-11-ène-2α,4,13α-triyle (7-épi-docétaxel),

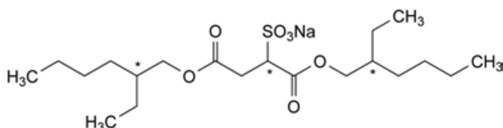


D. 4-acétate 2-benzoate 13-[(2*R*,3*S*)-3-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-2-hydroxy-3-phénylpropanoate] de 1,7α-dihydroxy-9,10-dioxo-5β,20-époxytax-11-ène-2α,4,13α-triyle (10-déshydroxy-10-oxo-7-*épi*-docétaxel).

01/2008:1418

DOCUSATE SODIQUE

Natrii docusas



$C_{20}H_{37}NaO_7S$ M_r 444,6

[577-11-7]

DÉFINITION

1,4-Bis[(2-éthylhexyl)oxy]-1,4-dioxobutane-2-sulfonate de sodium.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : masses ou paillettes cireuses, blanches ou sensiblement blanches, hygroscopiques.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : placez environ 3 mg de docusate sodique sur une plaque de chlorure de sodium, ajoutez 0,05 mL d'*acétone R* et couvrez la plaque immédiatement avec une autre plaque de chlorure de sodium. Frottez une plaque contre l'autre pour dissoudre la substance à examiner, séparez les plaques et laissez évaporer l'acétone.

Comparaison : *spectre de référence du docusate sodique de la Ph. Eur.*

B. Dans un creuset, calcinez 0,75 g de docusate sodique en présence d'*acide sulfurique dilué R*, jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc. Laissez refroidir, puis reprenez le résidu par 5 mL d'*eau R* et filtrez. 2 mL de filtrat donnent la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Alcalinité. Dissolvez 1,0 g de docusate sodique dans 100 mL d'un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*, préalablement neutralisé en présence de *solution de rouge de méthyle R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Substances apparentées non-ioniques. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 10 mg de *béhénate de méthyle R* dans de l'*hexane R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de docusate sodique dans 2,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 5,0 mL avec de l'*hexane R*. Faites passer la solution, à un débit de 1,5 mL/min environ, à travers une colonne d'un diamètre intérieur de 10 mm, remplie de 5 g d'*oxyde d'aluminium basique R*, préalablement lavée avec 25 mL d'*hexane R*. Eluez avec 5 mL d'*hexane R* et rejetez l'éluat. Eluez avec 20 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éther R* et d'*hexane R*. Evaporez à siccité l'éluat et dissolvez le résidu dans 2,0 mL d'*hexane R*.

Solution à examiner (b). Procédez comme décrit pour la solution à examiner (a), mais en dissolvant 0,10 g de docusate sodique dans de l'*hexane R* et en complétant à 5,0 mL avec le même solvant. Utilisez une nouvelle colonne.

Solution témoin. Prélevez 2,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 5,0 mL avec de l'*hexane R*.

Colonne :

– *matériau* : verre,
– *dimensions* : *l* = 2 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R* imprégnée de 3 pour cent *m/m* de *polyméthylphénylsiloxane R*,

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Température :

– *colonne* : 230 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 280 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Monographies D-E

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'étalon interne.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) ne présente pas de pic dont le temps de rétention est le même que celui du pic dû à l'étalon interne.

Limite : solution à examiner (a) :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'étalon interne (0,4 pour cent).

Chlorures : au maximum 350 ppm.

Dissolvez 5,0 g de docusate sodique dans 50 mL d'*éthanol à 50 pour cent V/V R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de dichromate de potassium R*. Le virage de l'indicateur du jaune à l'orange ne nécessite pas plus de 0,5 mL de *nitrate d'argent 0,1 M*.

Sulfate de sodium : au maximum 2 pour cent.

Dissolvez 0,25 g de docusate sodique dans 40 mL d'un mélange de 20 volumes d'*eau R* et de 80 volumes de *2-propanol R*. Ajustez à un pH compris entre 2,5 et 4,0 avec la *solution d'acide perchlorique R*. Ajoutez 0,4 mL de *solution de naphtarson R* et 0,1 mL d'une solution de *bleu de méthylène R* à 0,125 g/L. Le virage de l'indicateur du vert-jaune au rose-jaune ne nécessite pas plus de 1,5 mL de *perchlorate de baryum 0,025 M*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 4,0 g de docusate sodique dans de l'*éthanol à 80 pour cent V/V R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 2 ppm de plomb (Pb) obtenue à partir de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* diluée avec de l'*éthanol à 80 pour cent V/V R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 0,250 g de docusate sodique.

DOSAGE

Dans une fiole conique de 250 mL munie d'un réfrigérant à reflux, introduisez 1,000 g de docusate sodique et 25,0 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 45 min, puis laissez refroidir. Ajoutez 0,25 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et titrez par l'*acide chlorhydrique 0,5 M* jusqu'à ce que la couleur rouge disparaisse. Effectuez un essai à blanc.

1 mL d'*hydroxide de potassium alcoolique 0,5 M* correspond à 0,1112 g de $C_{20}H_{37}NaO_7S$.

CONSERVATION

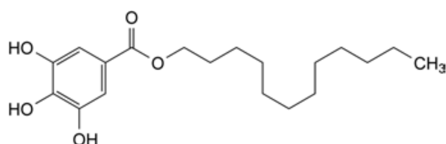
En récipient étanche.

Monographies D-E

01/2008:2078

DODÉCYLE (GALLATE DE)

Dodecylis gallas



$C_{19}H_{30}O_5$ M_r 338,4

[1166-52-5]

DÉFINITION

3,4,5-Trihydroxybenzoate de dodécyle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble ou pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Déterminez le point de fusion (*2.2.14*) du gallate de dodécyle. Mélangez en proportions égales du gallate de dodécyle et du *gallate de dodécyle SCR*, puis déterminez le point de fusion du mélange. La différence entre les 2 points de fusion (observés vers 96 °C) n'est pas supérieure à 2 °C.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'impureté A.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g de gallate de dodécyle dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *gallate de dodécyle SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg d'*acide gallique R* dans de l'*acétone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 5 mL avec la solution à examiner (a).

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acide formique anhydre R, formiate d'éthyle R, toluène R* (10:40:50 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL des solutions à examiner (a) et (b) et des solutions témoins (a), (c) et (d).

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air pendant 10 min.

Détection : pulvérisez un mélange de 1 volume de *solution de chlorure ferrique R1* et de 9 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Limite : solution à examiner (a) :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

A 1,65 g de gallate de dodécyle, ajoutez 50 mL d'*eau R*. Agitez pendant 5 min. Filtrez. 15 mL du filtrat satisfont à l'essai.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de gallate de dodécyle satisfont à l'essai limite C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 70 °C sur 1,000 g de gallate de dodécyle.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de gallate de dodécyle.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de gallate de dodécyle dans du *méthanol R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 200,0 mL avec du *méthanol R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 275 nm.

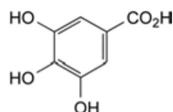
Calculez la teneur en $C_{19}H_{30}O_5$ en prenant 321 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

En récipient en matière non métallique, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

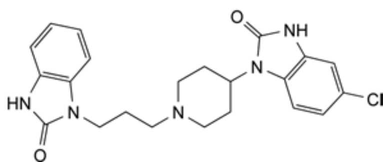


A. acide 3,4,5-trihydroxybenzoïque (acide gallique).

01/2008:1009
corrigé 6.0

DOMPÉRIDONE

Domperidonum



$C_{22}H_{24}ClN_5O_2$ M_r 425,9

[57808-66-9]

DÉFINITION

5-Chloro-1-[1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)propyl]pipéridin-4-yl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le diméthylformamide, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 244 °C à 248 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *dompéridone SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de dompéridone dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *dompéridone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *dompéridone SCR* et 20 mg de *dropéridol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé pour CCM R*.

Phase mobile : *solution d'acétate d'ammonium R, dioxane R, méthanol R* (20:40:40 *V/V/V*).

Dépot : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud pendant 15 min.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches. Examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. La dompéridone donne la réaction des barbituriques non substitués à l'azote (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,20 g de dompéridone dans du *diméthylformamide R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de dompéridone dans du *diméthylformamide R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *dompéridone SCR* et 15,0 mg de *dropéridol SCR* dans du *diméthylformamide R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *diméthylformamide R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *diméthylformamide R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*acétate d'ammonium R* à 5 g/L,
– *phase mobile B* : *méthanol R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	70 → 0	30 → 100
10 - 12	0	100

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Equilibrage : avec du *méthanol R* pendant au moins 30 min, puis avec la phase mobile à la composition initiale pendant au moins 5 min.

Injection : 10 µL ; injectez du *diméthylformamide R* comme blanc.

Temps de rétention : dompéridone = environ 6,5 min ; dropéridol = environ 7 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la dompéridone et au dropéridol ; si nécessaire, ajustez la teneur en méthanol de la phase mobile ou la programmation du temps pour le gradient linéaire.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte d'un pic dû au blanc.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de dompéridone satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de dompéridone.

Monographies D-E

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dompéridone.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de dompéridone dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune-orangé au vert.

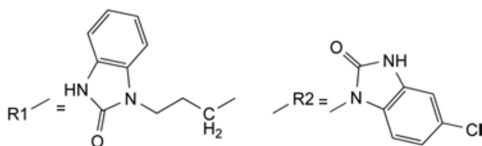
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 42,59 mg de $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$.

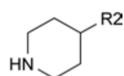
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

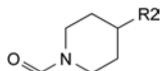
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

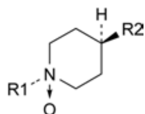




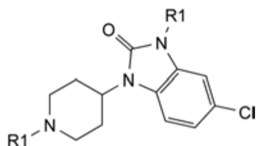
A. 5-chloro-1-(pipéridin-4-yl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one,



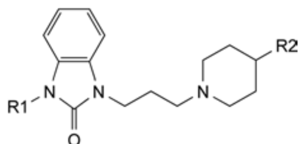
B. 4-(5-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)-1-formylpipéridine,



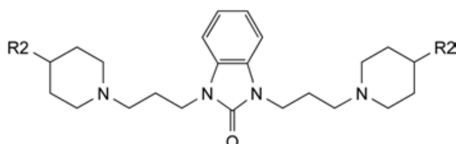
C. 1-oxyde de *cis*-4-(5-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)-1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)propyl]pipéridine,



D. 5-chloro-3-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)propyl]-1-[1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)propyl]pipéridin-4-yl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one,



E. 1-[3-[4-(5-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)pipéridin-1-yl]propyl]-3-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)propyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one,

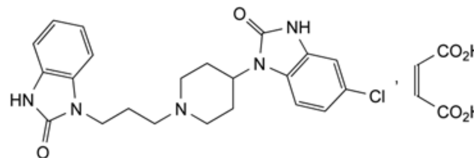


F. 1,3-bis[3-[4-(5-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)pipéridin-1-yl]propyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one.

01/2008:1008
corrigé 6.0

DOMPÉRIDONE (MALÉATE DE)

Domperidoni maleas



$C_{26}H_{28}ClN_5O_6$ M_r 542,0

[83898-65-1]

DÉFINITION

(*Z*)-Hydrogénobutènedioate de 5-chloro-1-[1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)propyl]pipéridin-4-yl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le diméthylformamide, peu soluble dans le méthanol, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le maléate de dompéridone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *maléate de dompéridone SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal de *2-propanol R*, évaporez à siccité au bain-marie et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de maléate de dompéridone dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *maléate de dompéridone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *maléate de dompéridone SCR* et 20 mg de *dropéridol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé pour CCM R.*

Phase mobile : *solution d'acétate d'ammonium R, dioxane R, méthanol R* (20:40:40 *V/V/V*).

Dépot : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud pendant 15 min.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches. Examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Monographies D-E

C. Triturez 0,1 g de maléate de dompéridone avec un mélange de 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et de 3 mL d'*eau R*. Agitez avec 3 fois 5 mL d'*éther R*. A 0,1 mL de la phase aqueuse, ajoutez une solution de 10 mg de *résorcinol R* dans 3 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez au bain-marie pendant 15 min. Aucune coloration ne se développe. Ajoutez au reste de la phase aqueuse, 2 mL de *solution de brome R*. Chauffez au bain-marie pendant 15 min et puis chauffez à ébullition. Refroidissez. Prélevez 0,1 mL de cette solution, ajoutez une solution de 10 mg de *résorcinol R* dans 3 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez au bain-marie pendant 15 min. Il se développe une coloration violette.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,20 g de maléate de dompéridone dans du *diméthylformamide R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de maléate de dompéridone dans du *diméthylformamide R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *maléate de dompéridone SCR* et 15,0 mg de *dropéridol SCR* dans du *diméthylformamide R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *diméthylformamide R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *diméthylformamide R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*acétate d'ammonium R* à 5 g/L,
– *phase mobile B* : *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	70 → 0	30 → 100
10 - 12	0	100

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Equilibrage : avec du *méthanol R* pendant au moins 30 min, puis avec la phase mobile à la composition initiale pendant au moins 5 min.

Injection : 10 µL ; injectez du *diméthylformamide R* comme blanc.

Temps de rétention : dompéridone = environ 6,5 min ; dropéridol = environ 7 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la dompéridone et au dropéridol ; si nécessaire, ajustez la teneur en méthanol de la phase mobile ou la programmation du temps pour le gradient linéaire.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte d'un pic dû au blanc, ni d'un pic dû à l'acide maléique au début du chromatogramme.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de maléate de dompéridone satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de maléate de dompéridone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de maléate de dompéridone.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de maléate de dompéridone dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune-orangé au vert.

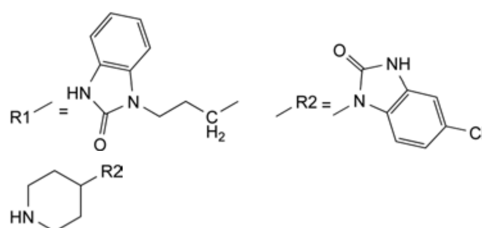
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 54,20 mg de $C_{26}H_{28}ClN_5O_6$.

CONSERVATION

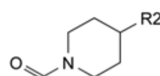
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

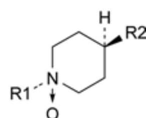
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.



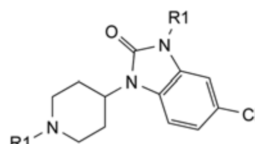
A. 5-chloro-1-(pipéridin-4-yl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one,



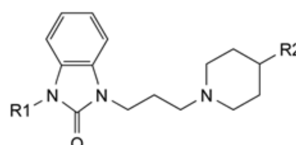
B. 4-(5-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)-1-formylpipéridine,



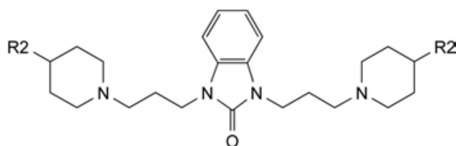
C. 1-oxyde de *cis*-4-(5-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)-1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)propyl]pipéridine,



D. 5-chloro-3-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)propyl]-1-[1-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)propyl]pipéridin-4-yl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one,



E. 1-[3-[4-(5-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)pipéridin-1-yl]propyl]-3-[3-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)propyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one,

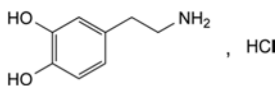


F. 1,3-bis[3-[4-(5-chloro-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)pipéridin-1-yl]propyl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one.

01/2008:0664

DOPAMINE (CHLORHYDRATE DE)

Dopamini hydrochloridum



$C_8H_{12}ClNO_2$ M_r 189,6
[62-31-7]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 4-(2-aminoéthyl)benzène-1,2-diol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, assez soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de chlorhydrate de dopamine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 280 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 136 à 150.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de dopamine SCR*.

C. Dissolvez environ 5 mg de chlorhydrate de dopamine dans un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de nitrite de sodium R* contenant 100 g/L de *molybdate d'ammonium R*. Il se développe une coloration jaune qui vire au rouge par addition de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*.

D. Dissolvez environ 2 mg de chlorhydrate de dopamine dans 2 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,2 mL de *solution de chlorure ferrique R2*. Il se développe une coloration verte qui vire au violet-bleu par addition de 0,1 g d'*hexaméthylènetétramine R*.

E. Le chlorhydrate de dopamine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6 ou J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,4 g de chlorhydrate de dopamine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de dopamine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,75 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ; la solution est jaune. Ajoutez 1,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ; la solution est rouge.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Protégez les solutions de la lumière.*

Solution tampon. Dissolvez 21 g d'*acide citrique R* dans 200 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*. A 600 mL de cette solution, ajoutez 400 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de dopamine dans la phase mobile A et complétez à 25 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de 3-O-méthyldopamine R* (impureté B) et 10 mg de *chlorhydrate de 4-O-méthyldopamine R* (impureté A) dans la phase mobile A et complétez à 100 mL avec la phase mobile A. Prélevez 6 mL de cette solution et complétez à 25 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (4 µm) à particules sphériques.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 1,08 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans 880 mL de solution tampon ; ajoutez 50 mL de *méthanol R* et 70 mL d'*acétonitrile R* ;
– *phase mobile B* : dissolvez 1,08 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans 700 mL de solution tampon ; ajoutez 100 mL de *méthanol R* et 200 mL d'*acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	90	10
5 - 20	90 → 40	10 → 60
20 - 25	40	60

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 10 µL.

Temps de rétention : dopamine = environ 5 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus aux impuretés B et A.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate de dopamine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h, sur 1,000 g de chlorhydrate de dopamine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de dopamine.

DOSAGE

Afin d'éviter un échauffement trop important du milieu réactionnel, mélangez uniformément pendant le titrage et arrêtez le titrage immédiatement après le point de fin de titrage.

Dissolvez 0,150 g de chlorhydrate de dopamine dans 10 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

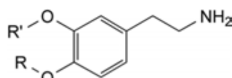
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 18,96 mg de $C_8H_{12}ClNO_2$.

CONSERVATION

En récipient étanche, sous azote, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C*.



A. R = CH_3, R′ = H : 5-(2-aminoéthyl)-2-méthoxyphénol (4-*O*-méthyldopamine),

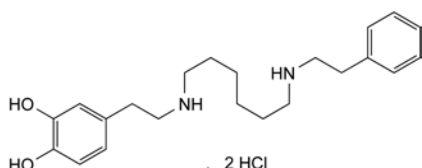
B. R = H, R′ = CH_3 : 4-(2-aminoéthyl)-2-méthoxyphénol (3-*O*-méthyldopamine),

C. R = R′ = CH_3 : 2-(3,4-diméthoxyphényl)éthanamine.

01/2008:1748
corrigé 7.0

DOPEXAMINE (DICHLORHYDRATE DE)

Dopexamini dihydrochloridum



$C_{22}H_{34}Cl_2N_2O_2$ M_r 429,4
[86484-91-5]

DÉFINITION

Dichlorhydrate de 4-[2-[[6-[(2-phényléthyl)amino]hexyl]-amino]éthyl]benzène-1,2-diol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *dichlorhydrate de dopexamine SCR*.

B. Le dichlorhydrate de dopexamine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,10 g de dichlorhydrate de dopexamine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 10 mL avec le même acide.

pH (*2.2.3*) : 3,7 à 5,7.

Dissolvez 0,20 g de dichlorhydrate de dopexamine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de dichlorhydrate de dopexamine dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de dichlorhydrate de dopexamine et 5 mg d'*impureté B de dopexamine SCR* dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg d'*impureté F de dopexamine SCR* dans la phase mobile A et complétez à 100 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 5 volumes de *solution tampon pH 2,5 R* et 95 volumes d'*eau R*,
– *phase mobile B* : mélangez 5 volumes de *solution tampon pH 2,5 R* et 95 volumes d'une solution d'*acétonitrile R* à 60 pour cent *V/V*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	81 → 77	19 → 23
10 - 25	77 → 50	23 → 50
25 - 30	50	50

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Préconditionnement de la colonne : rinsez la colonne pendant 5 min avec un mélange de 19 volumes de phase mobile B et de 81 volumes de phase mobile A.

Injection : 20 μL.

Rétention relative par rapport à la dopexamine (temps de rétention = environ 5 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté B = environ 2,0 ; impureté C = environ 2,3 ; impureté D = environ 2,8 ; impureté E = environ 2,9 ; impureté F = environ 3,0 ; impureté I = environ 3,6 ; impureté J = environ 5,0 ; impureté K = environ 5,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus à la dopexamine et à l'impureté B.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,4 ; impureté F = 0,7 ;
– *impuretés A, B, C, D, E, F, I, K* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;

Monographies D-E

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Impureté J. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Limite :

– *impureté J* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 0,50 g de dichlorhydrate de dopexamine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 0,25 ppm de plomb (Pb) R*. Pour l'évaluation des résultats, filtrez les solutions sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de dichlorhydrate de dopexamine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dichlorhydrate de dopexamine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 10 UI/mg.

DOSAGE

Procédez au titrage immédiatement après préparation de la solution à examiner. Afin d'éviter un échauffement trop important du milieu réactionnel, mélangez uniformément pendant le titrage et arrêtez le titrage immédiatement après le point de fin de titrage.

Dissolvez 0,150 g de dichlorhydrate de dopexamine dans 10 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 21,47 mg de $C_{22}H_{34}Cl_2N_2O_2$.

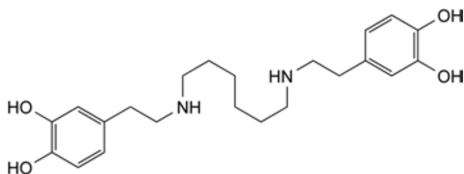
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

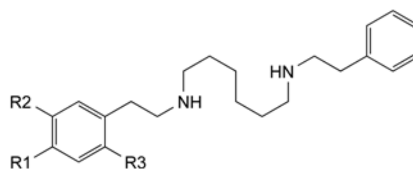
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, I, J, K.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: G, H.*



A. 4,4′-[hexane-1,6-diylbis(iminoéthylène)]dibenzène-1,2-diol,



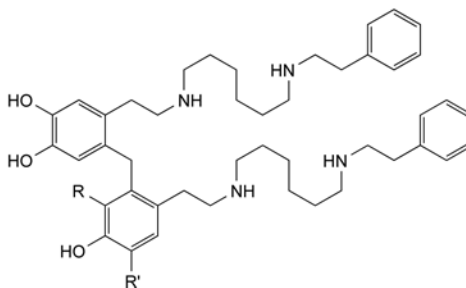
B. R1 = OH, R2 = OCH_3, R3 = H : 2-méthoxy-4-[2-[[6-[(2-phényléthyl)amino]hexyl]amino]éthyl]phénol,

C. R1 = OCH_3, R2 = OH, R3 = H : 2-méthoxy-5-[2-[[6-[(2-phényléthyl)amino]hexyl]amino]éthyl]phénol,

F. R1 = R2 = OH, R3 = Cl : 4-chloro-5-[2-[[6-[(2-phényléthyl)amino]hexyl]amino]éthyl]benzène-1,2-diol,

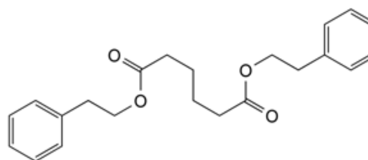
H. R1 = R2 = OCH_3, R3 = H : *N*-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-*N*′-(2-phényléthyl)hexane-1,6-diamine,

J. R1 = R2 = R3 = H : *N*,*N*′-bis(2-phényléthyl)hexane-1,6-diamine,

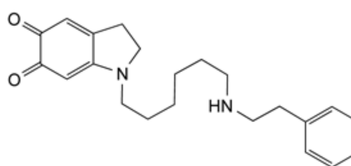


D. R = H, R′ = OH : 4,4′-méthylènebis[5-[2-[[6-[(2-phényléthyl)amino]hexyl]amino]éthyl]benzène-1,2-diol],

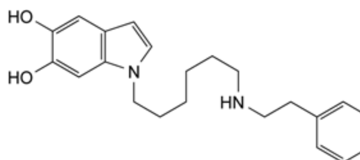
E. R = OH, R′ = H : 3-[4,5-dihydroxy-2-[2-[[6-[(2-phényléthyl)amino]hexyl]amino]éthyl]benzyl]-4-[2-[[6-[(2-phényléthyl)amino]hexyl]amino]éthyl]benzène-1,2-diol,



G. hexanedioate de bis(2-phényléthyle),



I. 1-[6-[(2-phényléthyl)amino]hexyl]-2,3-dihydro-1*H*-indole-5,6-dione (aminochrome de dopexamine),

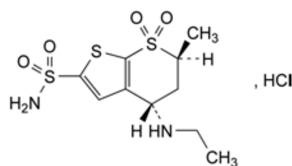


K. 1-[6-[(2-phényléthyl)amino]hexyl]-1*H*-indole-5,6-diol.

01/2008:2359

DORZOLAMIDE (CHLORHYDRATE DE)

Dorzolamidi hydrochloridum



$C_{10}H_{17}ClN_2O_4S_3$ M_r 360,9
[130693-82-2]

DÉFINITION

Chlorhydrate du 7,7-dioxyde de (4*S*,6*S*)-4-(éthylamino)-6-méthyl-5,6-dihydro-4*H*-thiéno[2,3-*b*]thiopyrane-2-sulfonamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, très peu soluble dans l'éthanol anhydre.

Le chlorhydrate de dorzolamide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de dorzolamide SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Le chlorhydrate de dorzolamide satisfait à l'essai de l'impureté A (voir Essai).

C. Le chlorhydrate de dorzolamide donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Impureté A. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R, acide acétique glacial R, (1,1-diméthyléthyl)méthyléther R* (3:10:87 *V/V/V*).

Solution à examiner. Dans un tube à centrifugation, dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de dorzolamide dans 4 mL d'*ammoniaque diluée R4*, puis ajoutez 4 mL d'*acétate d'éthyle R* et mélangez. Séparez la phase organique et transférez-la dans un autre tube à centrifugation. Ajoutez 4 mL d'*acétate d'éthyle R* à la phase aqueuse, mélangez, séparez la phase organique et ajoutez-la au 1er extrait. Evaporez à siccité les phases organiques réunies, au bain-marie à 50 °C dans un courant d'*azote R*. Dissolvez le résidu dans 3 mL d'*acétonitrile R*, puis ajoutez 0,06 mL d'*isocyanate de (S)-(–)-α-méthylbenzyle R* et chauffez au bain-marie à 50 °C pendant 5 min. Evaporez à siccité au bain-marie à 50 °C dans un courant d'*azote R*. Dissolvez le résidu dans 10 mL du mélange de solvants.

Solution témoin. Dans un tube à centrifugation, dissolvez 18,0 mg de *chlorhydrate de dorzolamide SCR* et 2,0 mg d'*impureté A de dorzolamide SCR* dans 4 mL d'*ammoniaque diluée R4*, puis procédez comme indiqué pour la solution à examiner à partir de « ajoutez 4 mL d'*acétate d'éthyle R* et mélangez ».

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *eau R, acétonitrile R, heptane R, (1,1-diméthyléthyl)méthyléther R* (0,2:2:35:63 *V/V/V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du dorzolamide.

Rétention relative par rapport au dorzolamide (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 1,4.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus au dorzolamide et à l'impureté A.

Calculez la teneur pour cent en impureté A à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A}{A+B} \times 100$$

A = surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

B = surface du pic dû au dorzolamide dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Limite :

– *impureté A* : au maximum 0,5 pour cent.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de chlorhydrate de dorzolamide dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de *dorzolamide pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté C) dans 2 mL de phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 65 mL d'*acétonitrile R* et 935 mL d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 3,7 g/L ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	100	0
15 - 30	100 → 50	0 → 50
30 - 37	50 → 100	50 → 0
37 - 44	100	0

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *dorzolamide pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté C.

Rétention relative par rapport au dorzolamide (temps de rétention = environ 11 min) : impureté C = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté C et au dorzolamide.

Monographies D-E

Limites :
– *impureté C* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de dorzolamide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de dorzolamide.

DOSAGE

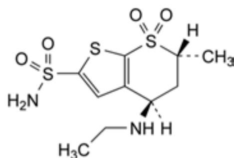
Dissolvez 0,150 g de chlorhydrate de dorzolamide dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, en traitant aux ultrasons si nécessaire. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre le 1e et le 3e point d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 18,05 mg de $C_{10}H_{17}N_2O_4S_3Cl$.

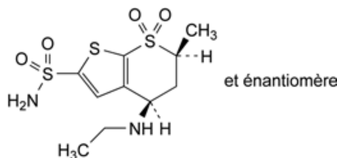
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, C.

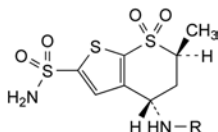
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, D.*



A. 7,7-dioxyde de (4*R*,6*R*)-4-(éthylamino)-6-méthyl-5,6-dihydro-4*H*-thiéno[2,3-*b*]thiopyrane-2-sulfonamide,



B. 7,7-dioxyde de (4*RS*,6*SR*)-4-(éthylamino)-6-méthyl-5,6-dihydro-4*H*-thiéno[2,3-*b*]thiopyrane-2-sulfonamide,



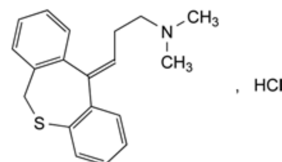
C. R = CH_2-CH_2-$B(OH)_2$: acide [2-[[(4*S*,6*S*)-6-méthyl-7,7-dioxo-2-sulfamoyl-4,5,6,7-tétrahydro-7λ^6-thiéno[2,3-*b*]thiopyran-4-yl]amino]éthyl]boronique,

D. R = H : 7,7-dioxyde de (4*S*,6*S*)-4-amino-6-méthyl-5,6-dihydro-4*H*-thiéno[2,3-*b*]thiopyrane-2-sulfonamide.

01/2008:1314
corrigé 6.0

DOSULÉPINE (CHLORHYDRATE DE)

Dosulepini hydrochloridum



$C_{19}H_{22}ClNS$ M_r 331,9
[897-15-4]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (*E*)-3-(dibenzo[*b,e*]thiépin-11(6*H*)-ylidène)-*N,N*-diméthylpropan-1-amine.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou légèrement jaune.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate de dosulépine dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1 g/L dans le *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1 g/L dans le *méthanol R*. Examinée de 220 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente 2 maximums d'absorption à 231 nm et 306 nm et un épaulement vers 260 nm. L'absorbance spécifique au maximum à 231 nm est de 660 à 730.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles.
Comparaison : *chlorhydrate de dosulépine SCR*.

C. Dissolvez environ 1 mg de chlorhydrate de dosulépine dans 5 mL d'*acide sulfurique R*. Il apparaît une coloration rouge foncé.

D. Le chlorhydrate de dosulépine donne la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1 g de chlorhydrate de dosulépine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,2 à 5,2.

Dissolvez 1 g de chlorhydrate de dosulépine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Impureté E et substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et protégez-les de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de dosulépine dans 5 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 12,5 mg d'*impureté A de dosulépine SCR* dans 5 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 0,5 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Monographies D-E

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg de *chlorhydrate de dosulépine SCR* dans 5 mL de *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé pour chromatographie R1* (5 μm),

– *température* : 35 °C.

Phase mobile : solution d'*acide perchlorique R* à 0,83 pour cent *V/V*, *propanol R*, *méthanol R*, *eau R* (1:10:30:60 *V/V/V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 229 nm.

Injection : 5 μL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la dosulépine (isomère *E*).

Rétention relative par rapport à la dosulépine (isomère *E* ; temps de rétention = environ 25 min) : impureté E = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 4 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la dosulépine (isomère *E*).

Limites :

– *impureté E* : au maximum 5 pour cent de la somme des surfaces du pic dû à l'impureté E et du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,25 pour cent),

– *toute autre impureté* : au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),

– *total des autres impuretés et de l'impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate de dosulépine satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de dosulépine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de dosulépine.

DOSAGE

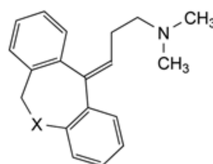
Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de dosulépine dans un mélange de 5 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 35 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 33,19 mg de $C_{19}H_{22}ClNS$.

CONSERVATION

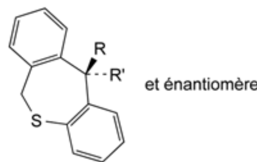
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



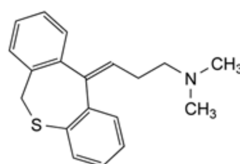
A. X = SO : (*E*)-3-(5-oxo-5λ^4-dibenzo[*b,e*]thiépin-11(6*H*)-ylidène)-*N,N*-diméthylpropan-1-amine,

D. X = SO_2 : (*E*)-3-(5,5-dioxo-5λ^6-dibenzo[*b,e*]thiépin-11(6*H*)-ylidène)-*N,N*-diméthylpropan-1-amine,



B. R + R′ = O : dibenzo[*b,e*]thiépin-11(6*H*)-one,

C. R = OH, R′ = $[CH_2]_3$-$N(CH_3)_2$: (11*RS*)-11-[3-(diméthylamino)propyl]-6,11-dihydrodibenzo[*b,e*]thiépin-11-ol,

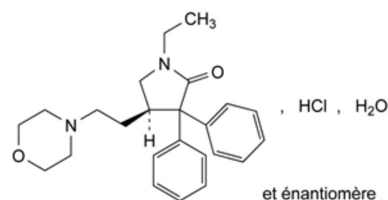


E. (*Z*)-3-(dibenzo[*b,e*]thiépin-11(6*H*)-ylidène)-*N,N*-diméthylpropan-1-amine.

01/2008:1201
corrigé 6.0

DOXAPRAM (CHLORHYDRATE DE)

Doxaprami hydrochloridum



$C_{24}H_{31}ClN_2O_2,H_2O$ M_r 433,0
[7081-53-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (4*RS*)-1-éthyl-4-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3,3-diphénylpyrrolidin-2-one.

Teneur : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *chlorhydrate de doxapram SCR*.

Monographies D-E

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de doxapram dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de doxapram SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : solution d'*ammoniaque R* à 17 g/L de NH_3, *2-propanol R*, *2-méthylpropanol R* (10:10:80 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution diluée d'iodobismuthate de potassium R* et examinez immédiatement.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Le chlorhydrate de doxapram donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,500 g de chlorhydrate de doxapram dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Diluez 10 mL de solution S dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 5,0.

Diluez 5 mL de solution S dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de chlorhydrate de doxapram dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Diluez 1,0 mL de solution à examiner dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Diluez 1,0 mL de solution témoin (a) dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg d'*impureté B de doxapram SCR* dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile. A 1,0 mL de solution, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant un taux de carbone de 14 pour cent, une surface spécifique de 350 m^2/g et un diamètre de pores de 10 nm.

Phase mobile : mélangez 50 volumes d'*acétonitrile R* et 50 volumes d'une solution d'*acétate de sodium R* à 0,82 g/L ajustée à pH 4,5 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du doxapram.

Temps de rétention : doxapram = environ 6 min.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics correspondant respectivement au doxapram et à l'impureté B.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate de doxapram dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *méthanol R*, et complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite B. Préparez le témoin avec une solution à 2 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *méthanol R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 3,0 pour cent à 4,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de doxapram.

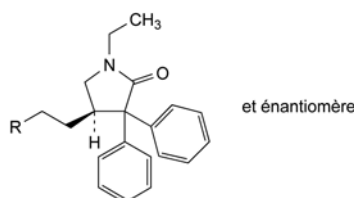
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de doxapram.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de doxapram dans un mélange de 10 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 41,50 mg de $C_{24}H_{31}ClN_2O_2$.

IMPURETÉS



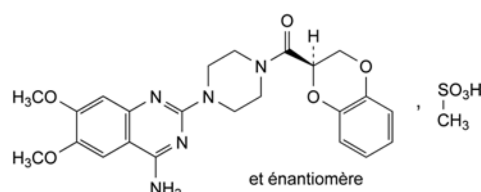
A. R = Cl : (4*RS*)-4-(2-chloroéthyl)-1-éthyl-3,3-diphénylpyrrolidin-2-one,

B. R = NH-CH_2-CH_2-OH : (4*RS*)-1-éthyl-4-[2-[(2-hydroxyéthyl)amino]éthyl]-3,3-diphénylpyrrolidin-2-one.

01/2008:2125
corrigé 7.0

DOXAZOSINE (MÉSILATE DE)

Doxazosini mesilas



$C_{24}H_{29}N_5O_8S$ M_r 547,6
[77883-43-3]

DÉFINITION

Méthanesulfonate de 1-(4-amino-6,7-diméthoxyquinazolin-2-yl)-4-[(2*RS*)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylcarbonyl]pipérazine.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

PRODUCTION

La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation de mésilates d'alkyles. La formation de tels composés est particulièrement probable lorsque le milieu de réaction contient des alcools inférieurs. Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que les mésilates d'alkyles ne sont pas détectables dans le produit final.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans un mélange de 15 volumes d'eau et de 35 volumes de tétrahydrofurane, peu soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone.

Le mésilate de doxazosine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*) et certaines formes peuvent être hygroscopiques.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *mésilate de doxazosine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, mélangez séparément 1 partie de substance à examiner et 1 partie de la substance de référence avec 10 parties d'*éthanol anhydre R* et chauffez à ébullition. Continuez à chauffer la suspension à reflux pendant environ 3 h. Refroidissez et filtrez. Enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus sur les filtres préalablement séchés.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de mésilate de doxazosine dans un mélange de 15 mL d'*eau R* et de 35 mL de *tétrahydrofurane R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de mésilate de doxazosine dans 5 mL de phase mobile B, en ajoutant de l'*eau R* puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté D de doxazosine SCR* et 5 mg d'*impureté F de doxazosine SCR* dans 5 mL de phase mobile B, en ajoutant de l'*eau R* puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 25,0 mg de *mésilate de doxazosine SCR* dans 5 mL de phase mobile B, en ajoutant de l'*eau R* puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*acide phosphorique R* à 10 g/L,
– *phase mobile B* : solution d'*acide phosphorique R* à 10 g/L dans de l'*acétonitrile R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	90	10
5 - 40	90 → 50	10 → 50
40 - 45	50	50

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (b) et (c).

Rétention relative par rapport à la doxazosine (temps de rétention = environ 30 min) : impureté D = environ 0,5 ; impureté F = environ 0,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,5 entre les pics dus aux impuretés D et F.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g de mésilate de doxazosine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de mésilate de doxazosine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (d).

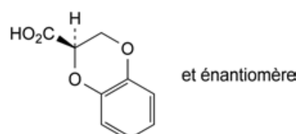
Calculez la teneur pour cent en $C_{24}H_{29}N_5O_8S$ à l'aide du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) et de la teneur déclarée du *mésilate de doxazosine SCR*.

CONSERVATION

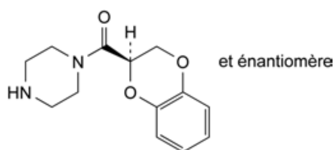
En récipient étanche.

IMPURETÉS

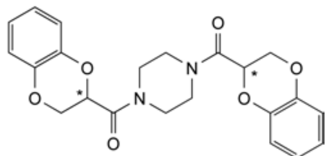
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C, D, E, F, G, H*.



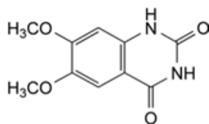
A. acide (2*RS*)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-carboxylique,



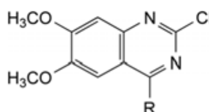
B. 1-[(2*RS*)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylcarbonyl]pipérazine,



C. 1,4-bis(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylcarbonyl)pipérazine,

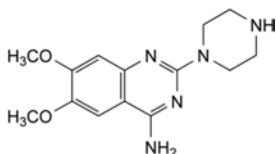


D. 6,7-diméthoxyquinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione,

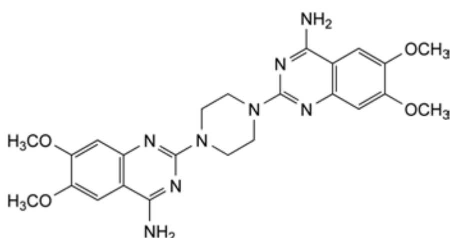


E. R = Cl : 2,4-dichloro-6,7-diméthoxyquinazoline,

F. R = NH_2 : 2-chloro-6,7-diméthoxyquinazolin-4-amine,



G. 6,7-diméthoxy-2-(pipérazin-1-yl)quinazolin-4-amine,

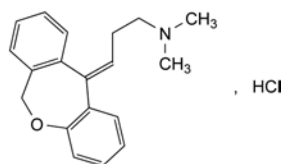


H. 2,2′-(pipérazine-1,4-diyl)bis(6,7-diméthoxyquinazolin-4-amine).

04/2009:1096

DOXÉPINE (CHLORHYDRATE DE)

Doxepini hydrochloridum



$C_{19}H_{22}ClNO$ M_r 315,8
[1229-29-4]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (*E*)-3-(dibenzo[*b,e*]oxépin-11(6*H*)-ylidène)-*N,N*-diméthylpropan-1-amine.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent de $C_{19}H_{22}ClNO$ (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : C, E.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 185 °C à 191 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de doxépine dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1 g/L dans le *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution acide. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1 g/L dans le *méthanol R*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 297 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 128 à 142.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de doxépine SCR*.

D. Dissolvez environ 5 mg de chlorhydrate de doxépine dans 2 mL d'*acide sulfurique R*. Il apparaît une coloration rouge foncé.

E. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,5 g de chlorhydrate de doxépine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 30 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et protégez-les de la lumière.*

Solution tampon phosphate. Dissolvez 1,42 g de *phosphate disodique anhydre R* dans de l'*eau R*, ajustez le pH à 7,7 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Mélange de solvants. Mélangez 1 volume d'*hydroxyde de sodium 1 M* et 250 volumes de phase mobile.

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de doxépine dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *doxépine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B et C) dans 1,0 mL de phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m , Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R1*, solution tampon phosphate, *méthanol R1* (20:30:50 *V/V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la doxépine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *doxépine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport à la doxépine (temps de rétention = environ 18 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,7 ; le pic de la doxépine peut montrer un épaulement causé par l'isomère (*Z*) (impureté D).

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés A et C et au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés C et B ;
- le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec la *doxépine pour conformité du système SCR*.

Limites :

- *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté B par 1,7 ;
- *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
- *impureté C* : au maximum 2 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
- *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Isomère (*Z*). Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de doxépine dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,12 m, Ø = 4 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 220 m^2/g et un diamètre de pores de 80 nm,
- *température* : 50 °C.

Phase mobile : mélangez 30 volumes de *méthanol R* et 70 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 30 g/L préalablement ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'isomère (*E*) (1er pic) et l'isomère (*Z*) (2e pic).

Résultats :

- calculez le rapport entre la surface du pic dû à l'isomère (*E*) et la surface du pic dû à l'isomère (*Z*) : ce rapport est de 4,4 à 6,7 (13,0 pour cent à 18,5 pour cent d'isomère (*Z*)).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate de doxépine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de la solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de doxépine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de doxépine.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de doxépine dans un mélange de 5 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 35 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de violet cristallisé R* jusqu'à virage du bleu au vert.

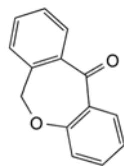
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 31,58 mg de $C_{19}H_{22}ClNO$.

CONSERVATION

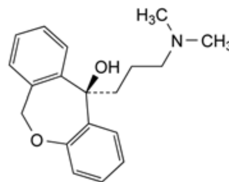
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

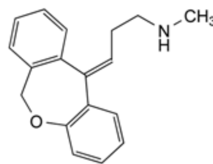
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



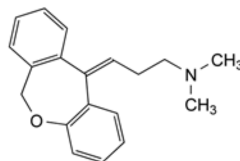
A. dibenzo[*b,e*]oxépin-11(6*H*)-one (doxépinone),



B. (11*RS*)-11-[3-(diméthylamino)propyl]-6,11-dihydrodibenzo[*b,e*]oxépin-11-ol (doxépinol),



C. (*E*)-3-(dibenzo[*b,e*]oxépin-11(6*H*)-ylidène)-*N*-méthylpropan-1-amine (desméthyldoxépine),



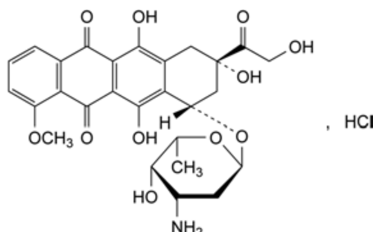
D. (*Z*)-3-(dibenzo[*b,e*]oxépin-11(6*H*)-ylidène)-*N,N*-diméthylpropan-1-amine.

Monographies D-E

01/2008:0714

DOXORUBICINE (CHLORHYDRATE DE)

Doxorubicini hydrochloridum



$C_{27}H_{30}ClNO_{11}$ M_r 580,0
[25316-40-9]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (8*S*,10*S*)-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacétyl)-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione.

Substance élaborée par certaines souches de *Streptomyces coeruleorubidus* ou de *Streptomyces peucetius* ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, rouge orangé, hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de doxorubicine SCR.*

B. Dissolvez environ 10 mg de chlorhydrate de doxorubicine dans 0,5 mL d'*acide nitrique R,* ajoutez 0,5 mL d'*eau R* et chauffez sur une flamme pendant 2 min. Laissez refroidir, puis ajoutez 0,5 mL de *solution de nitrate d'argent R1.* Il se forme un précipité blanc.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,5.

Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de doxorubicine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de doxorubicine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de la solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *chlorhydrate de doxorubicine SCR* et 10 mg de *chlorhydrate d'épirubicine SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 50,0 mg de *chlorhydrate de doxorubicine SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez à volumes égaux de l'*acétonitrile R* et une solution contenant 2,88 g/L de *laurilsulfate de sodium R* et 2,25 g/L d'*acide phosphorique R.*

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 5 μL ; injectez la solution à examiner (a) et les solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention de la doxorubicine.

Temps de rétention : doxorubicine = environ 8 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la doxorubicine et à l'épirubicine.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic correspondant à la doxorubicine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic correspondant à la doxorubicine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Ethanol (*2.4.24, Système B*) : au maximum 1,0 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de chlorhydrate de doxorubicine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 2,2 UI/mg, si le chlorhydrate de doxorubicine est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées.

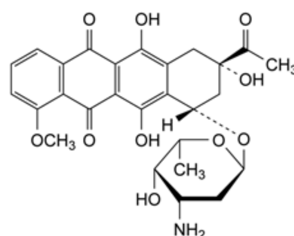
Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_{27}H_{30}ClNO_{11}$.

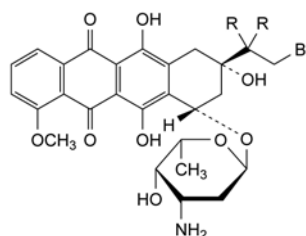
CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS



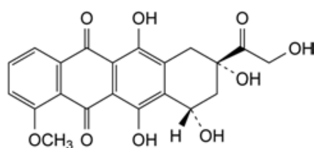
A. (8*S*,10*S*)-8-acétyl-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (daunorubicine),



B. R = OCH_3 : (8*S*,10*S*)-10[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-8-(2-bromo-1,1-diméthoxyéthyl)-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione,

C. R + R = O : (8*S*,10*S*)-10[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-8-(bromoacétyl-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione,

Monographies D-E

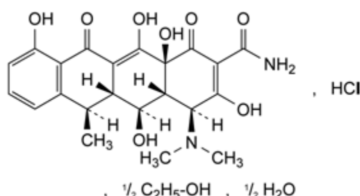


D. (8*S*,10*S*)-6,8,10,11-tétrahydroxy-8-(hydroxyacétyl)-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (aglycone de doxorubicine, doxorubicinone).

01/2008:0272
corrigé 6.0

DOXYCYCLINE (HYCLATE DE)

Doxycyclini hyclas



$(C_{22}H_{25}ClN_2O_8),{}^1/_2C_2H_6O,{}^1/_2H_2O$ M_r 512,9
[24390-14-5]

DÉFINITION

Hémiéthanol hémihydrate du chlorhydrate de (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*R*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide.

Substance obtenue à partir d'oxytétracycline ou de métacycline ou par tout autre moyen.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent de $C_{22}H_{25}ClN_2O_8$ (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. L'hyclate de doxycycline se dissout dans les solutions d'hydroxydes et de carbonates alcalins.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

   Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. A environ 2 mg d'hyclate de doxycycline, ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration jaune.

C. L'hyclate de doxycycline donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 2,0 à 3,0.

Dissolvez 0,1 g d'hyclate de doxycycline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 105 à – 120 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g d'hyclate de doxycycline dans un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 99 volumes de *méthanol R* puis complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants. Effectuez la mesure dans les 5 min qui suivent la mise en solution.

Absorbance spécifique (*2.2.25*) : 300 à 335, déterminé au maximum d'absorption à 349 nm (substance anhydre).

Dissolvez 25,0 mg d'hyclate de doxycycline dans un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 99 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 99 volumes de *méthanol R*. Effectuez la mesure dans l'heure qui suit la mise en solution.

Impuretés absorbant la lumière. L'absorbance (*2.2.25*) déterminée à 490 nm est au maximum de 0,07 (substance anhydre et exempte d'éthanol).

Dissolvez 0,10 g d'hyclate de doxycycline dans un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 99 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants. Effectuez la mesure dans l'heure qui suit la mise en solution.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg d'hyclate de doxycycline dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg d'*hyclate de doxycycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg de *chlorhydrate de 6-épidoxycycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (c). Dissolvez 20,0 mg de *chlorhydrate de métacycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (d). Mélangez 4,0 mL de solution témoin (a), 1,5 mL de solution témoin (b) et 1,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 25,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solution témoin (e). Mélangez 2,0 mL de solution témoin (b) et 2,0 mL de solution témoin (c) puis complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (8 µm),
– *température* : 60 °C.

Phase mobile : pesez 60,0 g de *2-méthyl-2-propanol R* et transvasez dans une fiole jaugée de 1000 mL à l'aide de 200 mL d'*eau R* ; ajoutez 400 mL de *solution tampon pH 8,0 R*, 50 mL d'une solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 10 g/L ajustée à pH 8,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 10 mL d'une solution d'*édétate de sodium R* à 40 g/L ajustée à pH 8,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* ; complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (d) et (e).

Rétention relative par rapport à la doxycycline : impureté E = environ 0,2 ; impureté D = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,5 ; impureté F = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 1,25 entre les pics dus à l'impureté B (1er pic) et à l'impureté A (2e pic) et au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la doxycycline (3e pic) ; si nécessaire, ajustez la teneur en 2-méthyl-2-propanol de la phase mobile ;
– *facteur de symétrie* : au maximum 1,25 pour le pic dû à la doxycycline.

Monographies D-E

Limites :

- *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (2,0 pour cent),
- *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (2,0 pour cent),
- *impuretés C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum 0,25 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,5 pour cent),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,25 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,1 pour cent).

Ethanol. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Diluez 0,50 mL de *propanol R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g d'hyclate de doxycycline dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,10 g d'hyclate de doxycycline dans de la solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec la même solution.

Solution témoin. Diluez 0,50 mL d'*éthanol R* dans de la solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec la solution d'étalon interne. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution d'étalon interne.

Colonne :

- *dimensions* : l = 1,5 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R* (150-180 µm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R.*

Température :

- *colonne* : 135 °C,
- *chambre à injection et détecteur* : 150 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Calculez la teneur en éthanol dans la substance à examiner en prenant 0,790 g/mL comme valeur de la masse volumique (*2.2.5*) de l'éthanol à 20 °C.

Limite :

- *éthanol* : 4,3 pour cent à 6,0 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

0,5 g d'hyclate de doxycycline satisfait à l'essai limite C. Préparez la solution témoin avec 2,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 1,4 pour cent à 2,8 pour cent, déterminé sur 1,20 g d'hyclate de doxycycline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,4 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hyclate de doxycycline.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 1,14 UI/mg, si l'hyclate de doxycycline est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

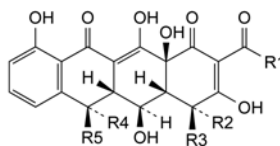
Calculez la teneur pour cent en $C_{22}H_{25}ClN_2O_8$ (M_r = 480,9).

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient étanche et stérile, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.



A. R1 = NH_2, R2 = R5 = H, R3 = $N(CH_3)_2$, R4 = CH_3 : (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (6-épidoxycycline),

B. R1 = NH_2, R2 = H, R3 = $N(CH_3)_2$, R4 + R5 = CH_2 : (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthylène-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (métacycline),

C. R1 = NH_2, R2 = $N(CH_3)_2$, R3 = R4 = H, R5 = CH_3 : (4*R*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*R*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (4-épidoxycycline),

D. R1 = NH_2, R2 = $N(CH_3)_2$, R3 = R5 = H, R4 = CH_3 : (4*R*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (4-épi-6-épidoxycycline),

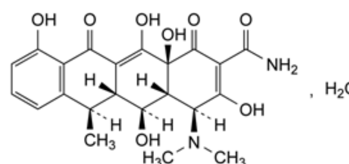
E. R1 = NH_2, R2 = H, R3 = $N(CH_3)_2$, R4 = OH, R5 = CH_3 : oxytétracycline,

F. R1 = CH_3, R2 = R4 = H, R3 = $N(CH_3)_2$, R5 = CH_3 : (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*R*,12a*S*)-2-acétyl-4-(diméthylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-4a,5a,6,12a-tétrahydrotétracène-1,11(4*H*,5*H*)-dione (2-acétyl-2-décarbamoyldoxycycline).

01/2008:0820
corrigé 6.0

DOXYCYCLINE MONOHYDRATÉE

Doxycyclinum monohydricum



$C_{22}H_{24}N_2O_8,H_2O$ M_r 462,5

[17086-28-1]

DÉFINITION

(4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*R*,12a*S*)-4-(Diméthylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide monohydraté.

Substance obtenue à partir d'oxytétracycline ou de métacycline, ou par tout autre moyen.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau et dans l'alcool. La doxycycline se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et dans les solutions d'hydroxydes et de carbonates alcalins.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. A environ 2 mg de doxycycline monohydratée, ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration jaune.

C. Dissolvez 25 mg de doxycycline monohydratée dans un mélange de 0,2 mL d'*acide nitrique dilué R* et de 1,8 mL d'*eau R*. La solution ne donne pas la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 6,5.

Mettez en suspension 0,1 g de doxycycline monohydratée dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 113 à – 130 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de doxycycline monohydratée dans un mélange de 0,5 volume d'*acide chlorhydrique R* et de 99,5 volumes de *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants. Effectuez la mesure dans les 5 min qui suivent la mise en solution.

Absorbance spécifique (*2.2.25*) : 325 à 363, déterminé au maximum à 349 nm (substance anhydre).

Dissolvez 25,0 mg de doxycycline monohydratée dans un mélange de 0,5 volume d'*acide chlorhydrique R* et de 99,5 volumes de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 0,5 volume d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 99,5 volumes de *méthanol R*. Effectuez la mesure dans l'heure qui suit la mise en solution.

Impuretés absorbant la lumière. L'absorbance (*2.2.25*) déterminée à 490 nm est au maximum de 0,07 (substance anhydre).

Dissolvez 0,10 g de doxycycline monohydratée dans un mélange de 0,5 volume d'*acide chlorhydrique R* et de 99,5 volumes de *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants. Effectuez la mesure dans l'heure qui suit la mise en solution.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de doxycycline monohydratée dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg d'*hyclate de doxycycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg de *chlorhydrate de 6-épidoxycycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (c). Dissolvez 20,0 mg de *chlorhydrate de métacycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (d). Mélangez 4,0 mL de solution témoin (a), 1,5 mL de solution témoin (b) et 1,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 25,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solution témoin (e). Mélangez 2,0 mL de solution témoin (b) et 2,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (8 µm),
- *température* : 60 °C.

Phase mobile : pesez 60,0 g de *2-méthyl-2-propanol R* et transvasez dans une fiole jaugée de 1000 mL à l'aide de 200 mL d'*eau R*. Ajoutez 400 mL de *solution tampon pH 8,0 R*, 50 mL d'une solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 10 g/L ajustée à pH 8,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 10 mL d'une solution d'*édétate de sodium R* à 40 g/L ajustée à pH 8,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* ; complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (d) et (e).

Rétention relative par rapport à la doxycycline : impureté E = environ 0,2 ; impureté D = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,5 ; impureté F = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (d) :

- *résolution* : au minimum 1,25 entre les pics dus à l'impureté B (1er pic) et à l'impureté A (2e pic) et au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la doxycycline (3e pic) ; si nécessaire, ajustez la teneur en 2-méthyl-2-propanol de la phase mobile,
- *facteur de symétrie* : au maximum 1,25 pour le pic dû à la doxycycline.

Limites :

- *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (2,0 pour cent),
- *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (2,0 pour cent),
- *toute autre impureté* : au maximum 0,25 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

0,5 g de doxycycline monohydratée satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 3,6 pour cent à 4,6 pour cent, déterminé sur 0,200 g de doxycycline monohydratée.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,4 pour cent, déterminé sur 1,0 g de doxycycline monohydratée.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

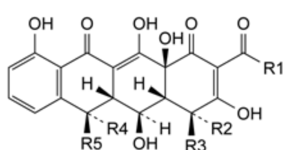
Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{22}H_{24}N_2O_8$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. R1 = NH_2, R2 = R5 = H, R3 = $N(CH_3)_2$, R4 = CH_3 : (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (6-épidoxycycline),

B. R1 = NH_2, R2 = H, R3 = $N(CH_3)_2$, R4 + R5 = CH_2 : (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthylène-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (métacycline),

C. R1 = NH_2, R2 = $N(CH_3)_2$, R3 = R4 = H, R5 = CH_3 : (4*R*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*R*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (4-épidoxycycline),

D. R1 = NH_2, R2 = $N(CH_3)_2$, R3 = R5 = H, R4 = CH_3 : (4*R*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (4-épi-6-épidoxycycline),

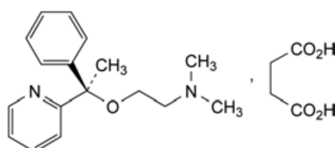
E. R1 = NH_2, R2 = H, R3 = $N(CH_3)_2$, R4 = OH, R5 = CH_3 : oxytétracycline,

F. R1 = CH_3, R2 = R4 = H, R3 = $N(CH_3)_2$, R5 = CH_3 : (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*R*,12a*S*)-2-acétyl-4-(diméthylamino)-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-4a,5a,6,12a-tétrahydrotétracène-1,11(4*H*,5*H*)-dione (2-acétyl-2-décarbamoyldoxycycline).

01/2008:1589
corrigé 6.1

DOXYLAMINE (HYDROGÉNOSUCCINATE DE)

Doxylamini hydrogenosuccinas



$C_{21}H_{28}N_2O_5$ M_r 388,5
[562-10-7]

DÉFINITION

Hydrogénobutanedioate de *N,N*-diméthyl-2-[(1*RS*)-1-phényl-1-(pyridin-2-yl)éthoxy]éthanamine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 103 °C à 108 °C.

B. Dissolvez 0,200 g d'hydrogénosuccinate de doxylamine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 262 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 229 à 243 (substance anhydre).

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : spectre de référence de l'hydrogénosuccinate de doxylamine de la Ph. Eur.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,4 g d'hydrogénosuccinate de doxylamine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : − 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 2,50 g d'hydrogénosuccinate de doxylamine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,650 g d'hydrogénosuccinate de doxylamine dans 20 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Ajoutez 3 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 100 g/L et agitez 3 fois avec 25 mL de *chlorure de méthylène R*. Réunissez les extraits de chlorure de méthylène et filtrez-les sur un filtre papier hydrophobe séparateur de phases. Lavez le filtre avec 10 mL de *chlorure de méthylène R*. Réunissez les extraits et le liquide de lavage et évaporez le solvant sous pression réduite à une température ne dépassant pas 40 °C. Dissolvez le résidu dans 20,0 mL d'*éthanol anhydre R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 4 mg d'*impureté A de doxylamine SCR* et 4 mg de *2-benzoylpyridine R* dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 40 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 1,5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 7 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 12	160 → 220
	12 - 27	220
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés A et D.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 2,00 g d'hydrogénosuccinate de doxylamine.

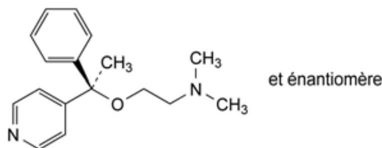
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydrogénosuccinate de doxylamine.

DOSAGE

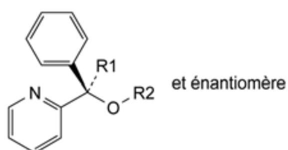
Dissolvez 0,150 g d'hydrogénosuccinate de doxylamine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 19,43 mg de $C_{21}H_{28}N_2O_5$.

IMPURETÉS

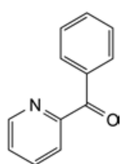


A. *N,N*-diméthyl-2-[(1*RS*)-1-phényl-1-(pyridin-4-yl)éthoxy]éthanamine,



B. R1 = CH_3, R2 = H : (1*RS*)-1-phényl-1-(pyridin-2-yl)éthanol,

C. R1 = H, R2 = CH_2-CH_2-N$(CH_3)_2$: *N,N*-diméthyl-2-[(*RS*)-1-phényl(pyridin-2-yl)méthoxy]éthanamine,

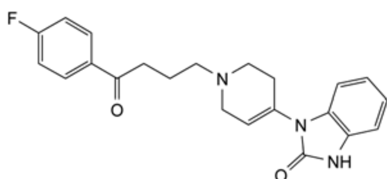


D. phényl(pyridin-2-yl)méthanone (2-benzoylpyridine).

01/2008:1010
corrigé 6.0

DROPÉRIDOL

Droperidolum



$C_{22}H_{22}FN_3O_2$ M_r 379,4
[548-73-2]

DÉFINITION

1-[1-[4-(4-Fluorophényl)-4-oxobutyl]-1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylformamide et dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le dropéridol présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *dropéridol SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*acétone R*, évaporez à siccité au bain-marie et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 30 mg de dropéridol dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 30 mg de *dropéridol SCR* dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 30 mg de *dropéridol SCR* et 30 mg de *benpéridol SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acétone R, méthanol R* (1:9 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez environ 10 mg de dropéridol dans 5 mL d'*éthanol anhydre R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution de dinitrobenzène R* et 0,5 mL de *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium 2 M R*. Il apparaît une coloration violette qui vire au rouge-brun après 20 min.

D. Mélangez environ 5 mg de dropéridol avec 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement en moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R*, 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. A un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*, ajoutez 1,0 mL du filtrat. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution à celle d'une solution à blanc préparée de la même manière. La solution à examiner est jaune et la solution à blanc est rouge.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,20 g de dropéridol dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de dropéridol dans du *diméthylformamide R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *dropéridol SCR* et 2,5 mg de *benpéridol SCR* dans du *diméthylformamide R*, puis complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *diméthylformamide R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *diméthylformamide R*.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm).

Phase mobile :
– *phase mobile A* : *acétonitrile R*,
– *phase mobile B* : solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R1* à 10 g/L,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	0 → 40	100 → 60
15 - 20	40	60
20 - 25	40 → 0	60 → 100

Débit : 1,5 mL/min.
Détection : spectrophotomètre à 275 nm.
Injection : 10 µL ; injectez du *diméthylformamide R* comme blanc.
Temps de rétention : benpéridol = environ 6,5 min ; dropéridol = environ 7 min.
Conformité du système : solution témoin (a) :
– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au benpéridol et au dropéridol ; si nécessaire, ajustez la teneur finale en acétonitrile dans la phase mobile ou la programmation du gradient linéaire.

Limites :
– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds(*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de dropéridol satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de dropéridol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dropéridol.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de dropéridol dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune-orangé au vert.

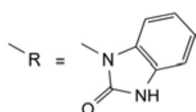
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 37,94 mg de $C_{22}H_{22}FN_3O_2$.

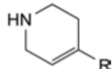
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

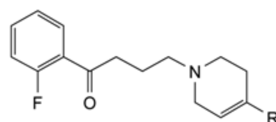
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

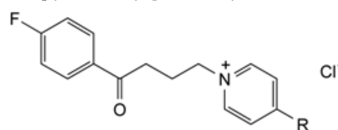




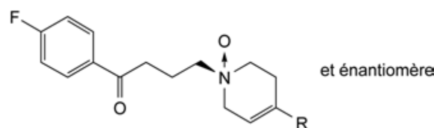
A. 1-(1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one,



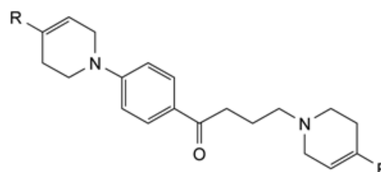
B. 1-[1-[4-(2-fluorophényl)-4-oxobutyl]-1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one,



C. chlorure de 1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)pyridinium,



D. 1-oxyde de (1*RS*)-1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine,

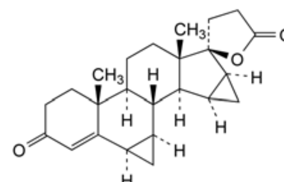


E. 1-[1-[4-[4-[4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzimidazol-1-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl]-1-oxobutyl]phényl]-1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one.

07/2009:2404

DROSPIRÉNONE

Drospirenonum



$C_{24}H_{30}O_3$ M_r 366,5
[67392-87-4]

DÉFINITION

3-Oxo-6α,7α,15α,16α-tétrahydro-3′*H*,3″*H*-dicyclopropa-[6,7:15,16]-17α-prégn-4-ène-21,17-carbolactone.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).
B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *drospirénone SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 187 à – 193 (substance desséchée).

Dissolvez 0,100 g de drospirénone dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de drospirénone dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Utilisez 1,0 mL de cette solution pour dissoudre le contenu d'un flacon d'*impureté E de drospirénone SCR*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 30,0 mg de *drospirénone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* à particules sphériques (3 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *eau R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	63	37
2 - 16	63 → 52	37 → 48
16 - 23	52	48
23 - 31	52 → 20	48 → 80
31 - 39	20	80

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 245 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (b).

Rétention relative par rapport à la drospirénone (temps de rétention = environ 22 min) : impureté E = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la drospirénone et à l'impureté E.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de drospirénone.

DOSAGE

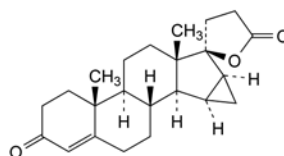
Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : 10 µL de solution à examiner et de solution témoin (c).

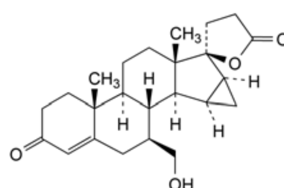
Calculez la teneur pour cent en $C_{24}H_{30}O_3$ en tenant compte de la teneur déclarée de la *drospirénone SCR*.

IMPURETÉS

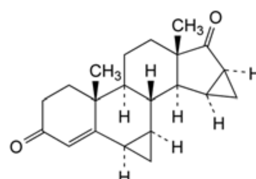
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D, E, F, G, H, I, K.*



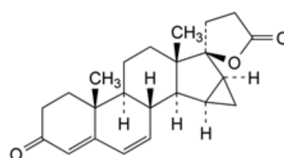
A. 3-oxo-15α,16α-dihydro-3′*H*-cyclopropa[15,16]-17α-prégn-4-ène-21,17-carbolactone (6,7-désméthylènedrospirénone),



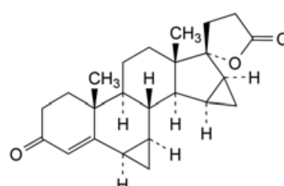
B. 7β-(hydroxyméthyl)-3-oxo-15α,16α-dihydro-3′*H*-cyclopropa[15,16]-17α-prégn-4-ène-21,17-carbolactone (dérivé 7β-hydroxyméthyle),



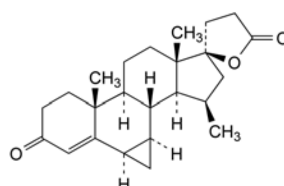
C. 6α,7α,15α,16α-tétrahydro-3′*H*,3″*H* -dicyclopropa-[6,7:15,16]androst-4-ène-3,17-dione (dérivé 17-céto),



D. 3-oxo-15α,16α-dihydro-3′*H*-cyclopropa[15,16]-17α-prégna-4, 6-diène-21,17-carbolactone (Δ6-drospirénone),



E. 3-oxo-6α,7α,15α,16α-tétrahydro-3′*H*,3″*H* -dicyclopropa[6, 7:15,16]prégn-4-ène-21,17-carbolactone (17-épidrospirénone),



F. 15β-méthyl-3-oxo-6α,7α-dihydro-3′*H*-cyclopropa[6,7]-17α-prégn-4-ène-21,17-carbolactone (3″-16-sécodrospirénone),

G. 7β-(chlorométhyl)-3-oxo-15α,16α-dihydro-3′*H*-cyclopropa[15,16]-17α-prégn-4-ène-21,17-carbolactone (3′-chloro-3′,6-sécodrospirénone),

H. 7β-(chlorométhyl)-3-oxo-15α,16α-dihydro-3′*H*-cyclopropa[15,16]prégn-4-ène-21,17-carbolactone (3′-chloro-3′,6-séco-17-épidrospirénone),

I. 7β-(hydroxyméthyl)-15α,16α-dihydro-3′*H*-cyclopropa-[15,16]-17α-prégna-3,5-diène-21,17-carbolactone (dérivé 7β-hydroxyméthyldiène),

K. 3-oxo-6β,7β,15α,16α-tétrahydro-3′*H*,3″*H* -dicyclopropa-[6,7:15,16]-17α-prégn-4-ène-21,17-carbolactone (6α,7α-drospirénone).

01/2009:2357

DYDROGESTÉRONE

Dydrogesteronum

$C_{21}H_{28}O_2$ M_r 312,5
[152-62-5]

DÉFINITION

9β,10α-Prégna-4,6-diène-3,20-dione.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *dydrogestérone SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 469 à – 485 (substance desséchée), mesuré à 25 °C.

Dissolvez 0,100 g de dydrogestérone dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de dydrogestérone dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Dissolvez 20,0 mg de dydrogestérone dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 3,0 mg d'*impureté A de dydrogestérone SCR* dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de dydrogestérone dans 10 mL de solution témoin (a).

Solution témoin (d). Dissolvez 10 mg de dydrogestérone dans 30 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 1 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 8,4 g/L et chauffez à 85 °C pendant 10 min. Refroidissez à température ambiante, ajoutez 1 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 20,6 g/L, ajoutez 20 mL d'*acétonitrile R,* 2 mg d'*impureté B de dydrogestérone SCR,* complétez à 100 mL avec de l'*eau R* et mélangez. Cette solution contient de la dydrogestérone et les impuretés B et C.

Solution témoin (e). Dissolvez 20,0 mg de *dydrogestérone SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3 µm) à particules sphériques,
- *température* : 40 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R, éthanol à 96 pour cent R, eau R* (21:25:54 *V/V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm et à 385 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a), (b), (c) et (d).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la dydrogestérone.

Rétention relative à 385 nm par rapport à la dydrogestérone (temps de rétention = environ 13 min) : impureté A = environ 0,9.

Rétention relative à 280 nm par rapport à la dydrogestérone (temps de rétention = environ 13 min) : impureté B = environ 1,1 ; impureté C = environ 1,2.

Conformité du système :

- *résolution à 385 nm* : au minimum 1,1 entre les pics dus à l'impureté A et à la dydrogestérone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
- *résolution à 280 nm* : au minimum 4,5 entre les pics dus à la dydrogestérone et à l'impureté B et au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté B et à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

Limites :

- *impureté A à 385 nm* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),

– *impureté B à 280 nm* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
– *impureté C à 280 nm* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées à 280 nm* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total à 280 nm* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion à 280 nm* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de dydrogestérone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dydrogestérone.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

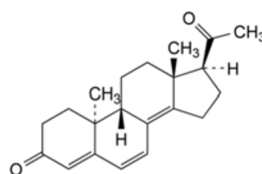
Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (e).

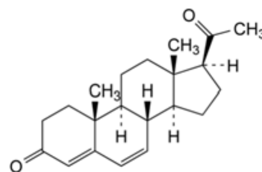
Calculez la teneur pour cent en $C_{21}H_{28}O_2$ en tenant compte de la teneur déclarée de la *dydrogestérone SCR*.

IMPURETÉS

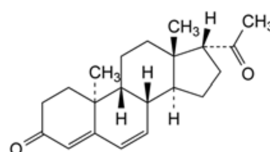
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. 9β,10α-prégna-4,6,8(14)-triène-3,20-dione,



B. prégna-4,6-diène-3,20-dione,



C. 9β,10α,17α-prégna-4,6-diène-3,20-dione.

E

Eau hautement purifiée.......2057
Eau pour préparations injectables.......2059
Eau purifiée.......2062
Ébastine.......2064
Éconazole.......2065
Éconazole (nitrate d').......2066
Édétate disodique.......2067
Édétique (acide).......2068
Édrophonium (chlorure d').......2069
Émédastine (difumarate d').......2070
Émétine (chlorhydrate d') heptahydraté.......2071
Émétine (chlorhydrate d') pentahydraté.......2072
Énalaprilate dihydraté.......2073
Énalapril (maléate d').......2074
Énilconazole pour usage vétérinaire.......2076
Énoxaparine sodique.......2077
Énoxolone.......2078
Enrofloxacine pour usage vétérinaire.......2079
Entacapone.......2081
Éphédrine anhydre.......2082
Éphédrine (chlorhydrate d').......2083
Éphédrine (chlorhydrate d') racémique.......2084
Éphédrine hémihydratée.......2085
Épinastine (chlorhydrate d').......2086
Épirubicine (chlorhydrate d').......2087
Ergocalciférol.......2089
Ergométrine (maléate d').......2090
Ergotamine (tartrate d').......2091
Érythritol.......2093
Érythromycine.......2094
Érythromycine (estolate d').......2096
Érythromycine (éthylsuccinate d').......2098
Érythromycine (lactobionate d').......2100
Érythromycine (stéarate d').......2102
Érythropoïétine (solution concentrée d').......2104
Ésérine (salicylate d').......2108
Ésérine (sulfate d').......2109
Eskétamine (chlorhydrate d').......2110
Ésoméprazole magnésique trihydraté.......2111
Estradiol (benzoate d').......2113
Estradiol hémihydraté.......2115
Estradiol (valérate d').......2116
Estriol.......2117
Estrogènes conjugués.......2118
Étacrynique (acide).......2121
Étamsylate.......2122
Éthacridine (lactate d') monohydraté.......2123
Éthambutol (chlorhydrate d').......2124
Éthanol anhydre.......2125
Éthanol à 96 pour cent.......2127
Éther.......2129
Éther anesthésique.......2129
Éthinylestradiol.......2130
Éthionamide.......2131
Éthosuximide.......2132
Éthylcellulose.......2134
Éthyle (acétate d').......2135
Éthyle (oléate d').......2135
Éthyle (parahydroxybenzoate d').......2136
Éthyle (parahydroxybenzoate d') sodique.......2137
Éthylènediamine.......2138
Éthylèneglycol (monopalmitostéarate d').......2139
Éthylmorphine (chlorhydrate d').......2139
Étidronate disodique.......2140
Étiléfrine (chlorhydrate d').......2141
Étodolac.......2143
Étofénamate.......2144
Étofylline.......2146
Étomidate.......2147
Étoposide.......2148
Eugénol.......2152

Monographies D-E

01/2009:1927

EAU HAUTEMENT PURIFIÉE

Aqua valde purificata

H_2O M_r 18,02

DÉFINITION

Eau destinée à être utilisée dans la préparation de médicaments lorsqu'une eau d'une qualité biologique élevée est nécessaire, sauf dans les cas où l'emploi d'*Eau pour préparations injectables (0169)* est requis.

PRODUCTION

L'eau hautement purifiée est obtenue par des procédés appropriés à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'Autorité compétente.

Les procédés de production actuels comprennent par exemple l'osmose inverse à double passage, combinée à d'autres techniques appropriées telle l'ultrafiltration et la désionisation. L'utilisation et l'entretien corrects du système sont essentiels.

Afin de garantir l'obtention d'une eau de qualité appropriée, des méthodes validées sont appliquées et un suivi en cours de production de la conductivité électrique ainsi que des contrôles réguliers de pureté microbiologique sont effectués.

L'eau hautement purifiée est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination.

Surveillance microbiologique. Au cours de la production et de la conservation, des mesures appropriées sont prises pour garantir que le nombre de germes microbiens est convenablement contrôlé et maîtrisé. Des seuils d'alerte et d'intervention sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable. Dans des conditions normales, est considéré comme seuil d'intervention approprié un dénombrement microbien de 10 UFC pour 100 mL, déterminé par filtration sur une membrane dont la taille nominale des pores n'excède pas 0,45 µm, en utilisant du milieu gélosé R2A, au moins 200 mL d'eau hautement purifiée et en incubant à 30-35 °C pendant au moins 5 jours.

Milieu gélosé R2A

Extrait de levure	0,5 g
Peptone protéose	0,5 g
Hydrolysat de caséine	0,5 g
Glucose	0,5 g
Amidon	0,5 g
Phosphate dipotassique	0,3 g
Sulfate de magnésium anhydre	0,024 g
Pyruvate de sodium	0,3 g
Gélose	15,0 g
Eau purifiée	qsp 1000 mL

Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,2 ± 0,2 après stérilisation. Procédez à la stérilisation par chauffage à l'autoclave à 121 °C pendant 15 min.

Fertilité du milieu gélosé R2A

– *Préparation des souches de référence*. Utilisez des suspensions standardisées stables des souches de référence ou préparez des suspensions comme indiqué dans le tableau 1927.-1. Les cultures sont effectuées selon un système de lot de semence tel que les microorganismes viables utilisés pour l'inoculation n'aient pas subi plus de 5 passages à partir du lot de semence primaire d'origine. Cultivez séparément chacune des souches bactériennes comme indiqué dans le tableau 1927.-1. Utilisez de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 ou de la solution tampon phosphate pH 7,2 pour préparer les suspensions témoins. Utilisez les suspensions dans les 2 h, ou dans les 24 h si elles sont conservées à 2-8 °C. Plutôt que de préparer puis diluer une suspension fraîche de cellules végétatives de *Bacillus subtilis*, on peut également préparer une suspension de spores stable puis en utiliser un volume approprié pour l'inoculation. Cette suspension peut être maintenue à 2-8 °C pendant une durée validée.
– *Essai de fertilité*. Effectuez ce contrôle sur chaque lot de milieu, qu'il soit acheté prêt à l'emploi ou préparé à partir d'un milieu déshydraté ou des ingrédients décrits. Ensemencez séparément des plaques de milieu gélosé R2A avec un petit nombre (au maximum 100 UFC) des microorganismes indiqués dans le tableau 1927.-1. Incubez dans les conditions spécifiées dans ce tableau. La croissance obtenue ne doit pas différer de plus d'un facteur 2 de la valeur calculée pour un inoculum standardisé. Pour les inoculums récemment préparés, la croissance des microorganismes doit être comparable à celle observée avec un lot de milieu précédemment contrôlé et approuvé.

Tableau 1927.-1. – *Essai de fertilité du milieu gélosé R2A*

Microorganisme	Préparation de la souche de référence	Essai de fertilité
Pseudomonas aeruginosa par exemple : ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja ou milieu liquide aux peptones de caséine et de soja 30-35 °C 18-24 h	Milieu gélosé R2A ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 3 jours
Bacillus subtilis par exemple : ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja ou milieu liquide aux peptones de caséine et de soja 30-35 °C 18-24 h	Milieu gélosé R2A ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 3 jours

Carbone organique total (*2.2.44*) : au maximum 0,5 mg/L.

Conductivité. Déterminez la conductivité, hors ligne ou en ligne, selon la procédure suivante.

ÉQUIPEMENT

Cellule de mesure :

– électrodes constituées d'un matériau approprié tel que l'acier inoxydable ;
– constante de la cellule : la constante est généralement certifiée par le fournisseur et doit ensuite être vérifiée à des intervalles appropriés au moyen d'une solution de référence certifiée ayant une conductivité inférieure à 1500 $\mu S \cdot cm^{-1}$ ou par comparaison avec une cellule ayant une constante de cellule certifiée ; la constante de la cellule est confirmée si la valeur trouvée ne s'écarte pas de plus de 2 pour cent de la valeur certifiée, sinon la cellule doit être recalibrée.

Conductimètre : exactitude de 0,1 $\mu S \cdot cm^{-1}$ ou moins pour la fourchette basse.

Etalonnage du système (cellule de mesure et conductimètre) :

– à l'aide d'une ou plusieurs solutions de référence certifiées appropriées ;
– exactitude : ± 3 pour cent de la conductivité mesurée plus 0,1 $\mu S \cdot cm^{-1}$.

Etalonnage du conductimètre : l'étalonnage est effectué, après déconnexion de la cellule de mesure, pour tous les intervalles de mesure utilisés, au moyen de résistances de précision ou autres dispositifs équivalents ayant une incertitude de la valeur certifiée de 0,1 pour cent ou moins.

Dans le cas de cellules de mesure en ligne ne pouvant pas être démontées, l'étalonnage du système peut être effectué par rapport à un instrument de mesure de conductivité étalonné équipé d'une cellule de mesure placée dans le courant d'eau à proximité de la cellule à étalonner.

Mesure de la température : tolérance ± 2 °C.

MODE OPÉRATOIRE

Phase 1

1. Mesurez la conductivité sans compensation de température et enregistrez simultanément la température. Des mesures avec compensation de température peuvent être effectuées après validation appropriée.

2. Dans le tableau 1927.-2, cherchez la valeur de la température immédiatement inférieure et la plus proche de la température mesurée. La valeur de conductivité correspondante est la limite applicable à cette température.

3. Si la conductivité mesurée n'est pas supérieure à la valeur indiquée dans le tableau 1927.-2, l'eau hautement purifiée satisfait aux exigences de conductivité. Si la conductivité mesurée est supérieure à la valeur indiquée dans le tableau 1927.-2, passez à la phase 2.

Tableau 1927.-2. – *Phase 1*
Température et exigences de conductivité (mesures de conductivité non compensées en température)

Température (°C)	Conductivité (µS·cm^{-1})
0	0,6
5	0,8
10	0,9
15	1,0
20	1,1
25	1,3
30	1,4
35	1,5
40	1,7
45	1,8
50	1,9
55	2,1
60	2,2
65	2,4
70	2,5
75	2,7
80	2,7
85	2,7
90	2,7
95	2,9
100	3,1

Phase 2

4. Transférez dans un récipient approprié une quantité suffisante d'eau hautement purifiée (au minimum 100 mL) et agitez l'échantillon. Ajustez si nécessaire la température à 25 ± 1 °C et, tout en la maintenant à cette valeur, commencez à agiter énergiquement l'échantillon en notant périodiquement la conductivité. Lorsque la variation de conductivité (due à l'absorption du dioxyde de carbone atmosphérique) devient inférieure à 0,1 µS·cm^{-1} sur une durée de 5 min, notez la valeur de la conductivité.

5. Si cette valeur n'est pas supérieure à 2,1 µS·cm^{-1}, l'eau hautement purifiée satisfait aux exigences de conductivité. Si elle est supérieure à 2,1 µS·cm^{-1}, passez à la phase 3.

Phase 3

6. Opérez dans les 5 min, approximativement, qui suivent la détermination de conductivité de l'étape 5 de la phase 2, tout en maintenant la température de l'échantillon à 25 ± 1 °C. Ajoutez à l'échantillon une solution saturée de *chlorure de potassium R* (à raison de 0,3 mL pour 100 mL d'échantillon) récemment préparée et déterminez le pH (*2.2.3*) à 0,1 unité près.

7. A l'aide du tableau 1927.-3, déterminez la limite de conductivité qui correspond au pH mesuré à l'étape 6. Si la conductivité obtenue à l'étape 4 de la phase 2 n'est pas supérieure à cette valeur, l'eau hautement purifiée satisfait aux exigences de conductivité. Si la conductivité mesurée est supérieure à cette valeur ou si le pH n'est pas compris dans l'intervalle 5,0-7,0, l'eau ne satisfait pas aux exigences de conductivité.

Tableau 1927.-3. – *Phase 3*
pH et exigences de conductivité (échantillons équilibrés en température et par rapport à l'atmosphère)

pH	Conductivité (µS·cm^{-1})
5,0	4,7
5,1	4,1
5,2	3,6
5,3	3,3
5,4	3,0
5,5	2,8
5,6	2,6
5,7	2,5
5,8	2,4
5,9	2,4
6,0	2,4
6,1	2,4
6,2	2,5
6,3	2,4
6,4	2,3
6,5	2,2
6,6	2,1
6,7	2,6
6,8	3,1
6,9	3,8
7,0	4,6

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide et incolore.

ESSAI

Nitrates : au maximum 0,2 ppm.

Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduisez 5 mL d'eau hautement purifiée et ajoutez 0,4 mL d'une solution de *chlorure de potassium R* à 100 g/L, 0,1 mL de *solution de diphénylamine R* puis, goutte à goutte et en agitant, 5 mL d'*acide sulfurique exempt d'azote R*. Placez le tube dans un bain-marie à 50 °C. Si, après 15 min, il apparaît une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4,5 mL d'*eau exempte de nitrate R* et de 0,5 mL de *solution à 2 ppm de nitrate (NO_3) R*.

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 10 ppb, si l'eau hautement purifiée est destinée à la fabrication de solutions pour dialyse.

Solution prescrite. A 400 mL d'eau hautement purifiée, ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau distillée R*.

Solution témoin. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau distillée R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau distillée R*.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,25 UI/mL.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de solutions pour dialyse.

01/2009:0169

EAU POUR PRÉPARATIONS INJECTABLES

Aqua ad iniectabile

H_2O M_r 18,02

DÉFINITION

Eau destinée soit à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux (eau pour préparations injectables en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances ou préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparations injectables).

Eau pour préparations injectables en vrac

PRODUCTION

L'eau pour préparations injectables en vrac est obtenue soit à partir d'une eau destinée à la consommation humaine, comme établi par l'Autorité compétente, soit à partir d'une eau purifiée, par distillation dans un appareil dont les surfaces en contact avec l'eau sont constituées de verre neutre, de quartz ou d'un métal approprié. Cet appareil est muni d'un dispositif efficace pour empêcher le primage. L'entretien correct de l'appareil est essentiel. La première fraction du distillat, obtenue lors de la mise en marche, est rejetée. Le distillat est ensuite recueilli.

Afin de garantir l'obtention d'une eau de qualité appropriée, des méthodes validées sont appliquées et un suivi en cours de production de la conductivité électrique ainsi que des contrôles réguliers de pureté microbiologique sont effectués.

L'eau pour préparations injectables en vrac est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination.

Surveillance microbiologique. Au cours de la production et de la conservation, des mesures appropriées sont prises pour garantir que le nombre de germes microbiens est convenablement contrôlé et maîtrisé. Des seuils d'alerte et d'intervention sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable. Dans des conditions normales, est considéré comme seuil d'intervention approprié, un dénombrement microbien de 10 UFC pour 100 mL, déterminé par filtration sur une membrane dont la taille nominale des pores n'excède pas 0,45 µm, en utilisant du milieu gélosé R2A, au moins 200 mL d'eau pour préparations injectables en vrac et en incubant à 30-35 °C pendant au moins 5 jours. Dans le cas des préparations injectables faisant l'objet d'un traitement aseptique, il peut être nécessaire d'appliquer des seuils d'alerte plus stricts.

Milieu gélosé R2A

Extrait de levure	0,5 g
Peptone protéose	0,5 g
Hydrolysat de caséine	0,5 g
Glucose	0,5 g
Amidon	0,5 g
Phosphate dipotassique	0,3 g
Sulfate de magnésium anhydre	0,024 g
Pyruvate de sodium	0,3 g
Gélose	15,0 g
Eau purifiée	qsp 1000 mL

Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,2 ± 0,2 après stérilisation. Procédez à la stérilisation par chauffage à l'autoclave à 121 °C pendant 15 min.

Fertilité du milieu gélosé R2A

– *Préparation des souches de référence.* Utilisez des suspensions standardisées stables des souches de référence ou préparez des suspensions comme indiqué dans le tableau 0169.-1. Les cultures sont effectuées selon un système de lot de semence tel que les microorganismes viables utilisés pour l'inoculation n'aient pas subi plus de 5 passages à partir du lot de semence primaire d'origine. Cultivez séparément chacune des souches bactériennes comme indiqué dans le tableau 0169.-1. Utilisez de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 ou de la solution tampon phosphate pH 7,2 pour préparer les suspensions témoins. Utilisez les suspensions dans les 2 h, ou dans les 24 h si elles sont conservées à 2-8 °C. Plutôt que de préparer puis diluer une suspension fraîche de cellules végétatives de *Bacillus subtilis*, on peut également préparer une suspension de spores stable puis en utiliser un volume approprié pour l'inoculation. Cette suspension peut être maintenue à 2-8 °C pendant une durée validée.
– *Essai de fertilité.* Effectuez ce contrôle sur chaque lot de milieu, qu'il soit acheté prêt à l'emploi ou préparé à partir d'un milieu déshydraté ou des ingrédients décrits. Ensemencez séparément des plaques de milieu gélosé R2A avec un petit nombre (au maximum 100 UFC) des microorganismes indiqués dans le tableau 0169.-1. Incubez dans les conditions spécifiées dans ce tableau. La croissance obtenue ne doit pas différer de plus d'un facteur 2 de la valeur calculée pour un inoculum standardisé. Pour les inoculums récemment préparés, la croissance des microorganismes doit être comparable à celle observée avec un lot de milieu précédemment contrôlé et approuvé.

Tableau 0169.-1. – *Essai de fertilité du milieu gélosé R2A*

Microorganisme	Préparation de la souche de référence	Essai de fertilité
Pseudomonas aeruginosa par exemple : ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja ou milieu liquide aux peptones de caséine et de soja 30-35 °C 18-24 h	Milieu gélosé R2A ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 3 jours
Bacillus subtilis par exemple : ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja ou milieu liquide aux peptones de caséine et de soja 30-35 °C 18-24 h	Milieu gélosé R2A ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 3 jours

Carbone organique total (*2.2.44*) : au maximum 0,5 mg/L.

Conductivité. Déterminez la conductivité, hors ligne ou en ligne, selon la procédure suivante.

ÉQUIPEMENT

Cellule de mesure :

– électrodes constituées d'un matériau approprié tel que l'acier inoxydable ;

– constante de la cellule : la constante est généralement certifiée par le fournisseur et doit ensuite être vérifiée à des intervalles appropriés au moyen d'une solution de référence certifiée ayant une conductivité inférieure à 1500 μS·cm^{-1} ou par comparaison avec une cellule ayant une constante de cellule certifiée ; la constante de la cellule est confirmée si la valeur trouvée ne s'écarte pas de plus de 2 pour cent de la valeur certifiée, sinon la cellule doit être recalibrée.

Conductimètre : exactitude de 0,1 μS·cm^{-1} ou moins pour la fourchette basse.

Etalonnage du système (cellule de mesure et conductimètre) :

– à l'aide d'une ou plusieurs solutions de référence certifiées appropriées ;

– exactitude : ± 3 pour cent de la conductivité mesurée plus 0,1 μS·cm^{-1}.

Etalonnage du conductimètre : l'étalonnage est effectué, après déconnexion de la cellule de mesure, pour tous les intervalles de mesure utilisés, au moyen de résistances de précision ou autres dispositifs équivalents ayant une incertitude de la valeur certifiée de 0,1 pour cent ou moins.

Dans le cas de cellules de mesure en ligne ne pouvant pas être démontées, l'étalonnage du système peut être effectué par rapport à un instrument de mesure de conductivité étalonné équipé d'une cellule de mesure placée dans le courant d'eau à proximité de la cellule à étalonner.

Mesure de la température : tolérance ± 2 °C.

MODE OPÉRATOIRE

Phase 1

1. Mesurez la conductivité sans compensation de température et enregistrez simultanément la température. Des mesures avec compensation de température peuvent être effectuées après validation appropriée.

2. Dans le tableau 0169.-2, cherchez la valeur de la température immédiatement inférieure et la plus proche de la température mesurée. La valeur de conductivité correspondante est la limite applicable à cette température.

3. Si la conductivité mesurée n'est pas supérieure à la valeur indiquée dans le tableau 0169.-2, l'eau à examiner satisfait aux exigences de conductivité. Si la conductivité mesurée est supérieure à la valeur indiquée dans le tableau 0169.-2, passez à la phase 2.

Phase 2

4. Transférez dans un récipient approprié une quantité suffisante d'eau pour préparations injectables en vrac (au minimum 100 mL) et agitez l'échantillon. Ajustez si nécessaire la température à 25 ± 1 °C et, tout en la maintenant à cette valeur, commencez à agiter énergiquement l'échantillon en notant périodiquement la conductivité. Lorsque la variation de conductivité (due à l'absorption du dioxyde de carbone atmosphérique) devient inférieure à 0,1 μS·cm^{-1} sur une durée de 5 min, notez la valeur de la conductivité.

5. Si cette valeur n'est pas supérieure à 2,1 μS·cm^{-1}, l'eau pour préparations injectables en vrac satisfait aux exigences de conductivité. Si elle est supérieure à 2,1 μS·cm^{-1}, passez à la phase 3.

Tableau 0169.-2. – *Phase 1*
Température et exigences de conductivité
(mesures de conductivité non compensées en température)

Température (°C)	Conductivité (μS·cm^{-1})
0	0,6
5	0,8
10	0,9
15	1,0
20	1,1
25	1,3
30	1,4
35	1,5
40	1,7
45	1,8
50	1,9
55	2,1
60	2,2
65	2,4
70	2,5
75	2,7
80	2,7
85	2,7
90	2,7
95	2,9
100	3,1

Phase 3

6. Opérez dans les 5 min, approximativement, qui suivent la détermination de conductivité de l'étape 5 de la phase 2, tout en maintenant la température de l'échantillon à 25 ± 1 °C. Ajoutez à l'échantillon une solution saturée de *chlorure de potassium R* (à raison de 0,3 mL pour 100 mL d'échantillon) récemment préparée et déterminez le pH (*2.2.3*) à 0,1 unité près.

7. A l'aide du tableau 0169.-3, déterminez la limite de conductivité qui correspond au pH mesuré à l'étape 6. Si la conductivité obtenue à l'étape 4 de la phase 2 n'est pas supérieure à cette valeur, l'eau à examiner satisfait aux exigences de conductivité. Si la conductivité mesurée est supérieure à cette valeur ou si le pH n'est pas compris dans l'intervalle 5,0-7,0, l'eau à examiner ne satisfait pas aux exigences de conductivité.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide et incolore.

ESSAI

Nitrates : au maximum 0,2 ppm.

Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduisez 5 mL d'eau pour préparations injectables en vrac et ajoutez 0,4 mL d'une solution de *chlorure de potassium R* à 100 g/L, 0,1 mL de *solution de diphénylamine R* puis, goutte à goutte et en agitant, 5 mL d'*acide sulfurique exempt d'azote R*. Placez le tube dans un bain-marie à 50 °C. Si, après 15 min, il apparaît une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4,5 mL d'*eau exempte de nitrate R* et de 0,5 mL de *solution à 2 ppm de nitrate (NO_3) R*.

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 10 ppb, si l'eau pour préparations injectables en vrac est destinée à la fabrication de solutions pour dialyse.

Solution prescrite. A 400 mL d'eau pour préparations injectables en vrac, ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau distillée R.*

Solution témoin. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R,* 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau distillée R.*

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau distillée R.*

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,25 UI/mL.

Tableau 0169.-3. – *Phase 3*
pH et exigences de conductivité (échantillons équilibrés en température et par rapport à l'atmosphère)

pH	Conductivité ($\mu S \cdot cm^{-1}$)
5,0	4,7
5,1	4,1
5,2	3,6
5,3	3,3
5,4	3,0
5,5	2,8
5,6	2,6
5,7	2,5
5,8	2,4
5,9	2,4
6,0	2,4
6,1	2,4
6,2	2,5
6,3	2,4
6,4	2,3
6,5	2,2
6,6	2,1
6,7	2,6
6,8	3,1
6,9	3,8
7,0	4,6

Eau stérilisée pour préparations injectables

DÉFINITION

Eau pour préparations injectables en vrac répartie dans des récipients appropriés qui sont ensuite fermés, puis stérilisés par la chaleur, dans des conditions telles que l'eau reste conforme à la limite spécifiée dans l'essai des endotoxines bactériennes. L'eau stérilisée pour préparations injectables est exempte de tout additif.

Examinée dans des conditions appropriées de visibilité, l'eau stérilisée pour préparations injectables est limpide et incolore.

Chaque récipient contient une quantité d'eau suffisante pour permettre le prélèvement du volume nominal.

ESSAI

Acidité ou alcalinité. A 20 mL d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de phénol R.* Si la solution est jaune, elle vire au rouge en présence de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M.* Si la solution est rouge, elle vire au jaune en présence de 0,15 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Conductivité : au maximum 25 $\mu S \cdot cm^{-1}$ dans le cas des récipients de volume nominal inférieur ou égal à 10 mL ; au maximum 5 $\mu S \cdot cm^{-1}$ dans le cas des récipients de volume nominal supérieur à 10 mL.

Utilisez l'équipement et la procédure d'étalonnage définis sous Eau pour préparations injectables en vrac, en maintenant la température de l'échantillon à 25 ± 1 °C.

Substances oxydables. Dans le cas de récipients d'un volume nominal inférieur à 50 mL : portez à ébullition 100 mL d'eau stérilisée pour préparations injectables avec 10 mL d'*acide sulfurique dilué R.* Ajoutez 0,4 mL de *permanganate de potassium 0,02 M* et portez à ébullition pendant 5 min. La solution reste légèrement rose.

Dans le cas de récipients d'un volume nominal égal ou supérieur à 50 mL : portez à ébullition 100 mL d'eau stérilisée pour préparations injectables avec 10 mL d'*acide sulfurique dilué R.* Ajoutez 0,2 mL de *permanganate de potassium 0,02 M* et portez à ébullition pendant 5 min. La solution reste légèrement rose.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,5 ppm dans le cas des récipients de volume nominal inférieur ou égal à 100 mL.

15 mL d'eau stérilisée pour préparations injectables satisfont à l'essai limite des chlorures. Préparez le témoin avec un mélange de 1,5 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R* et de 13,5 mL d'*eau R.* Examinez les solutions dans l'axe vertical des tubes.

Dans le cas de récipients de contenance nominale supérieure à 100 mL, utilisez l'essai suivant : à 10 mL d'eau purifiée conditionnée en récipients, ajoutez 1 mL d'*acide nitrique dilué R* et 0,2 mL de *solution de nitrate d'argent R2.* L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant au moins 15 min.

Nitrates : au maximum 0,2 ppm.

Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduisez 5 mL d'eau stérilisée pour préparations injectables et ajoutez 0,4 mL d'une solution de *chlorure de potassium R* à 100 g/L, 0,1 mL de *solution de diphénylamine R* puis, goutte à goutte et en agitant, 5 mL d'*acide sulfurique exempt d'azote R.* Placez le tube dans un bain-marie à 50 °C. Si, après 15 min, il apparaît une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4,5 mL d'*eau exempte de nitrate R* et de 0,5 mL de *solution à 2 ppm de nitrate (NO_3) R.*

Sulfates. A 10 mL d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 0,1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 0,1 mL de *solution de chlorure de baryum R1.* L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant au moins 1 h.

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 10 ppb, si l'eau stérilisée pour préparations injectables est destinée à la fabrication de solutions pour dialyse.

Solution prescrite. A 400 mL d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau distillée R.*

Solution témoin. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R,* 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau distillée R.*

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau distillée R.*

Ammonium : dans le cas de récipients d'un volume nominal inférieur à 50 mL : au maximum 0,6 ppm ; dans le cas de récipients d'un volume nominal égal ou supérieur à 50 mL : au maximum 0,2 ppm.

Dans le cas de récipients d'un volume nominal inférieur à 50 mL : à 20 mL d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 1 mL de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R.* Après 5 min, examinez la solution suivant l'axe vertical du tube. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un témoin préparé simultanément par addition de 1 mL de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R* à un

mélange de 4 mL de *solution à 3 ppm d'ammonium (NH_4) R* et de 16 mL d'*eau exempte d'ammonium R*.

Dans le cas de récipients d'un volume nominal supérieur ou égal à 50 mL : à 20 mL d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 1 mL de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R*. Après 5 min, examinez la solution suivant l'axe vertical du tube. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un témoin préparé simultanément par addition de 1 mL de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R* à un mélange de 4 mL de *solution à 1 ppm d'ammonium (NH_4) R* et de 16 mL d'*eau exempte d'ammonium R*.

Calcium et magnésium. A 100 mL d'eau stérilisée pour préparations injectables, ajoutez 2 mL de *solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,0 R*, 50 mg de *mélange composé au mordant noir 11 R* et 0,5 mL d'*édétate de sodium 0,01 M*. Il apparaît une coloration bleu franc.

Résidu à l'évaporation : au maximum 4 mg (0,004 pour cent) dans le cas des récipients de volume nominal inférieur ou égal à 10 mL ; au maximum 3 mg (0,003 pour cent) dans le cas des récipients de volume nominal supérieur à 10 mL.

Evaporez à siccité, au bain-marie, 100 mL d'eau stérilisée pour préparations injectables, puis desséchez le résidu à l'étuve à 100-105 °C.

Contamination particulaire : particules non visibles (*2.9.19*). L'eau stérilisée pour préparations injectables satisfait, selon le cas, à l'essai A ou à l'essai B.

Stérilité (*2.6.1*). L'eau stérilisée pour préparations injectables satisfait à l'essai de stérilité.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,25 UI/mL.

01/2009:0008

EAU PURIFIÉE

Aqua purificata

H_2O M_r 18,02

DÉFINITION

Eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée.

Eau purifiée en vrac

PRODUCTION

L'eau purifiée en vrac est préparée par distillation, par échange d'ions, par osmose inverse ou par tout autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'Autorité compétente.

L'eau purifiée en vrac est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination.

Surveillance microbiologique. Au cours de la production et de la conservation, des mesures appropriées sont prises pour garantir que le nombre de germes microbiens est convenablement contrôlé et maîtrisé. Des seuils d'alerte et d'intervention sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable. Dans des conditions normales, est considéré comme seuil d'intervention approprié, un dénombrement microbien de 100 UFC/mL, déterminé par filtration sur une membrane dont la taille nominale des pores n'excède pas 0,45 µm, en utilisant du milieu gélosé R2A et en incubant à 30-35 °C pendant au moins 5 jours. Le volume de l'échantillon est choisi en fonction du résultat attendu.

Milieu gélosé R2A

Extrait de levure	0,5 g
Peptone protéose	0,5 g
Hydrolysat de caséine	0,5 g
Glucose	0,5 g
Amidon	0,5 g
Phosphate dipotassique	0,3 g
Sulfate de magnésium anhydre	0,024 g
Pyruvate de sodium	0,3 g
Gélose	15,0 g
Eau purifiée	qsp 1000 mL

Ajustez le pH pour qu'il soit de 7,2 ± 0,2 après stérilisation. Procédez à la stérilisation par chauffage à l'autoclave à 121 °C pendant 15 min.

Fertilité du milieu gélosé R2A

– *Préparation des souches de référence*. Utilisez des suspensions standardisées stables des souches de référence ou préparez des suspensions comme indiqué dans le tableau 0008.-1. Les cultures sont effectuées selon un système de lot de semence tel que les microorganismes viables utilisés pour l'inoculation n'aient pas subi plus de 5 passages à partir du lot de semence primaire d'origine. Cultivez séparément chacune des souches bactériennes comme indiqué dans le tableau 0008.-1. Utilisez de la solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH 7,0 ou de la solution tampon phosphate pH 7,2 pour préparer les suspensions témoins. Utilisez les suspensions dans les 2 h, ou dans les 24 h si elles sont conservées à 2-8 °C. Plutôt que de préparer puis diluer une suspension fraîche de cellules végétatives de *Bacillus subtilis*, on peut également préparer une suspension de spores stable puis en utiliser un volume approprié pour l'inoculation. Cette suspension peut être maintenue à 2-8 °C pendant une durée validée.
– *Essai de fertilité*. Effectuez ce contrôle sur chaque lot de milieu, qu'il soit acheté prêt à l'emploi ou préparé à partir d'un milieu déshydraté ou des ingrédients décrits. Ensemencez séparément des plaques de milieu gélosé R2A avec un petit nombre (au maximum 100 UFC) des microorganismes indiqués dans le tableau 0008.-1. Incubez dans les conditions spécifiées dans ce tableau. La croissance obtenue ne doit pas différer de plus d'un facteur 2 de la valeur calculée pour un inoculum standardisé. Pour les inoculums récemment préparés, la croissance des microorganismes doit être comparable à celle observée avec un lot de milieu précédemment contrôlé et approuvé.

Tableau 0008.-1. – *Essai de fertilité du milieu gélosé R2A*

Microorganisme	Préparation de la souche de référence	Essai de fertilité
Pseudomonas aeruginosa par exemple : ATCC 9027 NCIMB 8626 CIP 82.118 NBRC 13275	Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja ou milieu liquide aux peptones de caséine et de soja 30-35 °C 18-24 h	Milieu gélosé R2A ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 3 jours
Bacillus subtilis par exemple : ATCC 6633 NCIMB 8054 CIP 52.62 NBRC 3134	Milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja ou milieu liquide aux peptones de caséine et de soja 30-35 °C 18-24 h	Milieu gélosé R2A ≤ 100 UFC 30-35 °C ≤ 3 jours

Carbone organique total ou substances oxydables. Effectuez l'essai du carbone organique total (*2.2.44*) avec une limite de 0,5 mg/L, ou l'essai suivant des substances oxydables : chauffez à ébullition pendant 5 min un mélange de 100 mL d'eau purifiée, de 10 mL d'*acide sulfurique dilué R* et de 0,1 mL de *permanganate de potassium 0,02 M* ; la solution reste légèrement rose.

Conductivité. Déterminez la conductivité, hors ligne ou en ligne, selon la procédure suivante.

ÉQUIPEMENT

Cellule de mesure :

– électrodes constituées d'un matériau approprié tel que l'acier inoxydable ;
– constante de la cellule : la constante est généralement certifiée par le fournisseur et doit ensuite être vérifiée à des intervalles appropriés au moyen d'une solution de référence certifiée ayant une conductivité inférieure à 1500 µS·cm^{-1} ou par comparaison avec une cellule ayant une constante de cellule certifiée ; la constante de la cellule est confirmée si la valeur trouvée ne s'écarte pas de plus de 2 pour cent de la valeur certifiée, sinon la cellule doit être recalibrée.

Conductimètre : exactitude de 0,1 µS·cm^{-1} ou moins pour la fourchette basse.

Etalonnage du système (cellule de mesure et conductimètre) :

– à l'aide d'une ou plusieurs solutions de référence certifiées appropriées ;
– exactitude : ± 3 pour cent de la conductivité mesurée plus 0,1 µS·cm^{-1}.

Etalonnage du conductimètre : l'étalonnage est effectué, après déconnexion de la cellule de mesure, pour tous les intervalles de mesure utilisés, au moyen de résistances de précision ou autres dispositifs équivalents ayant une incertitude de la valeur certifiée de 0,1 pour cent ou moins.

Dans le cas de cellules de mesure en ligne ne pouvant pas être démontées, l'étalonnage du système peut être effectué par rapport à un instrument de mesure de conductivité étalonné équipé d'une cellule de mesure placée dans le courant d'eau à proximité de la cellule à étalonner.

Mesure de la température : tolérance ± 2 °C.

MODE OPÉRATOIRE

Mesurez la conductivité sans compensation de température et enregistrez simultanément la température. Des mesures avec compensation de température peuvent être effectuées après validation appropriée.

L'eau purifiée en vrac satisfait aux exigences si la conductivité mesurée à la température enregistrée n'est pas supérieure à la valeur indiquée dans le tableau 0008.-2.

Pour les températures ne figurant pas dans le tableau 0008.-2, calculez la conductivité maximale admise par interpolation entre les valeurs immédiatement inférieure et supérieure du tableau.

Métaux lourds. Si l'eau purifiée en vrac est conforme à l'essai de conductivité prescrit pour l'*Eau pour préparations injectables (0169)* en vrac , il n'est pas nécessaire d'effectuer l'essai des métaux lourds prescrit ci-après.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide et incolore.

ESSAI

Nitrates : au maximum 0,2 ppm.

Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduisez 5 mL d'eau purifiée en vrac et ajoutez 0,4 mL d'une solution de *chlorure de potassium R* à 100 g/L, 0,1 mL de *solution de diphénylamine R* puis, goutte à goutte et en agitant, 5 mL d'*acide sulfurique exempt d'azote R*. Placez le tube dans un bain-marie à 50 °C. Si, après 15 min, il apparaît une coloration bleue, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 4,5 mL d'*eau exempte de nitrate R* et de 0,5 mL de *solution à 2 ppm de nitrate (NO_3) R*.

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 10 ppb, si l'eau purifiée en vrac est destinée à la fabrication de solutions pour dialyse.

Solution prescrite. A 400 mL d'eau purifiée en vrac, ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau distillée R*.

Solution témoin. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau distillée R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 0,1 ppm.

A 200 mL d'eau purifiée en vrac, ajoutez 0,15 mL d'*acide nitrique 0,1 M* et chauffez au bain-marie dans une capsule de verre, jusqu'à réduction du volume à 20 mL. 12 mL de la solution concentrée satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R* et 0,075 mL d'*acide nitrique 0,1 M*. Préparez la solution à blanc en ajoutant 0,075 mL d'*acide nitrique 0,1 M*.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,25 UI/mL, si l'eau purifiée en vrac est destinée à la fabrication de solutions pour dialyse sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

Tableau 0008.-2. – *Température et exigences de conductivité*

Température (°C)	Conductivité (µS·cm^{-1})
0	2,4
10	3,6
20	4,3
25	5,1
30	5,4
40	6,5
50	7,1
60	8,1
70	9,1
75	9,7
80	9,7
90	9,7
100	10,2

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de solutions pour dialyse.

Eau purifiée conditionnée en récipients

DÉFINITION

Eau purifiée en vrac répartie en récipients et conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise. L'eau purifiée conditionnée en récipients est exempte de tout additif.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide et incolore.

ESSAI

L'eau purifiée conditionnée en récipients satisfait aux essais prescrits dans la section Eau purifiée en vrac ainsi qu'aux essais complémentaires suivants.

Acidité ou alcalinité. A 10 mL d'eau purifiée conditionnée en récipients, récemment bouillie puis refroidie dans un flacon de verre borosilicaté, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution ne se colore pas en rouge.

A 10 mL d'eau purifiée conditionnée en récipients, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. La solution ne se colore pas en bleu.

Substances oxydables. Chauffez à ébullition pendant 5 min un mélange de 100 mL d'eau purifiée conditionnée en récipients, de 10 mL d'*acide sulfurique dilué R* et de 0,1 mL de *permanganate de potassium 0,02 M*. La solution reste légèrement rose.

Chlorures. A 10 mL d'eau purifiée conditionnée en récipients, ajoutez 1 mL d'*acide nitrique dilué R* et 0,2 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant au moins 15 min.

Sulfates. A 10 mL d'eau purifiée conditionnée en récipients, ajoutez 0,1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 0,1 mL de *solution de chlorure de baryum R1*. L'aspect de la solution ne présente aucun changement pendant au moins 1 h.

Ammonium : au maximum 0,2 ppm.

A 20 mL d'eau purifiée conditionnée en récipients, ajoutez 1 mL de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R*. Après 5 min, examinez la solution suivant l'axe vertical du tube. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un témoin, préparé simultanément, par addition de 1 mL de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R* à un mélange de 4 mL de *solution à 1 ppm d'ammonium (NH_4) R* et de 16 mL d'*eau exempte d'ammonium R*.

Calcium et magnésium. A 100 mL d'eau purifiée conditionnée en récipients, ajoutez 2 mL de *solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,0 R*, 50 mg de *mélange composé au mordant noir 11 R* et 0,5 mL d'*édétate de sodium 0,01 M*. Il apparaît une coloration bleu franc.

Résidu à l'évaporation : au maximum 0,001 pour cent.

Evaporez à siccité, au bain-marie, 100 mL d'eau purifiée conditionnée en récipients, puis desséchez le résidu à l'étuve à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 1 mg.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/mL (*2.6.12*). Utilisez le milieu gélosé aux peptones de caséine et de soja.

ÉTIQUETAGE

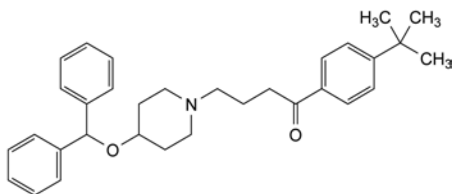
L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de solutions pour dialyse.

Monographies D-E

01/2008:2015

ÉBASTINE

Ebastinum



$C_{32}H_{39}NO_2$ — M_r 469,7

[90729-43-4]

DÉFINITION

1-[4-(1,1-Diméthyléthyl)phényl]-4-[4-(diphénylméthoxy)pipéridin-1-yl]butan-1-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans le méthanol.

F : environ 86 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence de l'ébastine de la Ph. Eur.*

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Conservez les solutions à l'abri de la lumière*.

Solution A. Mélangez 65 volumes d'*acétonitrile R* et 35 volumes d'une solution d'*acide phosphorique R* à 1,1 g/L ajustée à pH 5,0 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L.

Solution à examiner. Dissolvez 0,125 g d'ébastine dans la solution A et complétez à 50,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté C d'ébastine SCR* et 5,0 mg d'*impureté D d'ébastine SCR* dans la solution A et complétez à 20,0 mL avec la même solution. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la solution A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution A.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 35 volumes d'*acétonitrile R* et 65 volumes d'une solution d'*acide phosphorique R* à 1,1 g/L ajustée à pH 5,0 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L. Ajustez la teneur en acétonitrile entre 30 pour cent *V/V* et 40 pour cent *V/V* afin que le temps de rétention de l'ébastine soit d'environ 110 min.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,4 fois le temps de rétention de l'ébastine.

Rétention relative par rapport à l'ébastine : impureté A = environ 0,04 ; impureté B = environ 0,05 ; impureté D = environ 0,20 ; impureté C = environ 0,22 ; impureté F = environ 0,42 ; impureté G = environ 0,57 ; impureté E = environ 1,14.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté D et à l'impureté C.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm.

Mettez en suspension 2,5 g d'ébastine dans 25 mL d'*acide nitrique dilué R*. Chauffez à reflux pendant 10 min puis refroidissez et filtrez. 15 mL du filtrat satisfont à l'essai limite des sulfates.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g d'ébastine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'ébastine.

DOSAGE

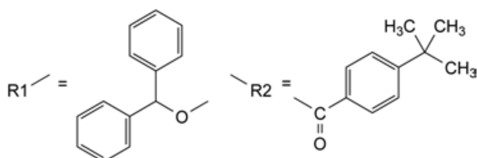
Dissolvez 0,350 g d'ébastine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 46,97 mg de $C_{32}H_{39}NO_2$.

CONSERVATION

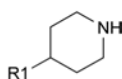
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

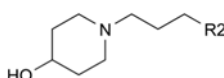


A. R1−H : diphénylméthanol (benzhydrol),

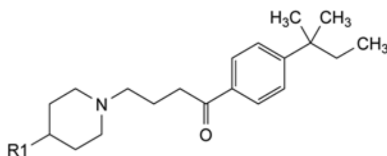
B. R2−CH_3 : 1-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]éthanone,



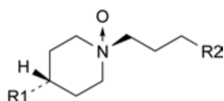
C. 4-(diphénylméthoxy)pipéridine,



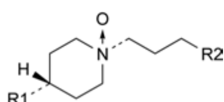
D. 1-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-4-(4-hydroxypipéridin-1-yl)butan-1-one,



E. 1-[4-(1,1-diméthylpropyl)phényl]-4-[4-(diphénylméthoxy)pipéridin-1-yl]butan-1-one,



F. 1-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-4-[*cis*-4-(diphénylméthoxy)-1-oxydopipéridin-1-yl]butan-1-one,

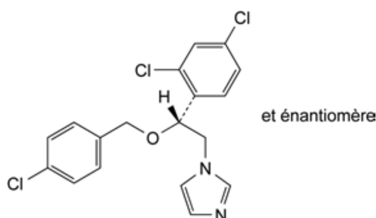


G. 1-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-4-[*trans*-4-(diphénylméthoxy)-1-oxydopipéridin-1-yl]butan-1-one.

07/2010:2049
corrigé 7.0

ÉCONAZOLE

Econazolum



$C_{18}H_{15}Cl_3N_2O$ M_r 381,7

[27220-47-9]

DÉFINITION

1-[(2*RS*)-2-[(4-Chlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 88 °C à 92 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *éconazole SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'éconazole dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*éconazole pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B et C) dans du *méthanol R* et complétez à 1,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 μm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *méthanol R*, solution d'*acétate d'ammonium R* à 0,77 g/L (20:80 *V/V*),
– *phase mobile B* : *méthanol R, acétonitrile R* (40:60 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 25	60 → 10	40 → 90
25 - 27	10	90

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 10 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*éconazole pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport à l'éconazole (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,6 ; impureté C = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'éconazole.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 1,4,
– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),

Monographies D-E

– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 4 h sur 1,000 g d'éconazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'éconazole.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g d'éconazole dans 75 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

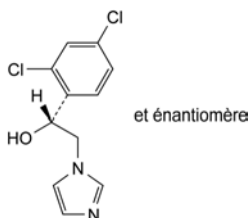
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 38,17 mg de $C_{18}H_{15}Cl_3N_2O$.

CONSERVATION

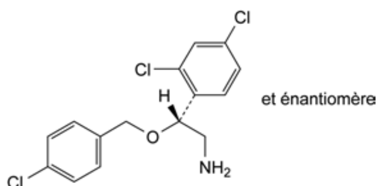
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

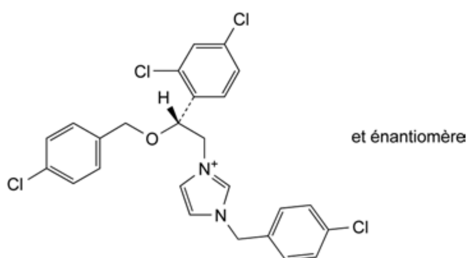
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. (1*RS*)-1-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)éthanol,



B. (2*RS*)-2-[(4-chlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)-éthanamine,

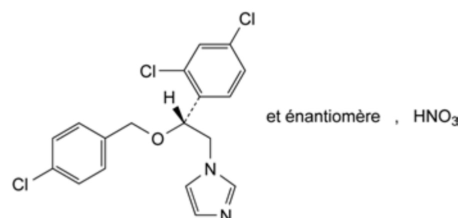


C. 1-(4-chlorobenzyl)-3-[(2*RS*)-2-[4-chlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]imidazolium.

07/2010:0665
corrigé 7.0

ÉCONAZOLE (NITRATE D')

Econazoli nitras



$C_{18}H_{16}Cl_3N_3O_4$ M_r 444,7
[24169-02-6]

DÉFINITION

Nitrate de 1-[(2*RS*)-2-[(4-chlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, assez soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 165 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *nitrate d'éconazole SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de nitrate d'éconazole dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*éconazole pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B et C) dans du *méthanol R* et complétez à 1,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *méthanol R*, solution d'*acétate d'ammonium R* à 0,77 g/L (20:80 *V/V*),
– *phase mobile B* : *méthanol R*, *acétonitrile R* (40:60 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 25	60 → 10	40 → 90
25 - 27	10	90

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*éconazole pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport à l'éconazole (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,6 ; impureté C = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'éconazole.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 1,4,
– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'ion nitrate au début du chromatogramme.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de nitrate d'éconazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nitrate d'éconazole.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de nitrate d'éconazole dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

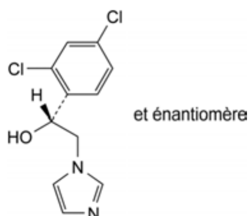
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 44,47 mg de $C_{18}H_{16}Cl_3N_3O_4$.

CONSERVATION

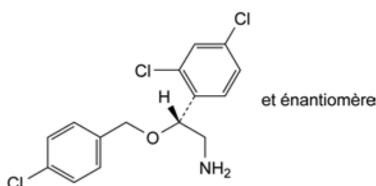
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

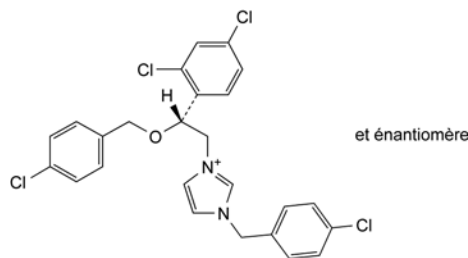
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. (1*RS*)-1-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)éthanol,



B. (2*RS*)-2-[(4-chlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)-éthanamine,

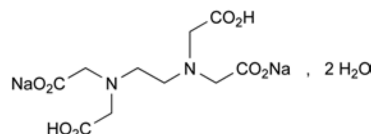


C. 1-(4-chlorobenzyl)-3-[(2*RS*)-2-[(4-chlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]imidazolium.

01/2008:0232

ÉDÉTATE DISODIQUE

Dinatrii edetas



$C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8,2H_2O$ M_r 372,2

DÉFINITION

Dihydrogéno(éthylènedinitrilo)tétraacétate de disodium dihydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles.
Comparaison : *édétate disodique SCR*.

B. Dissolvez 2 g d'édétate disodique dans 25 mL d'*eau R*. Ajoutez 6 mL de *solution de nitrate de plomb R*, agitez, puis ajoutez 3 mL de *solution d'iodure de potassium R*. Il ne se forme aucun précipité jaune. Alcalinisez la solution au *papier tournesol rouge R* avec de l'*ammoniaque diluée R2* et ajoutez 3 mL de *solution d'oxalate d'ammonium R*. Il ne se forme aucun précipité.

C. Dissolvez 0,5 g d'édétate disodique dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution de chlorure de calcium R*. Alcalinisez la solution au *papier tournesol rouge R* avec de l'*ammoniaque diluée R2* et ajoutez 3 mL de *solution d'oxalate d'ammonium R*. Il ne se forme aucun précipité.

D. L'édétate disodique donne les réactions du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'édétate disodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,5 pour la solution S.

Impureté A. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Mélange de solvants. Dissolvez 10,0 g de *sulfate ferrique pentahydraté R* dans 20 mL d'*acide sulfurique 0,5 M* et ajoutez 780 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 2,0 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Monographies D-E

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'édétate disodique dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 40,0 mg d'*acide nitrilotriacétique R* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 0,1 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *carbone graphité pour chromatographie R1* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 120 m^2/g et un diamètre de pores de 25 nm.

Phase mobile : dissolvez 50,0 mg de *sulfate ferrique pentahydraté R* dans 50 mL d'*acide sulfurique 0,5 M* et ajoutez 750 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 1,5 avec de l'*acide sulfurique 0,5 M* ou de l'*hydroxyde de sodium 1 M*, ajoutez 20 mL d'*éthylèneglycol R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 273 nm.

Injection : 20 µL ; filtrez les solutions et injectez immédiatement.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du complexe de fer et d'impureté A.

Temps de rétention : complexe de fer et d'impureté A = environ 5 min ; complexe de fer et d'acide édétique = environ 10 min.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 7 entre le pic dû au complexe de fer et d'impureté A et le pic dû au complexe de fer et d'acide édétique,
– *rapport signal/bruit* : au minimum 50 pour le pic dû à l'impureté A.

Limite :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent).

Fer (*2.4.9*) : au maximum 80 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. A la solution à examiner et au témoin, ajoutez 0,25 g de *chlorure de calcium R* avant l'addition d'*acide thioglycolique R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'édétate disodique satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g d'édétate disodique dans de l'*eau R* et complétez à 300 mL avec le même solvant. Ajoutez 2 g d'*hexaméthylènetétramine R* et 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Titrez par le *nitrate de plomb 0,1 M* en présence d'environ 50 mg de *mélange composé au xylénolorange R*.

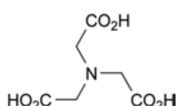
1 mL de *nitrate de plomb 0,1 M* correspond à 37,22 mg de $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8,2H_2O$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

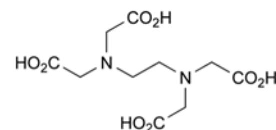


A. acide nitrilotriacétique.

01/2008:1612

ÉDÉTIQUE (ACIDE)

Acidum edeticum



$C_{10}H_{16}N_2O_8$ M_r 292,2
[60-00-4]

DÉFINITION

Acide (éthylènedinitrilo)tétraacétique.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. L'acide édétique se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles, après avoir séché l'acide édétique à l'étuve à 100-105 °C pendant 2 h.
Comparaison : *édétate de sodium R* traité de la manière suivante : dissolvez 0,25 g d'*édétate de sodium R* dans 5 mL d'*eau R*, ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* ; filtrez et lavez le résidu avec 2 fois 5 mL d'*eau R* ; séchez le résidu à l'étuve à 100-105 °C pendant 2 h.

B. A 5 mL d'*eau R*, ajoutez 0,1 mL de *solution de thiocyanate d'ammonium R* et 0,1 mL de *solution de chlorure ferrique R1* et mélangez. La solution est rouge. Ajoutez 0,5 mL de solution S (voir Essai). La solution devient jaunâtre.

C. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,5 mL de *solution de chlorure de calcium R*. Alcalinisez la solution au *papier tournesol rouge R* avec de l'*ammoniaque diluée R2* et ajoutez 3 mL de *solution d'oxalate d'ammonium R*. Il ne se forme pas de précipité.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'acide édétique dans 20 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Impureté A. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Mélange de solvants. Dissolvez 10,0 g de *sulfate ferrique pentahydraté R* dans 20 mL d'*acide sulfurique 0,5 M* et ajoutez 780 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 2,0 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'acide édétique dans 1,0 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 40,0 mg d'*acide nitrilotriacétique R* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 0,1 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *carbone graphité pour chromatographie R1* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 120 m^2/g et un diamètre de pores de 25 nm.

Phase mobile : dissolvez 50,0 mg de *sulfate ferrique pentahydraté R* dans 50 mL d'*acide sulfurique 0,5 M* et ajoutez 750 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 1,5 avec de l'*acide sulfurique 0,5 M* ou de l'*hydroxyde de sodium 1 M*, ajoutez 20 mL d'*éthylèneglycol R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 273 nm.

Injection : 20 µL ; filtrez les solutions et injectez immédiatement.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du complexe de fer et d'impureté A.

Temps de rétention : complexe de fer et d'impureté A = environ 5 min ; complexe de fer et d'acide édétique = environ 10 min.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 7 entre le pic dû au complexe de fer et d'impureté A et le pic dû au complexe de fer et d'acide édétique,
– *rapport signal/bruit* : au minimum 50 pour le pic dû à l'impureté A.

Limite :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

A 10 mL de solution S, ajoutez 8 mL d'*acide nitrique R* et agitez pendant 10 min. Il se forme un précipité. Filtrez et rincez le filtre avec de l'*eau R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10 mL de cette solution et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 80 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S, complétez à 10 mL avec de l'*eau R* et ajoutez 0,25 g de *chlorure de calcium R* avant d'ajouter l'*acide thioglycolique R*. Laissez reposer pendant 5 min. Ajoutez aussi 0,25 g de *chlorure de calcium R* au témoin.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'acide édétique satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide édétique.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g d'acide édétique dans 2,0 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 300 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 2 g d'*hexaméthylènetétramine R*, 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et titrez par le *sulfate de zinc 0,1 M* en présence d'environ 50 mg de *mélange composé au xylénolorange R*.

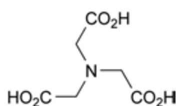
1 mL de *sulfate de zinc 0,1 M* correspond à 29,22 mg de $C_{10}H_{16}N_2O_8$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

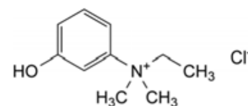


A. acide nitrilotriacétique.

01/2008:2106

ÉDROPHONIUM (CHLORURE D')

Edrophonii chloridum



$C_{10}H_{16}ClNO$ M_r 201,7
[116-38-1]

DÉFINITION

Chlorure de *N*-éthyl-3-hydroxy-*N*,*N*-diméthylanilinium.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorure d'édrophonium SCR.*
B. Le chlorure d'édrophonium donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,5 g de chlorure d'édrophonium dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,0.

Dissolvez 1,0 g de chlorure d'édrophonium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorure d'édrophonium dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *3-diméthylaminophénol R* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Mélangez 1,0 mL de solution à examiner et 1,0 mL de solution témoin (a), puis complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (8-10 µm).

Phase mobile : mélangez 10 volumes d'*acétonitrile R* et 90 volumes d'une solution de *bromure de tétraméthylammonium R* à 7,7 g/L préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 281 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'édrophonium.

Rétention relative par rapport à l'édrophonium (temps de rétention = environ 3,8 min) : impureté A = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'édrophonium et à l'impureté A.

Monographies D-E

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'édrophonium dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic dû à l'édrophonium dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à l'édrophonium dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé dans un dessiccateur sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 24 h sur 1,000 g de chlorure d'édrophonium.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorure d'édrophonium.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 8,3 UI/mg.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de chlorure d'édrophonium dans 60 mL d'un mélange à volumes égaux d'*anhydride acétique R* et d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

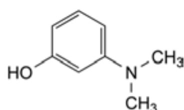
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,17 mg de $C_{10}H_{16}ClNO$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

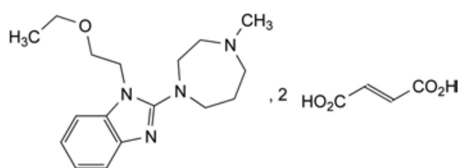


A. 3-(diméthylamino)phénol.

01/2008:2242

ÉMÉDASTINE (DIFUMARATE D')

Emedastini difumaras



$C_{25}H_{34}N_4O_9$ M_r 534,6

[87233-62-3]

DÉFINITION

Bis[(2*E*)-hydrogénobutènedioate] de 1-(2-éthoxyéthyl)-2-(4-méthylhexahydro-1*H*-1,4-diazépin-1-yl)-1*H*-benzimidazole.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou jaunâtre.

Solubilité : soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol anhydre, très peu soluble dans l'acétone.

Le difumarate d'émédastine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *difumarate d'émédastine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol anhydre R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,50 g de difumarate d'émédastine dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 4,5.

Dissolvez 0,20 g de difumarate d'émédastine dans 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de difumarate d'émédastine dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*impureté E d'émédastine SCR* dans la phase mobile et complétez à 25 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de difumarate d'émédastine dans la phase mobile. Ajoutez 0,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : dissolvez 3,9 g de *phosphate disodique R* et 2,5 g de *dodécylsulfate de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Ajustez à pH 2,4 avec de l'*acide phosphorique R*. Mélangez 550 volumes de cette solution avec 450 volumes d'*acétonitrile R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 10 μL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'émédastine.

Rétention relative par rapport à l'émédastine (temps de rétention = environ 18 min) : acide fumarique = environ 0,1 ; impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,5 ; impureté D = environ 0,7 ; impureté E = environ 0,9 ; impureté F = environ 1,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 4, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'émédastine.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'acide fumarique.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de difumarate d'émédastine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de difumarate d'émédastine.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de difumarate d'émédastine dans 50 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

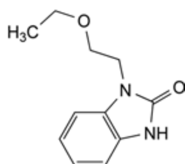
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 26,73 mg de $C_{25}H_{34}N_4O_9$.

CONSERVATION

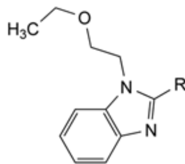
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

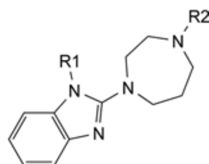


A. 1-(2-éthoxyéthyl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one,



B. R = Cl : 2-chloro-1-(2-éthoxyéthyl)-1*H*-benzimidazole,

F. R = NH-$[CH_2]_3$-NH-CH_3 : *N*-[1-(2-éthoxyéthyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-*N'*-méthylpropane-1,3-diamine,



C. R1 = CH_2-CH_2OH, R2 = CH_3 : 2-[2-(4-méthylhexahydro-1*H*-1,4-diazépin-1-yl)-1*H*-benzimidazol-1-yl]éthanol,

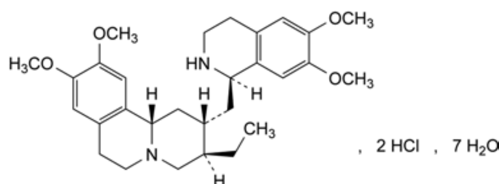
D. R1 = CH=CH_2, R2 = CH_3 : 1-éthényl-2-(4-méthylhexahydro-1*H*-1,4-diazépin-1-yl)-1*H*-benzimidazole,

E. R1 = CH_2-CH_2-O-C_2H_5, R2 = H : 1-(2-éthoxyéthyl)-2-(hexahydro-1*H*-1,4-diazépin-1-yl)-1*H*-benzimidazole.

01/2008:0080
corrigé 6.0

ÉMÉTINE (CHLORHYDRATE D') HEPTAHYDRATÉ

Emetini hydrochloridum heptahydricum



$C_{29}H_{42}Cl_2N_2O_4,7H_2O$ M_r 680

DÉFINITION

Le chlorhydrate d'émétine heptahydraté contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de dichlorhydrate de (2*S*,3*R*,11b*S*)-2-[[(1*R*)-6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-1-yl]méthyl]-3-éthyl-9,10-diméthoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2*H*-benzo[*a*]quinolizine, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche à faiblement jaunâtre, facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, E.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Examinez le chlorhydrate d'émétine heptahydraté par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate d'émétine SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées en lumière ultraviolette à 365 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa fluorescence et ses dimensions à la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 10 mg environ de chlorhydrate d'émétine heptahydraté dans 2 mL de *solution diluée de peroxyde d'hydrogène R*. Ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R* et chauffez. Il se développe une coloration orangée.

D. Dispersez 5 mg environ de chlorhydrate d'émétine heptahydraté à la surface de 1 mL de *réactif sulfomolybdique R2*. Il se développe une coloration vert vif.

E. Le chlorhydrate d'émétine heptahydraté donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,25 g de chlorhydrate d'émétine heptahydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 ou JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Prélevez 4 mL de la solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Le pH de la solution est de 4,0 à 6,0.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez dans de l'*eau R* une quantité de chlorhydrate d'émétine heptahydraté correspondant à 1,250 g de substance desséchée et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 16 à + 19.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice G pour CCM R*. *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate d'émétine heptahydraté dans du *méthanol R* contenant 1 pour cent *V/V* d'*ammoniaque diluée R2* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg de *chlorhydrate d'émétine SCR* dans du *méthanol R* contenant 1 pour cent *V/V* d'*ammoniaque diluée R2* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *bromhydrate d'isoémétine SCR* dans du *méthanol R* contenant 1 pour cent *V/V* d'*ammoniaque diluée R2* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec du *méthanol R* contenant 1 pour cent *V/V* d'*ammoniaque diluée R2.*

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de céphéline SCR* dans du *méthanol R* contenant 1 pour cent *V/V* d'*ammoniaque diluée R2* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec du *méthanol R* contenant 1 pour cent *V/V* d'*ammoniaque diluée R2*.

Solution témoin (d). Prélevez 1 mL de la solution témoin (a) et complétez à 100 mL avec du *méthanol R* contenant 1 pour cent *V/V* d'*ammoniaque diluée R2*.

Solution témoin (e). Mélangez 1 mL de solution témoin (a), 1 mL de solution témoin (b) et 1 mL de solution témoin (c).

Déposez sur la plaque 10 µL de la solution à examiner et de chacune des solutions témoins (a), (b), (c) et (d) et 30 µL de la solution témoin (e). Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 0,5 volume de *diéthylamine R*, de 2 volumes d'*eau R*, de 5 volumes de *méthanol R*, de 20 volumes d'*éther monométhylique d'éthylèneglycol R* et de 100 volumes de *chloroforme R*. Laissez sécher la plaque à l'air jusqu'à évaporation complète des solvants. Pulvérisez, sous une hotte bien ventilée, de la *solution chloroformique d'iode R* et chauffez à 60 °C pendant 15 min. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. S'il apparaît une tache correspondant à l'isoémétine et une tache correspondant à la céphéline dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elles ne sont pas plus intenses que les taches correspondantes des chromatogrammes obtenus avec la solution témoin (b) et la solution témoin (c) (2,0 pour cent). S'il apparaît d'autres taches que la tache principale et que les taches correspondant à l'isoémétine et à la céphéline dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (1,0 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) présente 3 taches nettement séparées.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,00 g de chlorhydrate d'émétine heptahydraté, la perte à la dessiccation est de 15,0 pour cent à 19,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'émétine heptahydraté, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate d'émétine heptahydraté dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 27,68 mg de $C_{29}H_{42}Cl_2N_2O_4$.

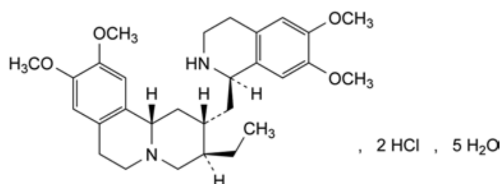
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0081
corrigé 6.0

ÉMÉTINE (CHLORHYDRATE D') PENTAHYDRATÉ

Emetini hydrochloridum pentahydricum



$C_{29}H_{42}Cl_2N_2O_4,5H_2O$ M_r 644

DÉFINITION

Le chlorhydrate d'émétine pentahydraté contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de dichlorhydrate de (2*S*,3*R*,11b*S*)-2-[[(1*R*)-6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-1-yl]méthyl]-3-éthyl-9,10-diméthoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2*H*-benzo[*a*]quinolizine, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche à faiblement jaunâtre, facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, E.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Examinez le chlorhydrate d'émétine pentahydraté par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate d'émétine SCR*.
B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées en lumière ultraviolette à 365 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa fluorescence et ses dimensions à la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).
C. Dissolvez 10 mg environ de chlorhydrate d'émétine pentahydraté dans 2 mL de *solution diluée de peroxyde d'hydrogène R*. Ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R* et chauffez. Il se développe une coloration orangée.
D. Dispersez 5 mg environ de chlorhydrate d'émétine pentahydraté à la surface de 1 mL de *réactif sulfomolybdique R2*. Il se développe une coloration vert vif.
E. Le chlorhydrate d'émétine pentahydraté donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,25 g de chlorhydrate d'émétine pentahydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 ou JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Prélevez 4 mL de la solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Le pH de la solution est de 4,0 à 6,0.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez dans de l'*eau R* une quantité de chlorhydrate d'émétine pentahydraté correspondant à 1,250 g de substance desséchée et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 16 à + 19.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice G pour CCM R. Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate d'émétine pentahydraté dans du *méthanol R* contenant 1 pour cent *V/V* d'*ammoniaque diluée R2* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg de *chlorhydrate d'émétine SCR* dans du *méthanol R* contenant 1 pour cent *V/V* d'*ammoniaque diluée R2* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *bromhydrate d'isoémétine SCR* dans du *méthanol R* contenant 1 pour cent *V/V* d'*ammoniaque diluée R2* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec du *méthanol R* contenant 1 pour cent *V/V* d'*ammoniaque diluée R2*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de céphéline SCR* dans du *méthanol R* contenant 1 pour cent *V/V* d'*ammoniaque diluée R2* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec du *méthanol R* contenant 1 pour cent *V/V* d'*ammoniaque diluée R2*.

Solution témoin (d). Prélevez 1 mL de la solution témoin (a) et complétez à 100 mL avec du *méthanol R* contenant 1 pour cent *V/V* d'*ammoniaque diluée R2*.

Solution témoin (e). Mélangez 1 mL de solution témoin (a), 1 mL de solution témoin (b) et 1 mL de solution témoin (c).

Déposez sur la plaque 10 µL de la solution à examiner et de chacune des solutions témoins (a), (b), (c) et (d) et 30 µL de la solution témoin (e). Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 0,5 volume de *diéthylamine R*, de 2 volumes d'*eau R*, de 5 volumes de *méthanol R*, de 20 volumes d'*éther monométhylique d'éthylèneglycol R* et de 100 volumes de *chloroforme R*. Laissez sécher la plaque à l'air jusqu'à évaporation complète des solvants. Pulvérisez, sous une hotte bien ventilée, de la *solution chloroformique d'iode R* et chauffez à 60 °C pendant 15 min. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. S'il apparaît une tache correspondant à l'isoémétine et une tache correspondant à la céphéline dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elles ne sont pas plus intenses que les taches correspondantes des chromatogrammes obtenus avec la solution témoin (b) et la solution témoin (c) (2,0 pour cent). S'il apparaît d'autres taches que la tache principale et que les taches correspondant à l'isoémétine et à la céphéline dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (1,0 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) présente 3 taches nettement séparées.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,00 g de chlorhydrate d'émétine pentahydraté, la perte à la dessiccation est de 11,0 pour cent à 15,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'émétine pentahydraté, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate d'émétine pentahydraté dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 27,68 mg de $C_{29}H_{42}Cl_2N_2O_4$.

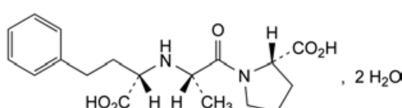
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1749
corrigé 7.0

ÉNALAPRILATE DIHYDRATÉ

Enalaprilatum dihydricum



$C_{18}H_{24}N_2O_5,2H_2O$ M_r 384,4
[84680-54-6]

DÉFINITION

Acide (2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-carboxy-3-phénylpropyl]-amino]propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique dihydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : très peu soluble ou peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétonitrile.

L'énalaprilate dihydraté présente le phénomène du pseudopolymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pâtes de *paraffine liquide R*.

Comparaison : *énalaprilate dihydraté SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, exposez la substance à examiner et la substance de référence à une humidité relative de 98 pour cent pendant 3 jours en utilisant une cuve conditionnée à l'aide d'une solution saturée de *sulfate de calcium R*. Enregistrez de nouveaux spectres.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,10 g d'énalaprilate dihydraté dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 53,0 à – 56,0 (substance anhydre).

Dissolvez 0,200 g d'énalaprilate dihydraté dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez des solutions récemment préparées.*

Solution tampon. Dissolvez 1,36 g de *phosphate monopotassique R* dans 950 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Mélange de solvants. Solution tampon, *acétonitrile R1*, *méthanol R1* (1:2:2 *V/V/V*).

Mélange de dissolution. Mélange de solvants, solution tampon (8:92 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'énalaprilate dihydraté dans 2,5 mL de *méthanol R1* et complétez à 25,0 mL avec le mélange de dissolution.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de dissolution. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de dissolution.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*énalaprilate pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté C) dans 0,5 mL de *méthanol R1* et complétez à 5 mL avec le mélange de dissolution.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté G d'énalaprilate SCR* dans 1 mL de solution à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 70 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélange de solvants, solution tampon (10:90 *V/V*) ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1* ;

Monographies D-E

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 25	100	0
25 - 50	100 → 90	0 → 10
50 - 80	90	10

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*énalaprilate pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté C. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté G.

Rétention relative par rapport à l'énalaprilate (temps de rétention = environ 21 min) : impureté C = environ 1,2 ; impureté G = environ 2,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'énalaprilate.

Limites :

– *impuretés C, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'énalaprilate dihydraté satisfont à l'essai G. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 7,0 pour cent à 11,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g d'énalaprilate dihydraté.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'énalaprilate dihydraté.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,1 UI/mg.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g d'énalaprilate dihydraté dans de l'*acide acétique glacial R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 34,84 mg de $C_{18}H_{24}N_2O_5$.

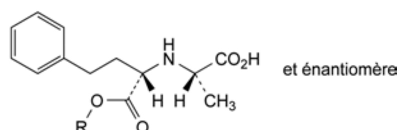
CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

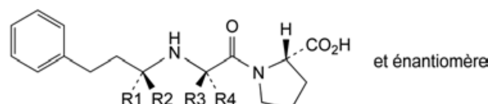
Impuretés spécifiées : C, G.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, D, E, F.*



A. R = H : acide (2*SR*)-2-[[(1*SR*)-1-carboxyéthyl]amino]-4-phénylbutanoïque,

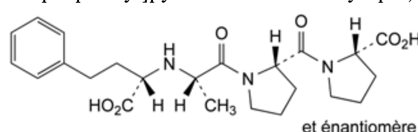
F. R = C_2H_5 : acide (2*SR*)-2-[[(1*SR*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]propanoïque,



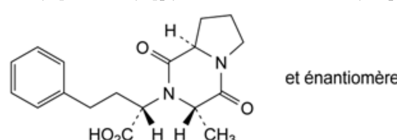
B. R1 = R4 = H, R2 = CO_2H, R3 = CH_3 : acide (2*SR*)-1-[(2*RS*)-2-[[(1*RS*)-1-carboxy-3-phénylpropyl]amino]-propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique,

C. R1 = R3 = H, R2 = CO_2H, R4 = CH_3 : acide (2*SR*)-1-[(2*SR*)-2-[[(1*RS*)-1-carboxy-3-phénylpropyl]amino]-propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique,

D. R1 = CO_2H, R2 = R4 = H, R3 = CH_3 : acide (2*SR*)-1-[(2*RS*)-2-[[(1*SR*)-1-carboxy-3-phénylpropyl]amino]-propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique,



E. acide (2*SR*)-1-[[(2*SR*)-1-[(2*SR*)-2-[[(1*SR*)-1-carboxy-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]pyrrolidin-2-yl]carbonyl]pyrrolidine-2-carboxylique,

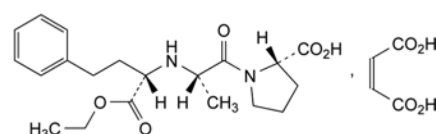


G. acide (2*SR*)-2-[(3*SR*,8a*RS*)-3-méthyl-1,4-dioxohexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]-4-phénylbutanoïque.

07/2010:1420

ÉNALAPRIL (MALÉATE D')

Enalaprili maleas



$C_{24}H_{32}N_2O_9$ M_r 492,5

[76095-16-4]

DÉFINITION

(*Z*)-Butènedioate de l'acide (2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. Le maléate d'énalapril se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

F : environ 144 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *maléate d'énalapril SCR*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,25 g de maléate d'énalapril dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 2,4 à 2,9 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 48 à – 51 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon A. Dissolvez 2,8 g de *phosphate monosodique monohydraté R* dans 950 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Solution tampon B. Dissolvez 2,8 g de *phosphate monosodique monohydraté R* dans 950 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 6,8 avec de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Mélange de dissolution. Mélangez 50 mL d'*acétonitrile R1* et 950 mL de solution tampon A.

Solution à examiner. Dissolvez 30 mg de maléate d'énalapril dans le mélange de dissolution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de dissolution.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de dissolution.

Solution témoin (b). Dissolvez 3 mg d'*énalapril pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté A) dans le mélange de dissolution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de dissolution.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés d'énalapril SCR* (impuretés B, C, D, E et H) dans 1,0 mL du mélange de dissolution.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,1 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (5 µm),
– *température* : 70 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 50 mL d'*acétonitrile R1* et 950 mL de solution tampon B,
– *phase mobile B* : mélangez 340 mL de solution tampon B et 660 mL d'*acétonitrile R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	95 → 40	5 → 60
20 - 25	40	60

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 50 µL.

Identification des impuretés :

– utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés d'énalapril SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C, D, E et H,
– utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport à l'énalapril (temps de rétention = environ 11 min) : impureté C = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté A = environ 1,1 ; impureté H = environ 1,3 ; impureté E = environ 1,5 ; impureté D = envrion 2,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 10, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'énalapril.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) ;
– *impuretés B, C, D, E, H* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'acide maléique.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de maléate d'énalapril satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de maléate d'énalapril.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de maléate d'énalapril.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de maléate d'énalapril dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 30 mL avec le même solvant. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Titrez jusqu'au 2[nd] point d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 16,42 mg de $C_{24}H_{32}N_2O_9$.

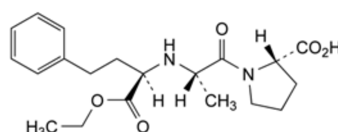
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

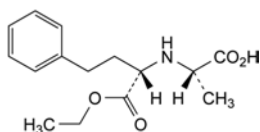
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, H.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *F, G, I.*

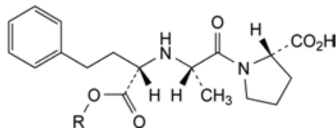


A. acide (2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*R*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-amino]propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique,

Monographies D-E



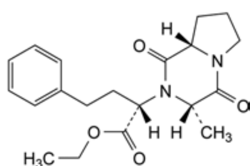
B. acide (2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-amino]propanoïque,



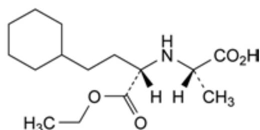
C. R = H : acide (2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-carboxy-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique,

E. R = CH_2-CH_2-C_6H_5 : acide (2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-3-phényl-1-[(2-phényléthoxy)carbonyl]propyl]amino]-propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique,

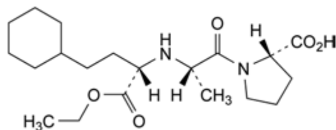
F. R = C_4H_9 : acide (2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(butoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique,



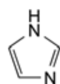
D. (2*S*)-2-[(3*S*,8a*S*)-3-méthyl-1,4-dioxooctahydropyrrolo-[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-4-phénylbutanoate d'éthyle,



G. acide (2*S*)-2-[[(1*S*)-3-cyclohexyl-1-(éthoxycarbonyl)-propyl]amino]propanoïque,



H. acide (2*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-3-cyclohexyl-1-(éthoxycarbonyl)propyl]amino]propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique,

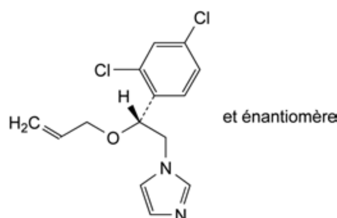


I. 1*H*-imidazole.

07/2010:1720

ÉNILCONAZOLE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Enilconazolum ad usum veterinarium



$C_{14}H_{14}Cl_2N_2O$ M_r 297,2

[35554-44-0]

DÉFINITION

1-[(2*RS*)-2-(2,4-Dichlorophényl)-2-(prop-2-ényloxy)éthyl]-1*H*-imidazole.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux limpide, ou masse solide, jaunâtre.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent , dans le méthanol et dans le toluène.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *énilconazole SCR*.

ESSAI

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 0,1 g de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et protégez-les de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans du *toluène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg d'*énilconazole SCR* et 10,0 mg d'*impureté E d'énilconazole SCR* dans du *toluène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *toluène R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *toluène R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : recouverte de *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* chimiquement lié (épaisseur du film 0,52 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,3 mL/min.

Rapport de division : 1:38.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 6,4	100 → 260
	6,4 - 14	260
Chambre à injection		250
Détecteur		300

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté E.

Rétention relative par rapport à l'énilconazole (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté C = environ 0,8 ; impureté D = environ 0,9 ; impureté E = environ 1,03 ; impureté F = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'énilconazole et à l'impureté E.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) et 1 seul au plus de ces pics présente une surface supérieure à la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,20 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 40 °C pendant 4 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,230 g de substance à examiner dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

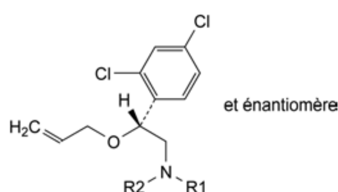
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 29,72 mg de $C_{14}H_{14}Cl_2N_2O$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

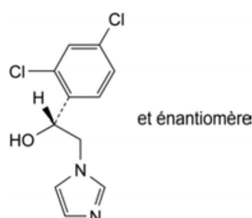


A. R1 = R2 = H : (2*RS*)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(prop-2-ényloxy)éthanamine,

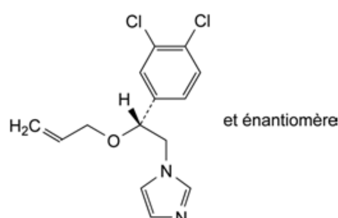
B. R1 = H, R2 = CH_2-CH=CH_2 : *N*-[(2*RS*)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(prop-2-ényloxy)éthyl]prop-2-én-1-amine,

C. R1 = CHO, R2 = H : *N*-[(2*RS*)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(prop-2-ényloxy)éthyl]formamide,

D. R1 = CHO, R2 = CH_2-CH=CH_2 : *N*-[(2*RS*)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(prop-2-ényloxy)éthyl]-*N*-(prop-2-ényl)formamide,



E. (1*RS*)-1-(2,4-dichlorophényl)-2-(-1*H*-imidazol-1-yl)éthanol,

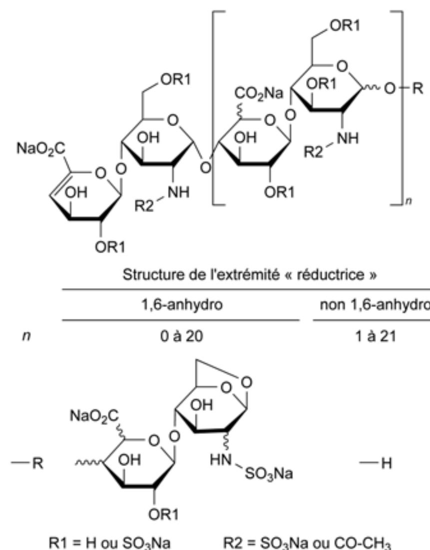


F. 1-[(2*RS*)-2-(3,4-dichlorophényl)-2-(prop-2-ényloxy)éthyl]-1*H*-imidazole.

01/2008:1097

ÉNOXAPARINE SODIQUE

Enoxaparinum natricum



DÉFINITION

Sel sodique d'une héparine de basse masse moléculaire obtenue par dépolymérisation alcaline du dérivé ester benzylique de l'héparine de la muqueuse intestinale du porc. L'énoxaparine est constituée d'un ensemble complexe d'oligosaccharides qui ne sont pas complètement caractérisés. Sur la base des connaissances actuelles la majorité des composants de l'énoxaparine sodique possède une structure 4-énopyranose uronate à l'extrémité non réductrice de leur chaîne. 15 pour cent à 25 pour cent des composants possèdent une structure de type 1,6-anhydro à l'extrémité réductrice de leur chaîne.

L'énoxaparine sodique satisfait aux exigences de la monographie Héparines de basse masse moléculaire (0828) avec les modifications et essais complémentaires indiqués ci-après.

La masse moléculaire relative moyenne en masse est de 3800 à 5000, avec une valeur caractéristique d'environ 4500.

Le degré de sulfatation est d'environ 2 par unité disaccharidique.

L'activité, calculée par rapport à la substance desséchée, n'est pas inférieure à 90 UI ni supérieure à 125 UI d'activité anti-facteur Xa par milligramme. L'activité anti-facteur IIa calculée par rapport à la substance desséchée n'est pas inférieure à 20,0 UI ni supérieure à 35,0 UI par milligramme. Le rapport de l'activité anti-facteur Xa à l'activité anti-facteur IIa est de 3,3 à 5,3.

PRODUCTION

L'énoxaparine est produite par dépolymérisation alcaline des dérivés ester benzyliques de l'héparine de la muqueuse intestinale du porc dans des conditions permettant d'obtenir un produit satisfaisant aux exigences structurales indiquées sous Définition.

IDENTIFICATION

Effectuez l'identification A décrite dans la monographie *Héparines de basse masse moléculaire (0828)* en utilisant l'*enoxaparine sodique SCR*.

Effectuez l'identification C décrite dans la monographie *Héparines de basse masse moléculaire (0828).* Les exigences suivantes s'appliquent.

La masse moléculaire relative moyenne en masse de l'énoxaparine sodique est de 3800 à 5000. Le pourcentage en masse des chaînes de masse moléculaire relative inférieure à

Monographies D-E

2000 est de 12,0 pour cent à 20,0 pour cent. Le pourcentage en masse des chaînes de masse moléculaire relative comprise entre 2000 et 8000 est de 68,0 pour cent à 82,0 pour cent.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 6 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g d'énoxaparine sodique dans 10 mL d'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 6,2 à 7,7.

Dissolvez 1,0 g d'énoxaparine sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Absorbance spécifique (*2.2.25*) : 14,0 à 20,0 (substance desséchée), déterminé à 231 nm.

Dissolvez 50,0 mg d'énoxaparine sodique dans 100 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Alcool benzylique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution d'étalon interne : solution de *3,4-diméthylphénol R* à 1 g/L dans du *méthanol R.*

Solution à examiner. Dissolvez environ 0,500 g d'énoxaparine sodique dans 5,0 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M.* Laissez reposer pendant 1 h. Ajoutez 1,0 mL d'*acide acétique glacial R* et 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin. Préparez une solution à 0,25 g/L d'*alcool benzylique R* dans l'*eau R.* Mélangez 0,50 mL de cette solution et 1,0 mL de solution d'étalon interne puis complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R.*

Précolonne :

– *dimensions* : *l* = 0,02 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *méthanol R, acétonitrile R, eau R* (5:15:80 *V/V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 256 nm.

A partir du chromatogramme obtenu avec la solution témoin, calculez le rapport (R_1) entre la hauteur du pic dû à l'alcool benzylique et la hauteur du pic dû à l'étalon interne. A partir du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, calculer le rapport (R_2) entre la hauteur du pic dû à l'alcool benzylique et la hauteur du pic dû à l'étalon interne.

Calculez la teneur pour cent (*m/m*) en alcool benzylique de l'énoxaparine sodique à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{0,0125 \times R_2}{m \times R_1}$$

m = masse d'énoxaparine sodique, en grammes.

Limite :

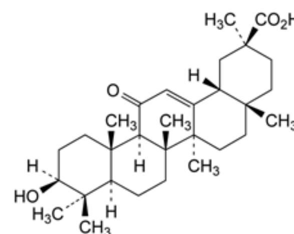
– *alcool benzylique* : au maximum 0,1 pour cent *m/m*.

Sodium (*2.2.23, Procédé I*) : 11,3 pour cent à 13,5 pour cent (substance desséchée).

01/2008:1511
corrigé 6.0

ÉNOXOLONE

Enoxolonum



$C_{30}H_{46}O_4$ M_r 470,7
[471-53-4]

DÉFINITION

Acide (20β)-3β-hydroxy-11-oxooléan-12-én-29-oïque.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol, assez soluble dans le chlorure de méthylène.

L'énoxolone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *énoxolone SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez respectivement 0,2 g de substance à examiner et 0,2 g de substance de référence dans 6 mL d'*éthanol R*. Chauffez à reflux pendant 1 h et ajoutez 6 mL d'*eau R*. Il se forme un précipité. Refroidissez à environ 10 °C et filtrez sous vide. Lavez le précipité avec 10 mL d'*alcool R*, séchez à l'étuve à 80 °C et enregistrez de nouveaux spectres.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'énoxolone dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*énoxolone SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acétone R, chlorure de méthylène R* (5:10:90 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air pendant 5 min.

Détection : pulvérisez de la *solution d'aldéhyde anisique R* et chauffez à 100-105 °C pendant 10 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dissolvez 50 mg d'énoxolone dans 10 mL de *chlorure de méthylène R*. A 2 mL de la solution obtenue, ajoutez 1 mL d'*anhydride acétique R* et 0,3 mL d'*acide sulfurique R*. Il apparaît une coloration rose.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,1 g d'énoxolone dans de l'*éthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 145 à + 154 (substance desséchée).

Dissolvez 0,50 g dans du *dioxane R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g d'énoxolone dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 0,1 g d'*acide 18α-glycyrrhétinique R* dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de solution, ajoutez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 430 volumes de *tétrahydrofurane R* et 570 volumes d'une solution d'*acétate de sodium R* à 1,36 g/L ajustée àpH 4,8 avec de l'*acide acétique glacial R.*

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 250 nm.

Injection : injecteur à boucle de 20 µL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de l'énoxolone.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'énoxolone et à l'acide 18α-glycyrrhétinique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limites :

– *toute impureté* : au maximum 7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,7 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'énoxolone satisfait à l'essai limite F. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g d'énoxolone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'énoxolone.

DOSAGE

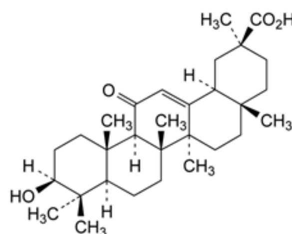
Dissolvez 0,330 g d'énoxolone dans 40 mL de *diméthylformamide R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 47,07 mg de $C_{30}H_{46}O_4$.

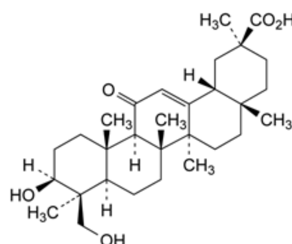
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. acide (20β)-3β-hydroxy-11-oxo-18α-oléan-12-én-29-oïque,

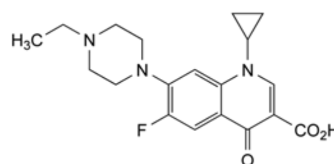


B. acide (4β,20β)-3β,23-dihydroxy-11-oxooléan-12-én-29-oïque.

04/2010:2229

ENROFLOXACINE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Enrofloxacinum ad usum veterinarium



$C_{19}H_{22}FN_3O_3$ M_r 359,4
[93106-60-6]

DÉFINITION

Acide 1-cyclopropyl-7-(4-éthylpipérazin-1-yl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylique.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune pâle ou jaune clair.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *enrofloxacine SCR.*

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_4 (*2.2.2, Procédé II*).

A 1,0 g de substance à examiner, ajoutez environ 0,25 g d'*hydroxyde de potassium R* et 7 mL d'*eau R*. Traitez aux ultrasons jusqu'à dissolution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R.*

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Préparez les solutions extemporanément.

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (50:50 *V/V*).

Monographies D-E

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de ciprofloxacine SCR* (impureté A d'enrofloxacine) dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 4,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R* (2-10 μm).

Phase mobile : *butanol R, eau R, acide acétique anhydre R, acétate d'éthyle R* (15:15:20:50 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,2 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*enrofloxacine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés B et C) dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 μm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 15 volumes de *méthanol R* et 85 volumes d'une solution d'*acide phosphorique R* à 2,9 g/L, préalablement ajustée à pH 2,3 avec de la *triéthylamine R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 270 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'enrofloxacine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*enrofloxacine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés B et C.

Rétention relative par rapport à l'enrofloxacine (temps de rétention = environ 16 min) : impureté C = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'enrofloxacine.

Limites :

– *impureté B* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,20 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,5 g de substance à examiner dans un mélange de 5 mL d'*acide acétique 2 M* et de 10 mL d'*eau R*. Filtrez. 12 mL du filtrat, après avoir ajouté 2 mL d'*eau R* (à la place de la solution tampon), satisfont à l'essai E. Préparez la solution témoin avec 12 mL de *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sous vide poussé à 120 °C pendant 6 h sur 2,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de substance à examiner dans 100 mL d'*acide acétique anhydre R* et titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 35,94 mg de $C_{19}H_{22}FN_3O_3$.

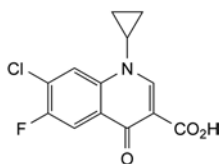
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

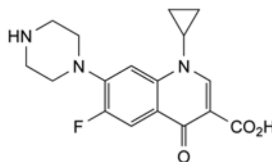
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.

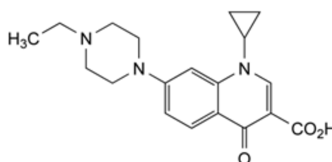
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: E, F, G.*



A. acide 7-chloro-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylique,

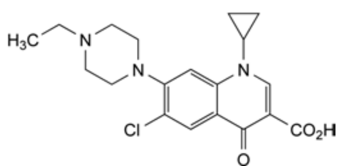


B. ciprofloxacine,

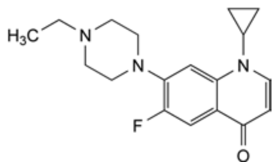


C. acide 1-cyclopropyl-7-(4-éthylpipérazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylique,

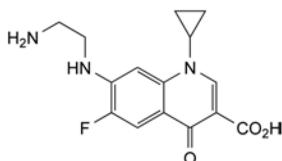
Monographies D-E



E. acide 6-chloro-1-cyclopropyl-7-(4-éthylpipérazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,



F. 1-cyclopropyl-7-(4-éthylpipérazin-1-yl)-6-fluoroquinoléin-4(1*H*)-one,

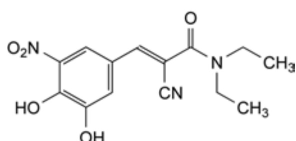


G. acide 7-[(2-aminoéthyl)amino]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique.

01/2011:2574

ENTACAPONE

Entacaponum



$C_{14}H_{15}N_3O_5$ M_r 305,3
[130929-57-6]

DÉFINITION

(2*E*)-2-Cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophényl)-*N*,*N*-diéthylprop-2-énamide.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaune-vert ou jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble ou assez soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

L'entacapone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *entacapone SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*acétone R,* évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez des solutions récemment préparées.*

Mélange de solvants : *tétrahydrofurane R, méthanol R* (30:70 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg d'entacapone dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*impureté A d'entacapone SCR* dans le mélange de solvants, ajoutez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 50,0 mg d'*entacapone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *polymère d'organosilice amorphe propyl-2-phenylsilylé à groupement polaire intercalé, post-greffé R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 2 volumes de *tétrahydrofurane R,* 44 volumes de *méthanol R* et 54 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 2,34 g/L préalablement ajustée à pH 2,1 avec de l'*acide phosphorique R.*

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 300 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'entacapone.

Rétention relative par rapport à l'entacapone (temps de rétention = environ 17 min) : impureté A = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'entacapone.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Mélange de solvants : *diméthylformamide R, méthanol R* (25:75 *V/V*).

1,00 g d'entacapone satisfait à l'essai H. Préparez la solution témoin avec 1,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Après filtration, rincez la membrane filtrante avec au moins 20 mL de *méthanol R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C sur 1,000 g d'entacapone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'entacapone.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_{14}H_{15}N_3O_5$ en tenant compte de la teneur déclarée de l'*entacapone SCR.*

CONSERVATION

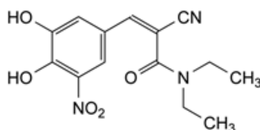
A l'abri de la lumière.

Monographies D-E

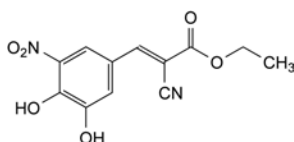
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

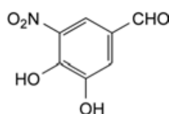
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, D, E, F, G, H, I.*



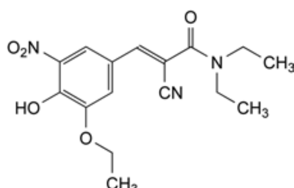
A. (2*Z*)-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophényl)-*N,N*-diéthylprop-2-énamide,



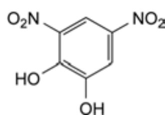
B. (2*E*)-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophényl)prop-2-énoate d'éthyle,



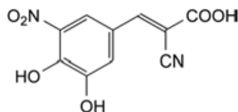
C. 3,4-dihydroxy-5-nitrobenzaldéhyde,



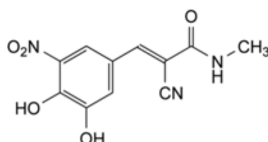
D. (2*E*)-2-cyano-3-(3-éthoxy-4-hydroxy-5-nitrophényl)-*N,N*-diéthylprop-2-énamide,



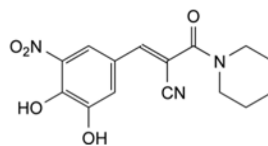
E. 3,5-dinitrobenzène-1,2-diol,



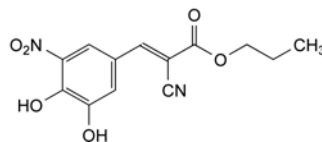
F. acide (2*E*)-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophényl)prop-2-énoïque,



G. (2*E*)-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophényl)-*N*-méthylprop-2-énamide,



H. (2*E*)-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophényl)-2-(pipéridin-1-ylcarbonyl)prop-2-ènnitrile,

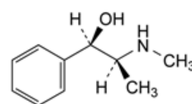


I. (2*E*)-2-cyano-3-(3,4-dihydroxy-5-nitrophényl)prop-2-énoate de propyle.

01/2008:0488
corrigé 6.0

ÉPHÉDRINE ANHYDRE

Ephedrinum anhydricum



$C_{10}H_{15}NO$ M_r 165,2

[299-42-3]

DÉFINITION

L'éphédrine anhydre contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de (1*R*,2*S*)-2-méthylamino-1-phénylpropan-1-ol, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, solubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool.

L'éphédrine anhydre fond vers 36 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez l'éphédrine anhydre par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la base isolée à partir du *chlorhydrate d'éphédrine SCR*. Examinez sous forme de pastilles préparées comme suit : dissolvez 40 mg environ de substance à examiner dans 1 mL d'*eau R*, ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 4 mL de *chloroforme R,* puis agitez ; desséchez la couche organique sur 0,2 g de *sulfate de sodium anhydre R* ; préparez une pastille à blanc avec 0,3 g environ de *bromure de potassium R* ; déposez goutte à goutte sur la pastille 0,1 mL de la couche organique ; laissez évaporer le solvant entre les applications, puis séchez la pastille à 50 °C pendant 2 min. Traitez 50 mg de *chlorhydrate d'éphédrine SCR* dans les mêmes conditions.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez 10 mg environ d'éphédrine anhydre dans 1 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,2 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et 0,2 mL de *solution de sulfate de cuivre R*. Il se développe une coloration violette. Ajoutez 2 mL d'*éther R* et agitez. La couche éthérée est pourpre et la couche aqueuse est bleue.

E. Teneur en eau (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,25 g d'éphédrine anhydre dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 2,25 g d'éphédrine anhydre dans 15 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Calculé par rapport à la substance anhydre, le pouvoir rotatoire spécifique est de – 41 à – 43.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,2 g d'éphédrine anhydre dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *chlorhydrate d'éphédrine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 200 mL avec du *méthanol R*.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 5 volumes de *chloroforme R*, de 15 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 80 volumes de *2-propanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 110 °C pendant 5 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). Ne tenez pas compte d'une éventuelle tache moins colorée que le fond de la plaque.

Chlorures. Dissolvez 0,17 g d'éphédrine anhydre dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et 0,5 mL de *solution de nitrate d'argent R1*. Laissez reposer à l'abri d'une lumière vive pendant 2 min. Si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un témoin préparé simultanément dans les mêmes conditions avec 10 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R*, 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et 0,5 mL de *solution de nitrate d'argent R1* (290 ppm).

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 2,000 g d'éphédrine anhydre, la teneur en eau n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'éphédrine anhydre, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g d'éphédrine anhydre dans 5 mL d'*alcool R*. Ajoutez 20,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R* jusqu'à virage au jaune.

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 16,52 mg de $C_{10}H_{15}NO$.

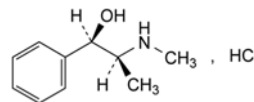
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0487
corrigé 6.0

ÉPHÉDRINE (CHLORHYDRATE D')

Ephedrini hydrochloridum



$C_{10}H_{16}ClNO$ M_r 201,7
[50-98-6]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (1*R*,2*S*)-2-(méthylamino)-1-phénylpropan-1-ol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 219 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate d'éphédrine SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
   Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de chlorhydrate d'éphédrine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
   Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate d'éphédrine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.
   Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*
   Phase mobile : *chlorure de méthylène R, ammoniaque concentrée R, 2-propanol R* (5:15:80 *V/V/V*).
   Dépôt : 10 µL.
   Développement : sur les 2/3 de la plaque.
   Séchage : à l'air.
   Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 110 °C pendant 5 min.
   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. A 0,1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL d'*eau R*, 0,2 mL de *solution de sulfate de cuivre R* et 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. Il se développe une coloration violette. Ajoutez 2 mL de *chlorure de méthylène R* et agitez. La couche inférieure (organique) est gris foncé et la couche supérieure (aqueuse) est bleue.

E. A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 5 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,00 g de chlorhydrate d'éphédrine dans de l'*eau distillée R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune. Après addition de 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M,* la solution est rouge.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 33,5 à – 35,5 (substance desséchée).

Prélevez 12,5 mL de solution S et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 75 mg de chlorhydrate d'éphédrine dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de chlorhydrate d'éphédrine et 5 mg de *chlorhydrate de pseudoéphédrine SCR* dans la phase mobile et complétez à 50 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice phénylsilylé pour chromatographie R* (3 μm) à particules sphériques.

Phase mobile : mélangez 6 volumes de *méthanol R* et 94 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 11,6 g/L ajustée à pH 4,0 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 257 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'éphédrine.

Rétention relative par rapport à l'éphédrine (temps de rétention = environ 8 min) : impureté B = environ 1,1 ; impureté A = environ 1,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'éphédrine et à l'impureté B.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,4,
– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm, déterminé avec la solution S.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate d'éphédrine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'éphédrine.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de chlorhydrate d'éphédrine dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume ajouté entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 20,17 mg de $C_{10}H_{16}ClNO$.

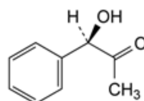
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

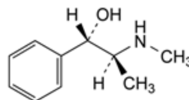
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A*.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B*.



A. (–)-(1*R*)-1-hydroxy-1-phénylpropan-2-one,

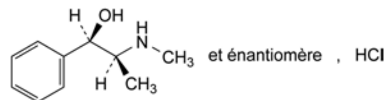


B. (1*S*,2*S*)-2-(méthylamino)-1-phénylpropan-1-ol (pseudoéphédrine).

01/2008:0715
corrigé 6.0

ÉPHÉDRINE (CHLORHYDRATE D') RACÉMIQUE

Ephedrini racemici hydrochloridum



$C_{10}H_{16}ClNO$ M_r 201,7
[134-71-4]

DÉFINITION

Le chlorhydrate d'éphédrine racémique contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorhydrate de (1*RS*,2*SR*)-2-(méthylamino)-1-phénylpropan-1-ol, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau, solubles dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le chlorhydrate d'éphédrine racémique fond vers 188 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Angle de rotation optique (voir Essai).

B. Examinez le chlorhydrate d'éphédrine racémique par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate d'éphédrine racémique SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. A 0,1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL d'*eau R,* 0,2 mL de *solution de sulfate de cuivre R* et 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R.* Il apparaît une coloration violette. Ajoutez 2 mL d'*éther R* et agitez. La couche éthérée est pourpre et la couche aqueuse est bleue.

E. A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau R.* La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,00 g de chlorhydrate d'éphédrine racémique dans de l'*eau distillée R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M.* La solution est jaune. Ajoutez 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ; la solution est rouge.

Angle de rotation optique (*2.2.7*). Déterminé avec la solution S, l'angle de rotation optique est de + 0,2° à – 0,2°.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g de chlorhydrate d'éphédrine racémique dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate d'éphédrine racémique SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 200 mL avec du *méthanol R.*

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 5 volumes de *chloroforme R,* de 15 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 80 volumes de *2-propanol R.* Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 110 °C pendant 5 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). Ne tenez pas compte d'une éventuelle tache moins colorée que le fond de la plaque.

Sulfates (*2.4.13*). 15 mL de solution S satisfont à l'essai limite des sulfates (100 ppm).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate d'éphédrine racémique, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'éphédrine racémique, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,170 g de chlorhydrate d'éphédrine racémique dans 30 mL d'*éthanol à 96 pour cent R.* Ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M.* Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M.* Tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*) et mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 20,17 mg de $C_{10}H_{16}ClNO$.

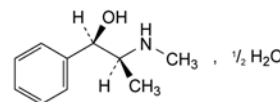
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0489
corrigé 6.0

ÉPHÉDRINE HÉMIHYDRATÉE

Ephedrinum hemihydricum



$C_{10}H_{15}NO,{}^{1}/_{2}H_2O$ M_r 174,2
[50906-05-3]

DÉFINITION

L'éphédrine hémihydratée contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de (1*R*,2*S*)-2-méthylamino-1-phénylpropan-1-ol, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, solubles dans l'eau, très solubles dans l'alcool.

Déterminé sans dessiccation préalable, le point de fusion de l'éphédrine hémihydratée est de 42 °C environ.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez l'éphédrine hémihydratée par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la base isolée à partir du *chlorhydrate d'éphédrine SCR.* Examinez sous forme de pastilles préparées comme suit : dissolvez 40 mg environ de substance à examiner dans 1 mL d'*eau R,* ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 4 mL de *chloroforme R,* puis agitez ; desséchez la couche organique sur 0,2 g de *sulfate de sodium anhydre R* ; préparez une pastille à blanc avec 0,3 g environ de *bromure de potassium R* ; déposez goutte à goutte sur la pastille 0,1 mL de la couche organique ; laissez évaporer le solvant entre les applications, puis séchez la pastille à 50 °C pendant 2 min. Traitez 50 mg de *chlorhydrate d'éphédrine SCR* dans les mêmes conditions.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez 10 mg environ d'éphédrine hémihydratée dans 1 mL d'*eau R.* Ajoutez 0,2 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et 0,2 mL de *solution de sulfate de cuivre R.* Il se développe une coloration violette. Ajoutez 2 mL d'*éther R* et agitez. La couche éthérée est pourpre et la couche aqueuse est bleue.

E. Eau (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,25 g d'éphédrine hémihydratée dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 2,25 g d'éphédrine hémihydratée dans 15 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R.* Calculé par rapport à la substance anhydre, le pouvoir rotatoire spécifique est de – 41 à – 43.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,2 g d'éphédrine hémihydratée dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *chlorhydrate d'éphédrine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 200 mL avec du *méthanol R*.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 5 volumes de *chloroforme R*, de 15 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 80 volumes de *2-propanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 110 °C pendant 5 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). Ne tenez pas compte d'une éventuelle tache moins colorée que le fond de la plaque.

Chlorures. Dissolvez 0,18 g d'éphédrine hémihydratée dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et 0,5 mL de *solution de nitrate d'argent R1*. Laissez reposer à l'abri d'une lumière vive pendant 2 min. Si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un témoin préparé simultanément dans les mêmes conditions avec 10 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R*, 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et 0,5 mL de *solution de nitrate d'argent R1* (280 ppm).

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 0,300 g d'éphédrine hémihydratée, la teneur en eau est de 4,5 pour cent à 5,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'éphédrine hémihydratée, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g d'éphédrine hémihydratée dans 5 mL d'*alcool R*. Ajoutez 20,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R* jusqu'à virage au jaune.

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 16,52 mg de $C_{10}H_{15}NO$.

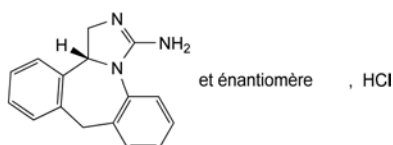
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2010:2411
corrigé 7.0

ÉPINASTINE (CHLORHYDRATE D')

Epinastini hydrochloridum



$C_{16}H_{16}ClN_3$ — M_r 285,8

[108929-04-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (13b*RS*)-9,13b-dihydro-1*H*dibenzo[*c,f*]-imidazo[1,5-*a*]azépin-3-amine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, assez soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'acétonitrile.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate d'épinastine SCR*.

B. Le chlorhydrate d'épinastine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate d'épinastine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,1 mL d'*indicateur mixte au rouge de méthyle R* et 0,25 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est verte. Ajoutez 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est violet-rouge.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon pH 4,4. Dissolvez 3,8 g de *pentanesulfonate de sodium monohydraté R* et 4,0 g de *phosphate monopotassique R* dans de l'*eau R*, ajustez à pH 4,4 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Mélange de solvants : phase mobile B, phase mobile A (25:75 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate d'épinastine dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*épinastine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A et B) dans 10,0 mL du mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 3,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 50 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *méthanol R2*, solution tampon pH 4,4 (15:85 *V/V*),
– *phase mobile B* : *méthanol R2, acétonitrile R1* (15:85 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4	80	20
4 - 13	80 → 30	20 → 70

Débit : 1,4 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*épinastine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Rétention relative par rapport à l'épinastine (temps de rétention = environ 4 min) : impureté A = environ 1,2 ; impureté B = environ 2,0.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'épinastine.

Limites :

– *impureté B* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,7 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Solvant : *eau R*.

0,250 g de chlorhydrate d'épinastine satisfait à l'essai H. Préparez la solution témoin avec 0,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate d'épinastine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'épinastine.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate d'épinastine dans 100 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 2 volumes d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

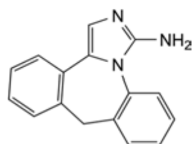
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 28,58 mg de $C_{16}H_{16}ClN_3$.

CONSERVATION

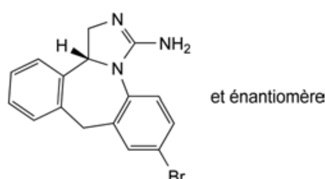
En récipient étanche.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. 9*H*-dibenzo[*c,f*]imidazo[1,5-*a*]azépin-3-amine,

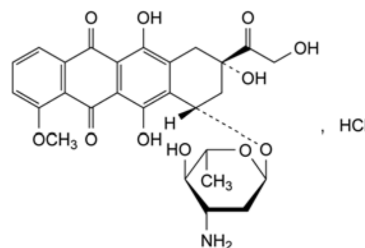


B. (13b*RS*)-7-bromo-9,13b-dihydro-1*H*-dibenzo[*c,f*]imidazo-[1,5-*a*]azépin-3-amine.

01/2008:1590

ÉPIRUBICINE (CHLORHYDRATE D')

Epirubicini hydrochloridum



$C_{27}H_{30}ClNO_{11}$ M_r 580,0
[56390-09-1]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (8*S*,10*S*)-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacétyl)-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione.

Substance obtenue par transformation chimique d'une substance produite à partir de certaines souches de *Streptomyces peucetius*.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre rouge-orange.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate d'épirubicine SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.
Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez environ 10 mg de chlorhydrate d'épirubicine dans 0,5 mL d'*acide nitrique R*, ajoutez 0,5 mL d'*eau R* et chauffez sur une flamme pendant 2 min. Laissez refroidir et ajoutez 0,5 mL de *solution de nitrate d'argent R1*. Il se forme un précipité blanc.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,5.

Dissolvez 50 mg de chlorhydrate d'épirubicine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Laissez les solutions reposer pendant 3 h avant utilisation.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate d'épirubicine dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *chlorhydrate d'épirubicine SCR* dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate d'épirubicine SCR* et 10 mg de *chlorhydrate de doxorubicine SCR* dans la phase mobile et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de doxorubicine SCR* dans un mélange de 5 mL d'*eau R* et de 5 mL d'*acide phosphorique R*. Laissez reposer pendant 30 min. Ajustez à pH 2,6 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 80 g/L. Ajoutez 15 mL d'*acétonitrile R*, 10 mL de *méthanol R* et mélangez.

Monographies D-E

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice triméthylsilylé pour chromatographie R* (6 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile : mélangez 17 volumes de *méthanol R*, 29 volumes d'*acétonitrile R* et 54 volumes d'une solution contenant 3,7 g/L de *laurilsulfate de sodium R* et 2,8 pour cent *V/V* d'*acide phosphorique dilué R*.

Débit : 2,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention de l'épirubicine.

Identification des impuretés : utilisez le 2e pic le plus abondant du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier l'impureté A.

Rétention relative par rapport à l'épirubicine (temps de rétention = environ 9,5 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,4 ; impureté C = environ 0,8 ; impureté E = environ 1,1 ; impureté D = environ 1,5 ; impureté F = environ 1,7 ; impureté G = environ 2,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté C et à l'épirubicine.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,7,
– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (1,0 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (1,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (2,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,05 pour cent).

Acétone (*2.4.24*) : au maximum 1,5 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de chlorhydrate d'épirubicine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 1,1 UI/mg, si le chlorhydrate d'épirubicine est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

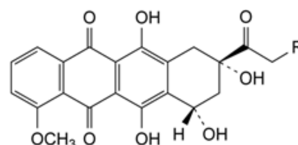
Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{27}H_{30}ClNO_{11}$.

CONSERVATION

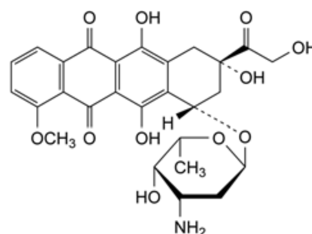
En récipient étanche à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

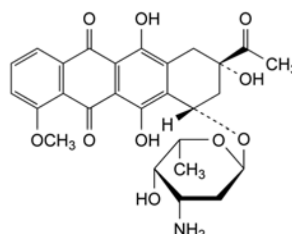


A. R = OH : (8*S*,10*S*)-6,8,10,11-tétrahydroxy-8-(hydroxyacétyl)-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (doxorubicinone),

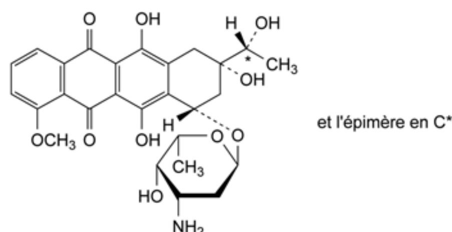
B. R = H : (8*S*,10*S*)-8-acétyl-6,8,10,11-tétrahydroxy-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (daunorubicinone),



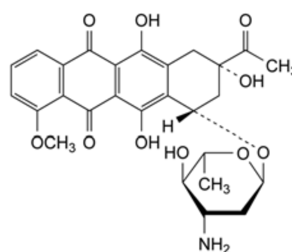
C. (8*S*,10*S*)-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacétyl)-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (doxorubicine),



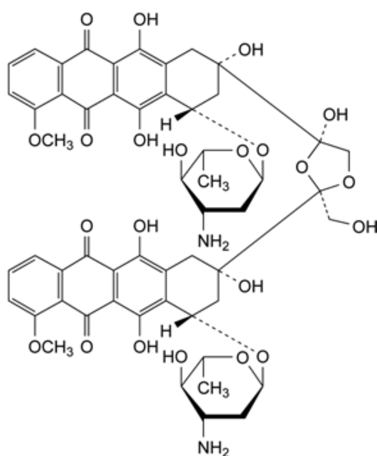
D. (8*S*,10*S*)-8-acétyl-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (daunorubicine),



E. (8*S*,10*S*)-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-8-[(1*RS*)-1-hydroxyéthyl]-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (dihydrodaunorubicine),



F. (8*S*,10*S*)-8-acétyl-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione (*épi*-daunorubicine),

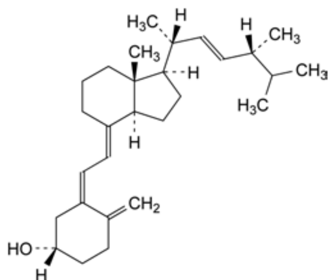


G. 8,8′-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolane-2,4-diyl]bis[(8*S*,10*S*)-10-[(3-amino-2,3,6-tridésoxy-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxy-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione] (dimère de l'épirubicine).

01/2008:0082
corrigé 6.3

ERGOCALCIFÉROL

Ergocalciferolum



$C_{28}H_{44}O$ M_r 396,7
[50-14-6]

DÉFINITION

L'ergocalciférol contient au minimum 97,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 103,0 pour cent de (5*Z*,7*E*,22*E*)-9,10-sécoergosta-5,7,10(19),22-tétraén-3β-ol.

1 mg d'ergocalciférol correspond à 40 000 UI d'activité antirachitique (vitamine D) chez le rat.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou faiblement jaunâtre ou cristaux blancs ou sensiblement blancs, pratiquement insolubles dans l'eau, facilement solubles dans l'alcool, solubles dans les huiles grasses. L'ergocalciférol est sensible à l'air, à la chaleur et à la lumière. Les solutions dans les solvants volatils sont instables et doivent être utilisées immédiatement.

Une isomérisation réversible en pré-ergocalciférol se produit en solution en fonction de la température et du temps. L'activité est due aux 2 composés.

IDENTIFICATION

Examinez l'ergocalciférol par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*ergocalciférol SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez rapidement et sans chauffer 0,200 g d'ergocalciférol dans de l'*alcool exempt d'aldéhyde R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Déterminé dans les 30 min qui suivent la mise en solution, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 103 à + 107.

Substances réductrices. Dissolvez 0,1 g d'ergocalciférol dans de l'*alcool exempt d'aldéhyde R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,5 mL d'une solution de *bleu de tétrazolium R* à 5 g/L dans l'*alcool exempt d'aldéhyde R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de tétraméthylammonium R*. Laissez reposer pendant 5 min exactement, puis ajoutez 1,0 mL d'*acide acétique glacial R*. Préparez simultanément une solution témoin dans les mêmes conditions avec 10,0 mL d'une solution d'*hydroquinone R* à 0,2 µg/mL dans l'*alcool exempt d'aldéhyde R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des 2 solutions à 525 nm en utilisant comme liquide de compensation 10,0 mL d'*alcool exempt d'aldéhyde R* traités dans les mêmes conditions. L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle de la solution témoin (20 ppm).

Ergostérol. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,25 g d'ergocalciférol dans du *chlorure d'éthylène R* contenant 10 g/L de *squalane R* et 0,1 g/L de *butylhydroxytoluène R* et complétez à 5 mL avec le même solvant. Préparez extemporanément.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,10 g d'*ergocalciférol SCR* dans du *chlorure d'éthylène R* contenant 10 g/L de *squalane R* et 0,1 g/L de *butylhydroxytoluène R* et complétez à 2 mL avec le même solvant. Préparez extemporanément.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*ergostérol SCR* dans du *chlorure d'éthylène R* contenant 10 g/L de *squalane R* et 0,1 g/L de *butylhydroxytoluène R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Préparez extemporanément.

Solution témoin (c). Préparez extemporanément un mélange à volumes égaux de solution témoin (a) et de solution témoin (b).

Déposez sur la plaque 10 µL de solution à examiner, 10 µL de solution témoin (a), 10 µL de solution témoin (b) et 20 µL de solution témoin (c). Développez immédiatement et à l'abri de la lumière sur un parcours de 15 cm avec un mélange à volumes égaux de *cyclohexane R* et d'*éther exempt de peroxydes R*, mélange contenant 0,1 g/L de *butylhydroxytoluène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez à 3 reprises de la *solution de trichlorure d'antimoine R1*. Observez les chromatogrammes pendant les 3 min à 4 min qui suivent la pulvérisation. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est jaune orangé, puis vire au brun. S'il apparaît, immédiatement au-dessous de la tache principale, une tache violette se développant plus lentement et correspondant à l'ergostérol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent). Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ne présente aucune tache qui ne corresponde à l'une des taches des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (a) et (b). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

DOSAGE

Effectuez les opérations aussi rapidement que possible, en évitant l'exposition à la lumière actinique et à l'air.

Opérez par chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez sans chauffer 10,0 mg d'ergocalciférol dans 10,0 mL de *toluène R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez sans chauffer 10,0 mg d'*ergocalciférol SCR* dans 10,0 mL de *toluène R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Monographies D-E

Solution témoin (b). Diluez 1,0 mL de *cholécalciférol pour conformité du système SCR* dans 5,0 mL de la phase mobile. Chauffez à reflux dans un bain-marie à 90 °C pendant 45 min et refroidissez.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

– une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 0,25 m et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie d'un gel de silice approprié (5 µm),
– comme phase mobile, à un débit de 2 mL/min, un mélange de 3 volumes de *pentanol R* et de 997 volumes d'*hexane R*,
– comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 254 nm.

Utilisez de préférence un injecteur automatique ou une boucle à injection. Injectez un volume approprié de solution témoin (b). Ajustez la sensibilité du système de façon que la hauteur du pic principal représente au moins 50 pour cent de l'échelle totale de l'enregistreur. Injectez 6 fois la solution témoin (b). Lorsque les chromatogrammes sont enregistrés dans les conditions décrites, les temps de rétention relatifs par rapport au cholécalciférol sont approximativement de 0,4 pour le précholécalciférol et de 0,5 pour le *trans*-cholécalciférol. L'écart type relatif de la réponse pour le cholécalciférol n'est pas supérieur à 1 pour cent et la résolution entre les pics correspondant au précholécalciférol et au *trans*-cholécalciférol n'est pas inférieure à 1,0. Si nécessaire, ajustez le débit et les proportions des composants de la phase mobile de façon à obtenir cette résolution.

Injectez un volume approprié de solution témoin (a). Ajustez la sensibilité du système de façon que la hauteur du pic principal représente au moins 50 pour cent de l'échelle totale de l'enregistreur. Procédez aux mêmes opérations avec le même volume de solution à examiner.

Calculez la teneur pour cent en ergocalciférol de la substance à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{m'}{m} \times \frac{S_D}{S'_D} \times 100$$

m = masse de l'ergocalciférol dans la solution à examiner, en milligrammes,

m' = masse de l'*ergocalciférol SCR* dans la solution témoin (a), en milligrammes,

S_D = surface (ou hauteur) du pic correspondant à l'ergocalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

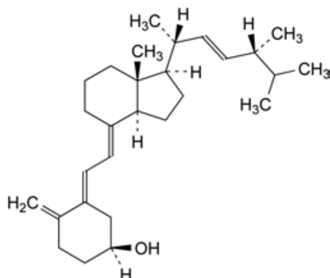
S'_D = surface (ou hauteur) du pic correspondant à l'ergocalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

CONSERVATION

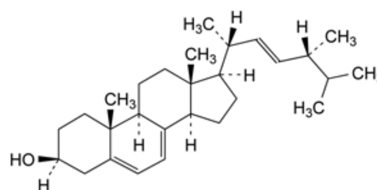
En récipient étanche, sous azote, à l'abri de la lumière et à une température de 2 °C à 8 °C.

Le contenu d'un récipient entamé doit être utilisé immédiatement.

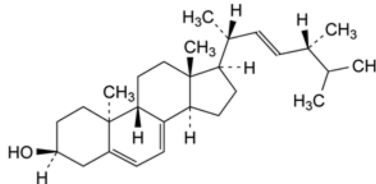
IMPURETÉS



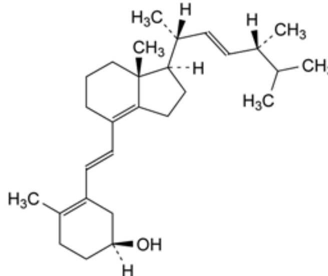
A. (5*E*,7*E*,22*E*)-9,10-sécoergosta-5,7,10(19),22-tétraén-3β-ol (*trans*-vitamine D_2),



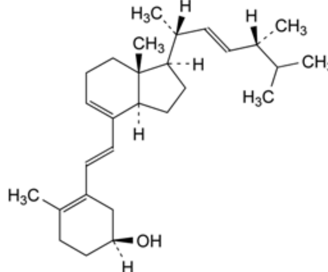
B. (22*E*)-ergosta-5,7,22-trién-3β-ol (ergostérol),



C. (9β,10α,22*E*)-ergosta-5,7,22-trién-3β-ol (lumistérol$_2$),



D. (6*E*,22*E*)-9,10-sécoergosta-5(10),6,8(14),22-tétraén-3β-ol (iso-tachystérol$_2$),

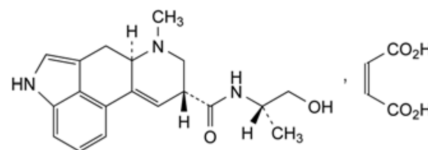


E. (6*E*,22*E*)-9,10-sécoergosta-5(10),6,8,22-tétraén-3β-ol (tachystérol$_2$).

01/2008:0223
corrigé 6.0

ERGOMÉTRINE (MALÉATE D')

Ergometrini maleas



$C_{23}H_{27}N_3O_6$ M_r 441,5
[129-51-1]

DÉFINITION

Le maléate d'ergométrine contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de (*Z*)-butènedioate de (6a*R*,9*R*)-*N*-[(*S*)-2-hydroxy-1-méthyléthyl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou légèrement colorée, assez soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Dissolvez 30 mg de maléate d'ergométrine dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Examinée de 250 nm à 360 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 311 nm et un minimum de 265 nm à 272 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 175 à 195.

B. Examinez le maléate d'ergométrine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *maléate d'ergométrine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Mélangez 0,1 mL de solution S (voir Essai), 1 mL d'*acide acétique glacial R*, 0,05 mL de *solution de chlorure ferrique R1* et 1 mL d'*acide phosphorique R*. Chauffez dans un bain-marie à 80 °C. Après 10 min environ, il se développe une coloration bleue ou violette qui s'intensifie au repos.

E. Dissolvez 0,1 g de maléate d'ergométrine dans un mélange de 0,5 mL d'*acide sulfurique dilué R* et de 2,5 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*éther R* et 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*, puis agitez. Séparez la couche aqueuse et agitez-la avec 2 fois 5 mL d'*éther R*. A 0,1 mL de la couche aqueuse, ajoutez une solution de 10 mg de *résorcinol R* dans 3 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez au bain-marie pendant 15 min. Il ne se développe pas de coloration. Au reste de la couche aqueuse, ajoutez 1 mL d'*eau de brome R*. Chauffez au bain-marie pendant 10 min, puis chauffez jusqu'à ébullition et refroidissez. A 0,2 mL de cette solution, ajoutez une solution de 10 mg de *résorcinol R* dans 3 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez au bain-marie pendant 15 min. Il se développe une coloration rose-violet.

ESSAI

Solution S. Dissolvez sans chauffer et à l'abri de la lumière 0,100 g de maléate d'ergométrine dans 9 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 ou JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 3,6 à 4,4.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Déterminé avec la solution S et calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 50 à + 56.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R. Effectuez toutes les opérations aussi rapidement que possible, à l'abri de la lumière. Préparez les solutions à examiner et les solutions témoins immédiatement avant l'emploi*

Solution à examiner (a). Dissolvez 50 mg de maléate d'ergométrine dans un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R* et de 9 volumes d'*alcool à 80 pour cent V/V R*, puis complétez à 5,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R* et de 9 volumes d'*alcool à 80 pour cent V/V R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *maléate d'ergométrine SCR* dans un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R* et de 9 volumes d'*alcool à 80 pour cent V/V R*, puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R* et de 9 volumes d'*alcool à 80 pour cent V/V R*.

Solution témoin (c). A 2,0 mL de solution témoin (b), ajoutez 2,0 mL d'un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R* et de 9 volumes d'*alcool à 80 pour cent V/V R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez immédiatement, sur un parcours de 14 cm, avec un mélange de 3 volumes d'*eau R*, de 25 volumes de *méthanol R* et de 75 volumes de *chloroforme R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air froid. Pulvérisez de la *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R7*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud pendant 2 min environ. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) et une seule d'entre elles peut être plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à 80 °C sous une pression ne dépassant pas 2,7 kPa sur du *pentoxyde de diphosphore R* et pendant 2 h sur 0,20 g de maléate d'ergométrine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 2,0 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de maléate d'ergométrine dans 40 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,05 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,05 M* correspond à 22,07 mg de $C_{23}H_{27}N_3O_6$.

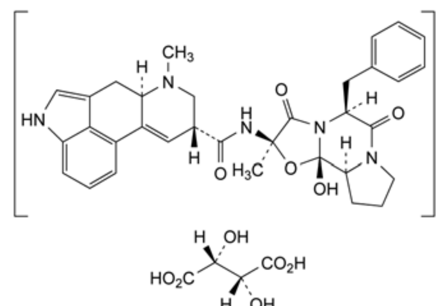
CONSERVATION

En récipient de verre étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

01/2008:0224

ERGOTAMINE (TARTRATE D')

Ergotamini tartras



$C_{70}H_{76}N_{10}O_{16}$ M_r 1313

[379-79-3]

DÉFINITION

Le tartrate d'ergotamine contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de tartrate de bis[(6a*R*,9*R*)-*N*-[(2*R*,5*S*,10a*S*,10b*S*)-5-benzyl-10b-hydroxy-2-méthyl-3,6-dioxo-octahydro-8*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyrrolo[2,1-*c*]pyrazin-2-yl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide],

calculé par rapport à la substance desséchée. Le tartrate d'ergotamine peut contenir 2 molécules de méthanol de cristallisation.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, faiblement hygroscopiques, peu solubles dans l'alcool. Les solutions aqueuses se troublent peu à peu par hydrolyse, ce qui peut être évité par addition d'acide tartrique.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Dissolvez 50 mg de tartrate d'ergotamine dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Examinée de 250 nm à 360 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption de 311 nm à 321 nm et un minimum de 265 nm à 275 nm. Calculée par rapport à la substance desséchée, l'absorbance spécifique au maximum est de 118 à 128.

B. Examinez le tartrate d'ergotamine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *tartrate d'ergotamine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles préparées comme suit : triturez respectivement la substance à examiner et la substance de référence avec 0,2 mL de *méthanol R*, puis avec du *bromure de potassium R* selon les indications de la méthode générale.

C. Examinez pendant 1 min au plus en lumière ultraviolette à 365 nm les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et sa fluorescence à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). Après pulvérisation de *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R7*, examinez à la lumière du jour. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Chauffez dans un bain-marie à 80 °C un mélange de 0,1 mL de solution S (voir Essai), de 1 mL d'*acide acétique glacial R*, de 0,05 mL de *solution de chlorure ferrique R1* et de 1 mL d'*acide phosphorique R*. Après 10 min environ, il se développe une coloration bleue ou violette qui s'intensifie au repos.

E. Dissolvez 10 mg environ de tartrate d'ergotamine dans 1,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Transvasez dans une ampoule à décantation et agitez avec 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Rejetez la phase organique. Neutralisez la phase aqueuse avec quelques gouttes d'*acide chlorhydrique dilué R* ; 0,1 mL de cette solution donne la réaction (b) des tartrates (*2.3.1*). Versez le mélange réactionnel dans 1 mL d'*eau R* pour observer le changement de coloration au rouge ou rouge-brun.

ESSAI

Effectuez toutes les opérations aussi rapidement que possible à l'abri de la lumière.

Solution S. Triturez finement 30 mg de tartrate d'ergotamine avec 15 mg environ d'*acide tartrique R* et dissolvez le mélange dans 6 mL d'*eau R* en agitant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Agitez 10 mg de tartrate d'ergotamine finement pulvérisé avec 4 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Le pH de la suspension est de 4,0 à 5,5.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 0,40 g de tartrate d'ergotamine dans 40 mL d'une solution d'*acide tartrique R* à 10 g/L. Ajoutez, avec précaution et par additions successives, 0,5 g de *bicarbonate de sodium R* et mélangez soigneusement. Agitez avec 4 fois 10 mL de *chloroforme R* lavé au préalable avec 5 fois 50 mL d'*eau R* pour 100 mL de *chloroforme R*. Réunissez les couches organiques. Filtrez sur un petit filtre humecté de *chloroforme R* lavé au préalable comme indiqué ci-dessus, puis complétez le filtrat à 50,0 mL avec du *chloroforme R* lavé au préalable et mesurez l'angle de rotation.

Déterminez comme suit la concentration en ergotamine base de la solution chloroformique : prélevez 25,0 mL de cette solution, ajoutez 50 mL d'*acide acétique anhydre R* ; titrez par l'*acide perchlorique 0,05 M* ; déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,05 M* correspond à 29,08 mg de $C_{33}H_{35}N_5O_5$.

Calculé à partir de l'angle de rotation et de la concentration en ergotamine base, le pouvoir rotatoire spécifique est de – 154 à – 165.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice G pour CCM R. Préparez les solutions témoins et les solutions à examiner immédiatement avant l'emploi et dans l'ordre indiqué ci-après.*

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *tartrate d'ergotamine SCR* dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*, puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 7,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). A 2,0 mL de solution témoin (b), ajoutez 4,0 mL d'un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 50 mg de tartrate d'ergotamine dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*, puis complétez à 5,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Déposez immédiatement sur la plaque 5 µL de chaque solution témoin puis 5 µL de chaque solution à examiner. Immédiatement après, exposez les dépôts à des vapeurs d'ammoniac pendant 20 s exactement en déplaçant la ligne de dépôt par un mouvement de va-et-vient au-dessus d'un vase à précipiter d'une hauteur de 55 mm et d'un diamètre de 45 mm contenant 20 mL environ d'*ammoniaque concentrée R*. Faites sécher la ligne de dépôt dans un courant d'air froid pendant 20 s exactement. Développer immédiatement sur un parcours de 17 cm avec un mélange de 5 volumes d'*éthanol R*, de 10 volumes de *chlorure de méthylène R*, de 15 volumes de *diméthylformamide R* et de 70 volumes d'*éther R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air froid pendant 2 min environ. Examinez pendant 1 min au plus en lumière ultraviolette à 365 nm dans un but d'identification. Pulvérisez ensuite abondamment de la *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R7*, puis faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud pendant 2 min environ. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent) et une seule d'entre elles peut être plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée sous vide à 95 °C pendant 6 h sur 0,100 g de tartrate d'ergotamine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 6,0 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de tartrate d'ergotamine dans 40 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,05 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,05 M* correspond à 32,84 mg de $C_{70}H_{76}N_{10}O_{16}$.

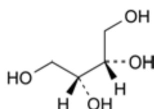
CONSERVATION

En récipient de verre étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

01/2009:1803

ÉRYTHRITOL

Erythritolum



$C_4H_{10}O_4$ M_r 122,1
[149-32-6]

DÉFINITION

(2*R*,3*S*)-Butane-1,2,3,4-tétrol (*méso*-érythritol).

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou granulés à écoulement fluide, blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 119 °C à 122 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *érythritol SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 5,0 g d'érythritol dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 20 µS·cm^{-1}.

Dissolvez 20,0 g d'érythritol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Mesurez la conductivité de la solution tout en maintenant doucement sous agitation magnétique.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g d'érythritol dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,50 g d'*érythritol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 1,0 g d'*érythritol R* et 1,0 g de *glycérol R* dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
- *phase stationnaire* : *résine échangeuse de cations R* (9 µm),
- *température* : 70 °C.

Phase mobile : solution d'*acide sulfurique R* à 0,01 pour cent *V/V*.

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : réfractomètre maintenu à température constante.

Injection : 20 µL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (b), (c) et (d).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'érythritol.

Rétention relative par rapport à l'érythritol (temps de rétention = environ 11 min) : impureté A = environ 0,77 ; impureté B = environ 0,90 ; impureté C = environ 0,94 ; impureté D = environ 1,10.

Conformité du système : solution témoin (d) :
- *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus à l'érythritol et à l'impureté D.

Limites :
- *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),
- *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Plomb (*2.4.10*) : au maximum 0,5 ppm.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'érythritol.

Contamination microbienne

Si l'érythritol est destiné à la fabrication de préparations parentérales :
- DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Si l'érythritol n'est pas destiné à la fabrication de préparations parentérales :
- DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*),
- DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*),
- absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*),
- absence de salmonelles (*2.6.13*).

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). Si l'érythritol est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes :
- moins de 4 UI/g pour les préparations parentérales dont la concentration en érythritol est inférieure ou égale à 100 g/L,
- moins de 2,5 UI/g pour les préparations parentérales dont la concentration en érythritol est supérieure à 100 g/L.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

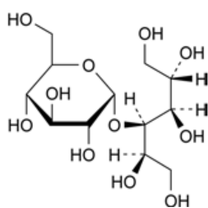
Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en érythritol en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et la teneur déclarée de l'*érythritol SCR*.

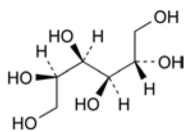
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

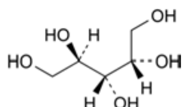
IMPURETÉS



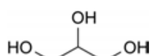
A. 4-*O*-α-D-glucopyranosyl-D-glucitol (D-maltitol),



B. D-glucitol (D-sorbitol),



C. (2*R*,3*s*,4*S*)-pentane-1,2,3,4,5-pentol (*méso*-ribitol),

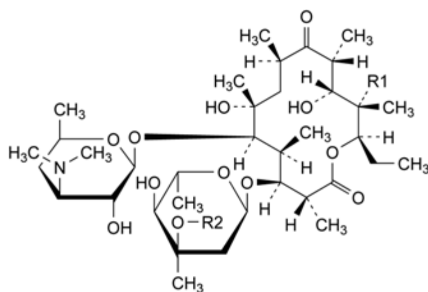


D. propane-1,2,3-triol (glycérol).

01/2008:0179
corrigé 6.0

ÉRYTHROMYCINE

Erythromycinum



Erythromycine	Formule brute	M_r	R1	R2
A	$C_{37}H_{67}NO_{13}$	734	OH	CH_3
B	$C_{37}H_{67}NO_{12}$	718	H	CH_3
C	$C_{36}H_{65}NO_{13}$	720	OH	H

DÉFINITION

Mélange d'antibiotiques macrolides élaborés par une souche de *Streptomyces erythreus*. Son composant principal est la (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-3-*O*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-éthyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexaméthyl-6-[(3,4,6-tridésoxy-3-diméthylamino-β-D-*xylo*-hexopyranosyl)oxy]oxacyclotétradécane-2,10-dione (érythromycine A).

Teneur :

– somme des teneurs en érythromycine A, en érythromycine B et en érythromycine C : 93,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre),
– érythromycine B : au maximum 5,0 pour cent,
– érythromycine C : au maximum 5,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche à faiblement jaune ou cristaux incolores à faiblement jaunes, faiblement hygroscopiques.

Solubilité : peu soluble dans l'eau (la solubilité diminue avec l'élévation de température), facilement soluble dans l'alcool, soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *érythromycine A SCR*.

Ne tenez pas compte des bandes dans la région de 1980 cm^{-1} à 2050 cm^{-1}.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément 50 mg de la substance à examiner et de la substance de référence dans 1,0 mL de *chlorure de méthylène R*, séchez à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 670 Pa pendant 3 h et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'érythromycine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*érythromycine A SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *spiramycine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : mélangez 4 volumes de *2-propanol R*, 8 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 150 g/L préalablement ajustée à pH 9,6 avec de l'*ammoniaque R* et 9 volumes d'*acétate d'éthyle R*. Laissez décanter et utilisez la couche supérieure.

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution d'aldéhyde anisique R1* et chauffez à 110 °C pendant 5 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a), mais diffère en position et en coloration des taches du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

C. A environ 5 mg d'érythromycine, ajoutez 5 mL d'une solution de *xanthydrol R* à 0,2 g/L dans un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique R* et de 99 volumes d'*acide acétique R*. Chauffez au bain-marie. Il se développe une coloration rouge.

D. Dissolvez environ 10 mg d'érythromycine dans 5 mL d'*acide chlorhydrique R1*. Laissez reposer pendant 10-20 min. Il se développe une coloration jaune.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 71 à – 78 (substance anhydre).

Dissolvez 1,00 g d'érythromycine dans de l'*éthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Mesurez le pouvoir rotatoire spécifique au moins 30 min après la mise en solution.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg d'érythromycine dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 3 volumes de *solution tampon phosphate pH 7,0 R1* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 40,0 mg d'*érythromycine A SCR* dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 3 volumes de *solution tampon phosphate pH 7,0 R1* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*érythromycine B SCR* et 10,0 mg d'*érythromycine C SCR* dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 3 volumes de *solution tampon phosphate pH 7,0 R1* et complétez à 50,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *N-déméthylérythromycine A SCR* dans la solution témoin (b). Ajoutez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 25 mL avec la solution témoin (b).

Solution témoin (d). Prélevez 3,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 3 volumes de *solution tampon phosphate pH 7,0 R1*.

Solution témoin (e). Déposez, de façon régulière, 40 mg d'*érythromycine A SCR* dans un flacon en verre de manière à obtenir une couche dont l'épaisseur ne dépasse pas environ 1 mm. Chauffez à 130 °C pendant 4 h. Laissez refroidir et dissolvez dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 3 volumes de *solution tampon phosphate pH 7,0 R1* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (8 μm) présentant un diamètre de pores de 100 nm,
– *température* : 70 °C pour la colonne et pour au moins un tiers de la tubulure précédant la colonne, à l'aide d'un bain-marie.

Phase mobile : à 50 mL d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 35 g/L ajustée à pH 9,0 ± 0,05 à l'aide d'*acide phosphorique dilué R*, ajoutez 400 mL d'*eau R*, 165 mL de *2-méthyl-2-propanol R* et 30 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 100 μL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (c), (d) et (e).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de l'érythromycine A.

Rétention relative par rapport à l'érythromycine A (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,45 ; érythromycine C = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté D = environ 1,4 ; impureté F = environ 1,5 ; érythromycine B = environ 1,8 ; impureté E = environ 4,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 0,8 entre les pics dus à l'impureté B et à l'érythromycine C et au minimum 5,5 entre les pics dus à l'impureté B et à l'érythromycine A. Si nécessaire, ajustez la concentration en 2-méthyl-2-propanol dans la phase mobile ou réduisez le débit à 1,5 mL/min ou 1,0 mL/min.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes (identifiées à l'aide du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e)) par le facteur de correction correspondant : impureté E = 0,09 ; impureté F = 0,15,
– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (3,0 pour cent),
– *total* : au maximum 2,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (7,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,02 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,06 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus à l'érythromycine B et à l'érythromycine C.

Thiocyanate : au maximum 0,3 pour cent.

Préparez les solutions immédiatement avant emploi et à l'abri de la lumière actinique.

Liquide de compensation. Diluez 1,0 mL d'une solution de *chlorure ferrique R* à 90 g/L dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g (m g) d'érythromycine dans 20 mL de *méthanol R*, ajoutez 1,0 mL d'une solution de *chlorure ferrique R* à 90 g/L et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*.

Préparez 2 solutions témoins indépendantes.

Solution témoin. Dissolvez 0,100 g de *thiocyanate de potassium R*, séché au préalable à 105 °C pendant 1 h, dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*. A 5,0 mL de cette solution ajoutez 1,0 mL d'une solution de *chlorure ferrique R* à 90 g/L et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*.

Mesurez les absorbances (*2.2.25*) au maximum à environ 492 nm, de chacune des solutions témoins (A_1, A_2) et de la solution à examiner (A).

Valeur de conformité :

$$S = \frac{m_2 \times A_1}{m_1 \times A_2}$$

m_1, m_2 = masse du thiocyanate de potassium utilisé pour préparer les solutions témoins respectives, en grammes.

L'essai n'est valable que si S n'est ni inférieur à 0,985 ni supérieur à 1,015.

Calculez la teneur pour cent en thiocyanate à partir de l'expression :

$$\frac{A \times 58,08 \times 0,5}{m \times 97,18} \times \left(\frac{m_1}{A_1} + \frac{m_2}{A_2}\right)$$

58,08 = masse moléculaire relative de l'entité thiocyanate,

97,18 = masse moléculaire relative du thiocyanate de potassium.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 6,5 pour cent, déterminé sur 0,200 g d'érythromycine.

Utilisez comme solvant une solution d'*imidazole R* à 100 g/L dans du *méthanol anhydre R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'érythromycine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solutions témoins (a) et (b).

Conformité du système : solution témoin (a) :

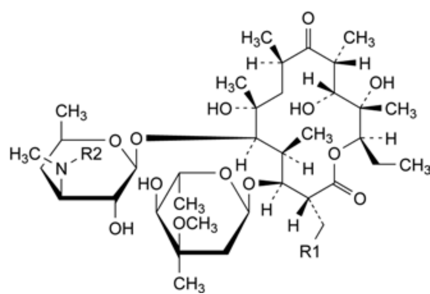
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum 1,2 pour cent pour une série de 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en érythromycine A en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). Calculez les teneurs pour cent en érythromycine B et en érythromycine C en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

CONSERVATION

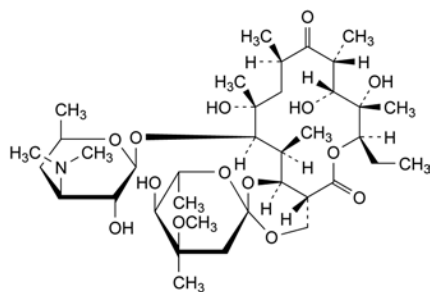
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

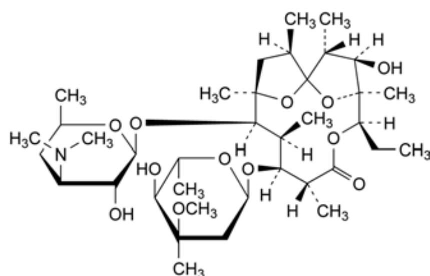


A. R1 = OH, R2 = CH_3 : érythromycine F,

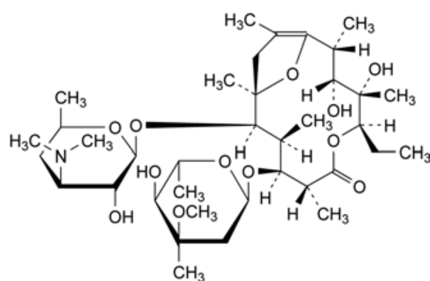
B. R1 = R2 = H : *N*-déméthylérythromycine A,



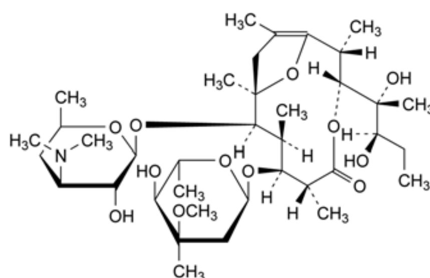
C. érythromycine E,



D. anhydroérythromycine A,



E. éther énolique d'érythromycine A,

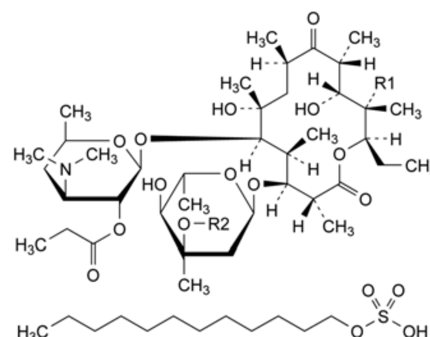


F. éther énolique de pseudoérythromycine A.

01/2008:0552

ÉRYTHROMYCINE (ESTOLATE D')

Erythromycini estolas



Erythromycine (estolate)	Formule brute	M_r	R1	R2
A	$C_{52}H_{97}NO_{18}S$	1056	OH	CH_3
B	$C_{52}H_{97}NO_{17}S$	1040	H	CH_3
C	$C_{51}H_{95}NO_{18}S$	1042	OH	H

DÉFINITION

Composé principal : sulfate de (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-3-*O*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-éthyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexaméthyl-6-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)-2-*O*-propanoyl-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotétradécane-2,10-dione et de dodécyle (sulfate de dodécyle et de 2″-propionate d'érythromycine A).

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur :

– *estolate d'érythromycine* : 86,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre),
– *érythromycine B* : au maximum 5,0 pour cent (substance anhydre),
– *érythromycine C* : au maximum 5,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans l'acétone. L'estolate d'érythromycine est pratiquement insoluble dans l'acide chlorhydrique dilué.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *estolate d'érythromycine SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution d'hydrolyse. Solution de *phosphate dipotassique R* à 20 g/L ajustée à pH 8,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,150 g d'estolate d'érythromycine dans 25 mL de *méthanol R*. Ajoutez 20 mL de solution d'hydrolyse, mélangez puis laissez reposer à température ambiante pendant au moins 12 h. Complétez à 50,0 mL avec la solution d'hydrolyse.

Solution témoin (a). Dissolvez 40,0 mg d'*érythromycine A SCR* dans 10 mL de *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec la solution d'hydrolyse.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*érythromycine B SCR* et 10,0 mg d'*érythromycine C SCR* dans 50,0 mL de *méthanol R*. Ajoutez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la solution d'hydrolyse.

Solution témoin (c). Dissolvez 2 mg de *N-déméthylérythromycine A SCR* dans 20 mL de solution témoin (b).

Solution témoin (d). Prélevez 3,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de solution d'hydrolyse.

Solution témoin (e). Dissolvez 40 mg d'*érythromycine A SCR,* préalablement chauffée à 130 °C pendant 3 h, dans 10 mL de *méthanol R* et complétez à 20 mL avec la solution d'hydrolyse (préparation *in situ* des impuretés E et F).

Solution témoin (f). Dissolvez 2 mg d'*érythromycine A SCR* dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M.* Laissez reposer à température ambiante pendant 30 min. Complétez à 20 mL avec la solution d'hydrolyse (préparation *in situ* de l'impureté D).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (8 μm) présentant un diamètre de pores de 100 nm,
– *température* : 70 °C en utilisant un bain-marie pour la colonne et au moins un tiers de la tubulure précédant la colonne.

Phase mobile : à 50 mL d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 35 g/L ajustée à pH 8,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R,* ajoutez 400 mL d'*eau R,* 165 mL de *2-méthyl-2-propanol R* et 30 mL d'*acétonitrile R* puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R.*

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 200 μL de solution à examiner et des solutions témoins (c), (d), (e) et (f).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de l'érythromycine A ; commencez l'intégration après le pic d'hydrolyse.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) pour identifier les pics dus aux impuretés E et F.

Rétention relative par rapport à l'érythromycine A (temps de rétention = environ 15 min) : pic d'hydrolyse = inférieur à 0,3 ; impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,45 ; érythromycine C = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté G = environ 1,3 ; impureté D = environ 1,4 ; impureté F = environ 1,5 ; érythromycine B = environ 1,8 ; impureté E = environ 4,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 0,8 entre les pics dus à l'impureté B et à l'érythromycine C et au minimum 5,5 entre les pics dus à l'impureté B et à l'érythromycine A.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté E = 0,09 ; impureté F = 0,15 ; impureté G = 0,14 ;
– *impuretés A, B, C, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (3,0 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,067 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,2 pour cent) ;
– *total* : au maximum 1,67 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (5,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,02 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,06 pour cent).

Erythromycine libre. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g d'estolate d'érythromycine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 75,0 mg d'*érythromycine A SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*acétonitrile R.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 35 volumes d'*acétonitrile R1* et 65 volumes d'une solution contenant 3,4 g/L de *phosphate monopotassique R* et 2,75 mL/L de *triéthylamine R,* ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R.*

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 195 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'érythromycine A pour la solution témoin et 4,5 fois le temps de rétention du 1er pic du propionate d'érythromycine pour la solution à examiner.

Temps de rétention : érythromycine A = environ 5 min ; 1er pic du propionate d'érythromycine = environ 10 min.

Limite :

– *érythromycine libre* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (6,0 pour cent).

Dodécylsulfate : 23,0 pour cent à 25,5 pour cent de $C_{12}H_{26}O_4S$ (substance anhydre).

Dissolvez 0,500 g d'estolate d'érythromycine dans 25 mL de *diméthylformamide R.* Titrez par le *méthanolate de sodium 0,1 M* en présence de 0,05 mL d'une solution de *bleu de thymol R* à 3 g/L dans le *méthanol R.*

1 mL de *méthanolate de sodium 0,1 M* correspond à 26,64 mg de $C_{12}H_{26}O_4S$.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g d'estolate d'érythromycine.

Utilisez une solution d'*imidazole R* à 100 g/L dans du *méthanol anhydre R* comme solvant.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 0,5 g d'estolate d'érythromycine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solutions témoins (a) et (b).

Conformité du système :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,2 pour cent après injection de la solution témoin (a) 6 fois.

Calculez la teneur pour cent en érythromycine A en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). Exprimez le résultat en estolate d'erythromycine A en multipliant la teneur pour cent de l'erythromycine A par 1,4387.

Calculez les teneurs pour cent en érythromycine B et en érythromycine C en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b). Exprimez le résultat en estolate d'erythromycine B et en estolate d'erythromycine C en multipliant par 1,4387.

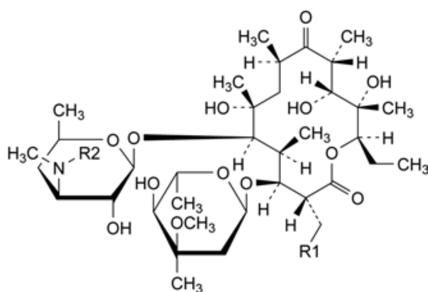
Pour le calcul de la teneur en estolate d'érythromycine utilisez la somme des érythromycines A, B et C exprimées en estolate comme décrit ci-dessus.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

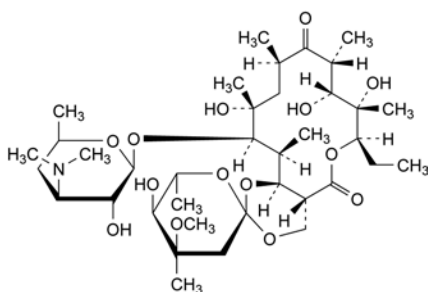
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.



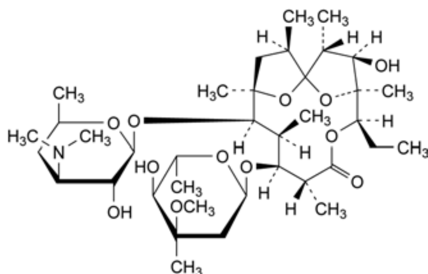
A. R1 = OH, R2 = CH_3 : érythromycine F,

B. R1 = R2 = H : *N*-déméthylérythromycine A,

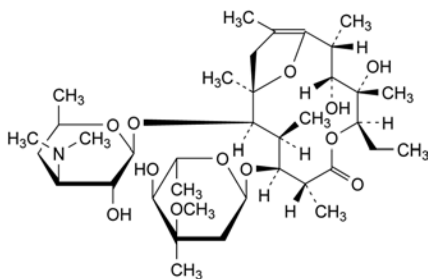
G. R1 = H, R2 = CO-C_2H_5 : *N*-déméthyl-*N*-propanoylérythromycine A,



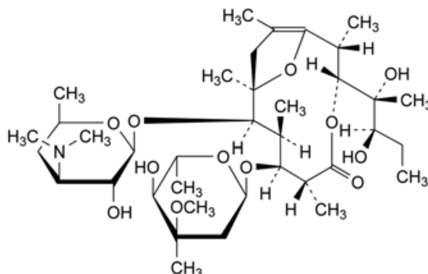
C. érythromycine E,



D. anhydroérythromycine A,



E. éther énolique d'érythromycine A,

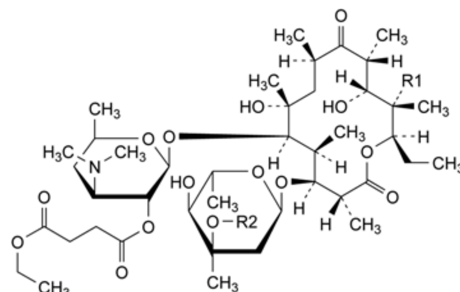


F. éther énolique de pseudoérythromycine A.

01/2008:0274
corrigé 6.0

ÉRYTHROMYCINE (ÉTHYLSUCCINATE D')

Erythromycini ethylsuccinas



Erythromycine (éthylsuccinate)	Formule brute	M_r	R1	R2
A	$C_{43}H_{75}NO_{16}$	862	OH	CH_3
B	$C_{43}H_{75}NO_{15}$	846	H	CH_3
C	$C_{42}H_{73}NO_{16}$	848	OH	H

DÉFINITION

Composé principal : (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-3-*O*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-éthyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexaméthyl-6-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)-2-*O*-(4-éthoxy-4-oxobutanoyl)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotétradécane-2,10-dione (éthylsuccinate d'érythromycine A).

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur :

– somme des teneurs en érythromycine A, en érythromycine B et en érythromycine C : au minimum 78,0 pour cent (substance anhydre),
– érythromycine B : au maximum 5,0 pour cent (substance anhydre),
– érythromycine C : au maximum 5,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, dans l'éthanol et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *éthylsuccinate d'érythromycine SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 70 à – 82 (substance anhydre).

Dissolvez 0,100 g d'éthylsuccinate d'érythromycine dans de l'*acétone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Mesurez l'angle de rotation au moins 30 min après la mise en solution.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution d'hydrolyse. Solution de *phosphate dipotassique R* à 20 g/L ajustée à pH 8,0 avec de l'*acide phosphorique R.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,115 g d'éthylsuccinate d'érythromycine dans 25 mL de *méthanol R*. Ajoutez 20 mL de solution d'hydrolyse, mélangez et laissez reposer à température ambiante pendant au moins 12 h. Complétez à 50,0 mL avec la solution d'hydrolyse.

Solution témoin (a). Dissolvez 40,0 mg d'*érythromycine A SCR* dans 10 mL de *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec la solution d'hydrolyse.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*érythromycine B SCR* et 10,0 mg d'*érythromycine C SCR* dans 50 mL de *méthanol R*. Ajoutez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la solution d'hydrolyse.

Solution témoin (c). Dissolvez 2 mg de *N-déméthylérythromycine A SCR* dans 20 mL de solution témoin (b).

Solution témoin (d). Prélevez 3,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de solution d'hydrolyse.

Solution témoin (e). Dissolvez 40 mg d'*érythromycine A SCR,* préalablement chauffée à 130 °C pendant 3 h, dans 10 mL de *méthanol R* et complétez à 20 mL avec la solution d'hydrolyse.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (8 µm) présentant un diamètre de pores de 100 nm,
– *température* : 70 °C, en utilisant un bain-marie pour la colonne et au moins un tiers de la tubulure précédant la colonne.

Phase mobile : à 50 mL d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 35 g/L ajustée à pH 8,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R,* ajoutez 400 mL d'*eau R,* 165 mL de *2-méthyl-2-propanol R* et 30 mL d'*acétonitrile R,* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 200 µL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (a), (c), (d) et (e).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de l'érythromycine A ; commencez l'intégration après le pic d'hydrolyse.

Rétention relative par rapport à l'érythromycine A (temps de rétention = environ 15 min) : pic d'hydrolyse = inférieur à 0,3 ; impureté B = environ 0,45 ; érythromycine C = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté G = environ 1,3 ; impureté D = environ 1,4 ; impureté F = environ 1,5 ; érythromycine B = environ 1,8 ; impureté E = environ 4,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 0,8 entre les pics dus à l'impureté B et à l'érythromycine C et au minimum 5,5 entre les pics dus à l'impureté B et à l'érythromycine A.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté E = 0,09 ; impureté F = 0,15 ; impureté G = 0,14 ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) pour identifier les pics dus aux impuretés E et F ;
– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (3,0 pour cent) ;
– *total* : au maximum 1,67 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (5,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,02 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,06 pour cent).

Erythromycine libre. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g d'éthylsuccinate d'érythromycine dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 75,0 mg d'*érythromycine A SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*acétonitrile R.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 35 volumes d'*acétonitrile R* et 65 volumes d'une solution contenant 3,4 g/L de *phosphate monopotassique R* et 2,0 g/L de *triéthylamine R,* ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R.*

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 195 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'érythromycine A (temps de rétention = environ 8 min) pour la solution témoin et 2 fois le temps de rétention de l'éthylsuccinate d'érythromycine (temps de rétention = 24 min) pour la solution à examiner.

Limite :

– *érythromycine libre* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (6,0 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 0,30 g d'éthylsuccinate d'érythromycine.

Utilisez une solution d'*imidazole R* à 100 g/L dans du *méthanol anhydre R* comme solvant de titrage.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'éthylsuccinate d'érythromycine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées.

Injection : injectez la solution à examiner et les solutions témoins (a) et (b).

Conformité du système : solution témoin (a) :

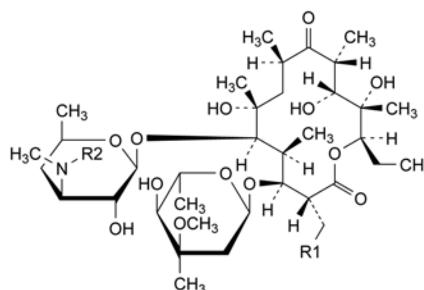
– *écart type relatif* : au maximum 1,2 pour cent pour 6 injections répétées.

Calculez la teneur pour cent en érythromycine A en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). Calculez les teneurs pour cent en érythromycine B et en érythromycine C en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

CONSERVATION

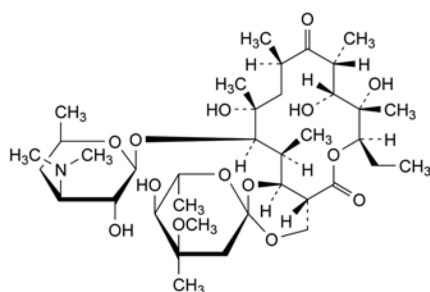
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

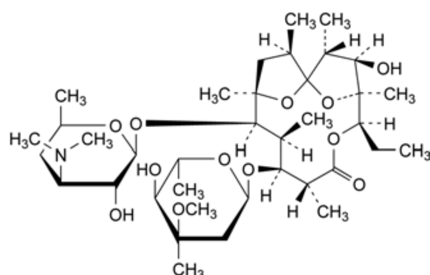


A. R1 = OH, R2 = CH_3 : érythromycine F,

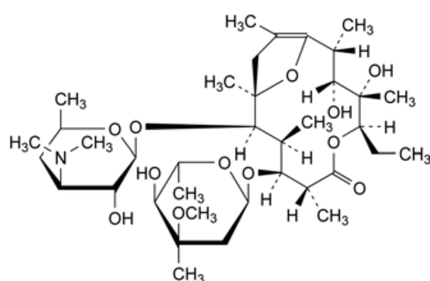
B. R1 = R2 = H : *N*-déméthylérythromycine A,



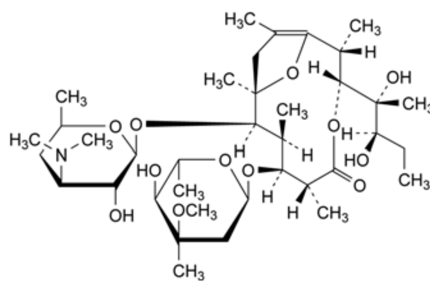
C. érythromycine E,



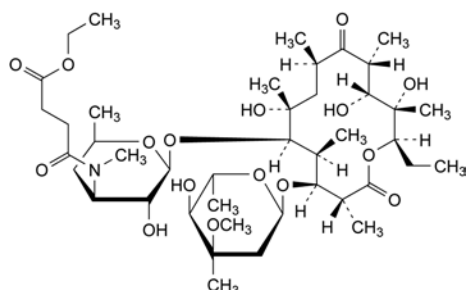
D. anhydroérythomycine A,



E. éther énolique d'érythromycine A,



F. éther énolique de pseudoérythromycine A,

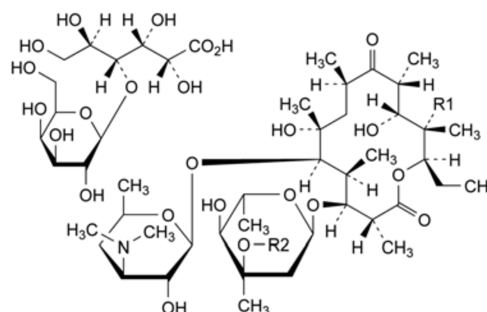


G. *N*-éthylsuccinate d'érythromycine.

01/2008:1098

ÉRYTHROMYCINE (LACTOBIONATE D')

Erythromycini lactobionas



Erythromycine (lactobionate d')	Formule brute	M_r	R1	R2
A	$C_{49}H_{89}NO_{25}$	1092	OH	CH_3
B	$C_{49}H_{89}NO_{24}$	1076	H	CH_3
C	$C_{48}H_{87}NO_{25}$	1078	OH	H

DÉFINITION

Constituant principal : (4-*O*-β-D-galactopyranosyl-D-gluconate) de (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-3-*O*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-éthyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexaméthyl-6-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotétradécane-2,10-dione (lactobionate d'érythromycine A).

Sel d'un produit obtenu par fermentation à l'aide d'une souche de *Streptomyces erythreus*.

Teneur :

– *somme du lactobionate d'érythromycine A, du lactobionate d'érythromycine B et du lactobionate d'érythromycine C* : 93,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre),
– *lactobionate d'érythromycine B* : au maximum 5,0 pour cent (substance anhydre),
– *lactobionate d'érythromycine C* : au maximum 5,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou légèrement jaune, hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol, très peu soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 30 mg de lactobionate d'érythromycine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*érythromycine A SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acide lactobionique R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, méthanol R* (3:10:90 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *permanganate de potassium R* à 5 g/L dans de l'*hydroxyde de sodium 1 M* et chauffez la plaque à 110 °C pendant 5 min.

Résultats : les 2 taches du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position, leur couleur et leurs dimensions, l'une à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et l'autre à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

B. A environ 5 mg de lactobionate d'érythromycine, ajoutez 5 mL d'une solution de *xanthydrol R* à 0,2 g/L dans un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique R* et de 99 volumes d'*acide acétique R*. Il se développe une coloration rouge.

C. Dissolvez environ 10 mg de lactobionate d'érythromycine dans 5 mL d'*acide chlorhydrique R1*. Il se développe une coloration vert-jaune.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de lactobionate d'érythromycine dans 20 mL d'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 7,5.

Dissolvez 0,50 g de lactobionate d'érythromycine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *La solution à examiner et les solutions témoins peuvent être utilisées dans les 24 h si elles sont conservées à 2-8 °C.*

Mélange de solvants : *méthanol R, solution tampon phosphate pH 7,0 R* (25:75 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 60,0 mg de lactobionate d'érythromycine dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 40,0 mg d'*érythromycine A SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*érythromycine B SCR* et 10,0 mg d'*érythromycine C SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *N-déméthylérythromycine A SCR* (impureté B) dans la solution témoin (b). Ajoutez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 25 mL avec la solution témoin (b).

Solution témoin (d). Prélevez 3,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (e). Dissolvez 40 mg d'*érythromycine A SCR* préalablement chauffée à 130 °C pendant 4 h, dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants (préparation *in situ* des impuretés E et F).

Solution témoin (f). Dissolvez 2 mg d'*érythromycine A SCR* dans 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Laissez reposer à température ambiante pendant 30 min. Complétez à 10 mL avec le mélange de solvants (préparation *in situ* de l'impureté D).

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (8 μm) présentant un diamètre de pores de 100 nm,
- *température* : 70 °C, en utilisant un bain-marie pour la colonne et au moins 1/3 de la tubulure précédant la colonne.

Phase mobile : à 50 mL d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 35 g/L ajustée à pH 9,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R*, ajoutez 400 mL d'*eau R*, 165 mL de *2-méthyl-2-propanol R* et 30 mL d'*acétonitrile R1*, puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 100 μL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (c), (d), (e) et (f).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de l'érythromycine A.

Identification des impuretés : utilisez les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté B, la solution témoin (e) pour identifier les pics dus aux impuretés E et F et la solution témoin (f) pour identifier le pic dû à l'impureté D.

Rétention relative par rapport à l'érythromycine A (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,45 ; érythromycine C = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté D = environ 1,4 ; impureté F = environ 1,5 ; érythromycine B = environ 1,8 ; impureté E = environ 4,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- *résolution* : au minimum 0,8 entre les pics dus à l'impureté B et à l'érythromycine C et au minimum 5,5 entre les pics dus à l'impureté B et à l'érythromycine A. Si nécessaire, ajustez la teneur en 2-méthyl-2-propanol dans la phase mobile ou diminuez le débit à 1,5 mL/min ou à 1,0 mL/min.

Limites :

- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté E = 0,09 ; impureté F = 0,15 ;
- *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (3,0 pour cent) ;
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,067 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,2 pour cent) ;
- *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (6,0 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,02 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,06 pour cent).

Acide lactobionique libre : au maximum 1,0 pour cent de $C_{12}H_{22}O_{12}$ (substance anhydre).

Dissolvez 0,400 g de lactobionate d'érythromycine dans 50 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Calculez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* requis par gramme de substance à examiner (n_1 mL). Dissolvez 0,500 g de lactobionate d'érythromycine dans 40 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Calculez le volume d'*acide perchlorique 0,1 M* requis par gramme de substance à examiner (n_2 mL).

Calculez la teneur pour cent de $C_{12}H_{22}O_{12}$ à l'aide de l'expression suivante :

$$3,580\,(n_1 - n_2)$$

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de lactobionate d'érythromycine.

Utilisez une solution d'*imidazole R* à 100 g/L dans du *méthanol anhydre R* comme solvant.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lactobionate d'érythromycine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,35 UI/mg d'érythromycine, si le lactobionate d'érythromycine est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solutions témoins (a) et (b).

Conformité du système :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 2,0 pour cent après injection de la solution témoin (a) 6 fois.

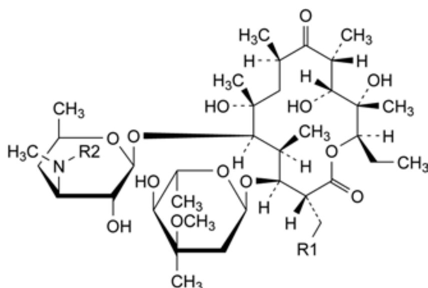
Calculez la teneur pour cent en érythromycine A en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). Exprimez le résultat en lactobionate d'érythromycine A en multipliant la teneur pour cent en érythromycine A par 1,4877. Calculez la teneur pour cent en érythromycine B et en érythromycine C en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b). Exprimez le résultat en lactobionate d'érythromycine B et en lactobionate d'érythromycine C en multipliant par 1,4877.

CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

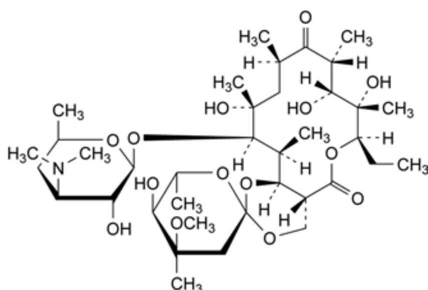
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

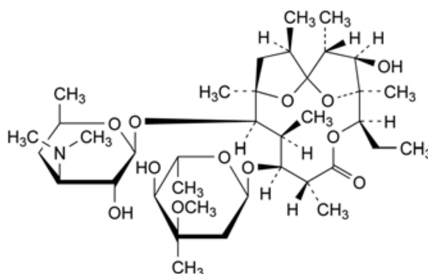


A. R1 = OH, R2 = CH_3 : érythromycine F,

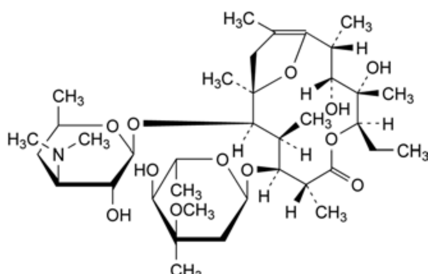
B. R1 = R2 = H : *N*-déméthylérythromycine A,



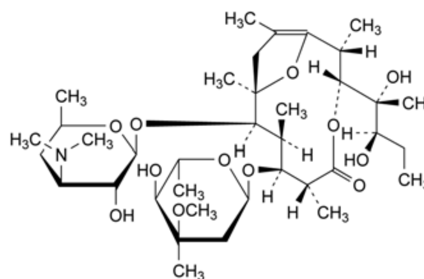
C. érythromycine E,



D. anhydroérythromycine A,



E. éther énolique d'érythromycine A,

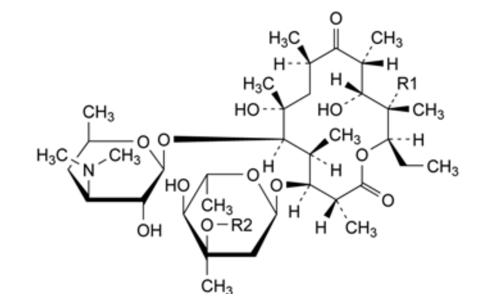


F. éther énolique de pseudoérythromycine A.

01/2008:0490
corrigé 6.0

ÉRYTHROMYCINE (STÉARATE D')

Erythromycini stearas



Erythromycine	Formule brute	R1	R2
A	$C_{55}H_{103}NO_{15}$	OH	CH_3
B	$C_{55}H_{103}NO_{14}$	H	CH_3
C	$C_{54}H_{101}NO_{15}$	OH	H

$C_{55}H_{103}NO_{15}$ M_r 1018

DÉFINITION

Mélange des stéarates de l'érythromycine et d'acide stéarique. Le composé principal est l'octadécanoate de (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-3-*O*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-éthyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexaméthyl-6-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotétradécane-2,10-dione (stéarate d'érythromycine A).

Produits de fermentation.

Teneur :

– somme des teneurs en érythromycine A, en érythromycine B et en érythromycine C : au minimum 60,5 pour cent (substance anhydre),
– érythromycine B : au maximum 5,0 pour cent,
– érythromycine C : au maximum 5,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et dans le méthanol.

Les solutions peuvent présenter une opalescence.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *stéarate d'érythromycine SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 28 mg de stéarate d'érythromycine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*érythromycine A SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acide stéarique R* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : mélangez 4 volumes de *2-propanol R,* 8 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 150 g/L ajustée au préalable à pH 9,6 avec de l'*ammoniaque R* et 9 volumes d'*acétate d'éthyle R.* Laissez décanter et utilisez la couche supérieure.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection A : pulvérisez une solution contenant 0,2 g/L de *dichlorofluorescéine R* et 0,1 g/L de *rhodamine B R* dans l'*alcool R.* Maintenez la plaque pendant quelques secondes dans les vapeurs d'un bain-marie. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats A : les 2 taches du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position, l'une à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et l'autre à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Détection B : pulvérisez de la *solution d'aldéhyde anisique R1,* chauffez la plaque à 110 °C pendant 5 min et observez à la lumière du jour.

Résultats B : la tache du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Acide stéarique libre : au maximum 14,0 pour cent (substance anhydre) de $C_{18}H_{36}O_2$.

Dissolvez 0,400 g de stéarate d'érythromycine dans 50 mL de *méthanol R.* Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Calculez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspondant à 1 g de prise d'essai (n_1 mL). Dissolvez 0,500 g de stéarate d'érythromycine dans 30 mL de *chlorure de méthylène R.* Si la solution est opalescente, filtrez et agitez le résidu avec 3 fois 25 mL de *chlorure de méthylène R.* Filtrez si nécessaire et rincez le filtre avec du *chlorure de méthylène R.* Réduisez à 30 mL le volume des rinçages et filtrats combinés, par évaporation au bain-marie. Ajoutez 50 mL d'*acide acétique glacial R* et titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Calculez le volume d'*acide perchlorique 0,1 M* correspondant à 1 g de prise d'essai (n_2 mL).

Calculez la teneur pour cent en $C_{18}H_{36}O_2$ à partir de l'expression :

$$2,845\,(n_1 - n_2) \times \frac{100}{100 - h}$$

h = teneur pour cent en eau.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 55,0 mg de stéarate d'érythromycine dans 5,0 mL de *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec de la *solution tampon pH 8,0 R1.* Centrifugez et utilisez la solution limpide.

Solution témoin (a). Dissolvez 40,0 mg d'*érythromycine A SCR* dans 5,0 mL de *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec de la *solution tampon pH 8,0 R1.*

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*érythromycine B SCR* et 10,0 mg d'*érythromycine C SCR* dans 25,0 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec de la *solution tampon pH 8,0 R1.*

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *N-déméthylérythromycine A SCR* dans la solution témoin (b). Ajoutez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 25 mL avec la solution témoin (b).

Solution témoin (d). Prélevez 3,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *solution tampon pH 8,0 R1.*

Solution témoin (e). Déposez 40 mg d'*érythromycine A SCR* dans un flacon en verre de façon régulière, de sorte à obtenir une couche dont l'épaisseur ne dépasse pas environ 1 mm. Chauffez à 130 °C pendant 4 h. Laissez refroidir et dissolvez dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 3 volumes de *solution tampon pH 8,0 R1* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (8 µm) présentant un diamètre de pores de 100 nm,
– *température* : 70 °C pour la colonne et pour au moins un tiers de la tubulure précédant la colonne, à l'aide d'un bain-marie.

Phase mobile : à 50 mL d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 35 g/L ajustée à pH 9,0 ± 0,05 à l'aide d'*acide phosphorique dilué R,* ajoutez 400 mL d'*eau R,* 165 mL de *2-méthyl-2-propanol R* et 30 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R.*

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 100 µL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (c), (d) et (e).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de l'érythromycine A.

Rétention relative par rapport à l'érythromycine A (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,45 ; érythromycine C = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté D = environ 1,4 ; impureté F = environ 1,5 ; érythromycine B = environ 1,8 ; impureté E = environ 4,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 0,8 entre les pics dus à l'impureté B et à l'érythromycine C et au minimum 5,5 entre les pics dus à l'impureté B et à l'érythromycine A. Si nécessaire, ajustez la concentration en 2-méthyl-2-propanol dans la phase mobile ou réduisez le débit à 1,5 mL/min ou 1,0 mL/min.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes (identifiées à l'aide du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e)) par le facteur de correction correspondant : impureté E = 0,09 ; impureté F = 0,15,
– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (3 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (6 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,02 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,06 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus à l'érythromycine B et à l'érythromycine C.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de stéarate d'érythromycine.

Utilisez une solution d'*imidazole R* à 100 g/L dans du *méthanol anhydre R* comme solvant de titrage.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de stéarate d'érythromycine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

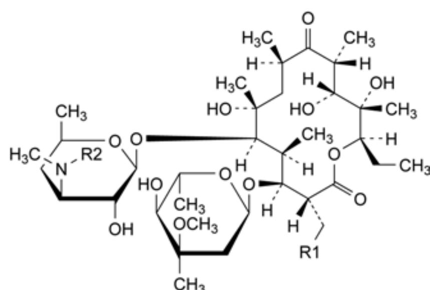
Injection : solution à examiner et solutions témoins (a) et (b).

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,2 pour cent pour une série de 6 injections.

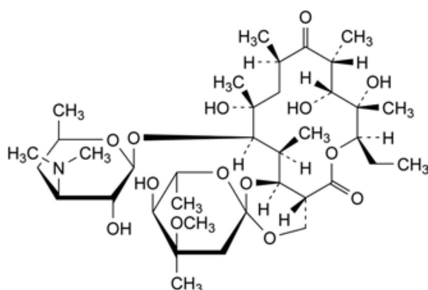
Calculez la teneur pour cent en érythromycine A en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). Calculez la teneur pour cent en érythromycine B et en érythromycine C en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

IMPURETÉS

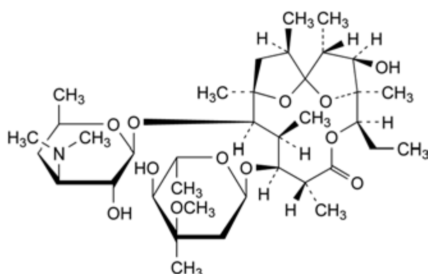


A. R1 = OH, R2 = CH_3 : érythromycine F,

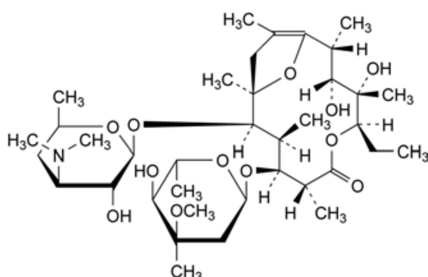
B. R1 = R2 = H : *N*-déméthylérythromycine A,



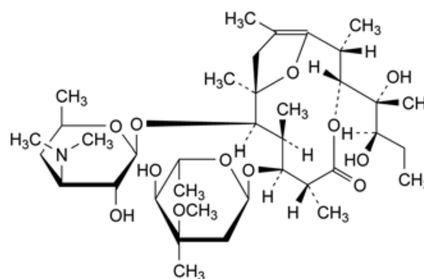
C. érythromycine E,



D. anhydroérythromycine A,



E. éther énolique d'érythromycine A,



F. éther énolique de pseudoérythromycine A.

Monographies D-E

01/2008:1316

ÉRYTHROPOÏÉTINE (SOLUTION CONCENTRÉE D')

Erythropoietini solutio concentrata

APPRLICDSR VLERYLLEAK EAENITTGCA
EHCSLNENIT VPDTKVNFYA WKRMEVGQQA
VEVWQGLALL SEAVLRGQAL LVNSSQPWEP
LQLHVDKAVS GLRSLTTLLR ALGAQKEAIS
PPDAASAAPL RTITADTFRK LFRVYSNFLR
GKLKLYTGEA CRTGD

M_r approx. 30 600

DÉFINITION

La solution concentrée d'érythropoïétine est une solution contenant, à une concentration de 0,5-10 mg/mL, un ensemble de glycoprotéines étroitement apparentées qui sont indiscernables de l'érythropoïétine humaine naturelle (érythropoïétine urinaire) quant à leur séquence en acides aminés (165 acides aminés) et leur profil moyen de glycosylation. Elle peut également contenir des sels tampons et d'autres excipients. Son activité, déterminée dans les conditions décrites sous Titrage et dans l'essai des protéines, n'est pas inférieure à 100 000 UI/mg de substance active.

PRODUCTION

L'érythropoïétine est produite *in vitro*, dans des cellules de rongeurs, par la méthode dite de l'ADN recombinant.

Sauf dérogation accordée par l'Autorité compétente, les essais suivants sont effectués sur chaque lot du produit final, avant sa libération.

Protéines issues de la cellule hôte : la limite est fixée par l'Autorité compétente.

ADN issu de la cellule hôte ou du vecteur : la limite est fixée par l'Autorité compétente.

CARACTÈRES

Aspect : solution incolore, limpide ou légèrement trouble.

IDENTIFICATION

A. Examinée comme décrit dans le titrage, la solution concentrée d'érythropoïétine produit la réponse appropriée.

B. Electrophorèse capillaire de zone (*2.2.47*).

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 1 mg/mL. Dessalez 0,25 mL de cette solution par passage dans un microconcentrateur muni d'une membrane ayant un seuil de coupure d'au maximum 10 000 Da. Ajoutez 0,2 mL d'*eau R* à l'échantillon, puis dessalez à nouveau. Répétez une fois cette opération. Diluez l'échantillon avec de l'*eau R*, puis déterminez sa teneur en protéines comme décrit dans l'essai des protéines et ajustez-la à environ 1 mg/mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'une ampoule d'*érythropoïétine PBR* dans 0,25 mL d'*eau R*. Procédez au dessalage comme décrit pour la solution à examiner.

Capillaire :

– *matériau* : silice fondue non recouverte,
– *dimensions* : longueur utile = environ 100 cm, Ø = 50 µm,

Température : 35 °C.

Tampon ECZ concentré (chlorure de sodium 0,1 M, tricine 0,1 M, acétate de sodium 0,1 M). Dissolvez 0,584 g de *chlorure de sodium R*, 1,792 g de *tricine R* et 0,820 g d'*acétate de sodium anhydre R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution de putrescine 1 M. Dissolvez 0,882 g de *putrescine R* dans 10 mL d'*eau R*. Divisez en fractions de 0,5 mL.

Tampon ECZ (tricine 0,01 M, chlorure de sodium 0,01 M, acétate de sodium 0,01 M, urée 7 M et putrescine 2,5 mM). Dissolvez 21,0 g d'*urée R* dans 25 mL d'*eau R* en chauffant dans un bain-marie à 30 °C. Ajoutez 5,0 mL de tampon ECZ concentré et 125 µL de solution de putrescine 1 M, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Tout en maintenant à 30 °C, ajustez à pH 5,55 à l'aide d'*acide acétique dilué R*. Filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm).

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Programmez l'auto-échantillonneur pour conserver les échantillons à 4 °C au cours de l'analyse.

Préconditionnement du capillaire : rincez le capillaire pendant 60 min avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* filtré sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm), puis pendant 60 min avec le tampon ECZ. Placez sous tension (20 kV) pendant 12 h.

Rinçage avant chaque analyse : rincez le capillaire pendant 10 min avec de l'*eau R*, puis pendant 5 min avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* filtré sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm) et pendant 10 min avec le tampon ECZ.

Injection : sous pression ou sous vide.

Migration : appliquez un champ électrique de 143 V/cm (soit 15,4 kV pour les capillaires d'une longueur totale de 107 cm) pendant 80 min, en utilisant le tampon ECZ comme solution électrolytique dans les 2 réservoirs de tampon.

Conformité du système : l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin présente des pics nettement séparés, correspondant à ceux de l'électrophorégramme de l'érythropoïétine fourni avec l'*érythropoïétine PBR* et le pic le plus haut est au moins 50 fois supérieur au bruit de fond. Si nécessaire, ajustez la durée d'injection pour obtenir des pics de hauteur suffisante. Identifiez les pics dus aux isoformes 1 à 8. L'isoforme 1 peut ne pas être visible. Un pic dû à l'isoforme 8 est détecté et la résolution entre les pics dus aux isoformes 5 et 6 n'est pas inférieure à 1. Répétez la séparation au moins 3 fois. Les électrophorégrammes obtenus présentent une ligne de base stable, à dérive faible, et une distribution des pics qualitativement et quantitativement semblable à la distribution des pics sur l'électrophorégramme de l'érythropoïétine fourni avec l'*érythropoïétine PBR*. L'écart type relatif du temps de migration de l'isoforme 2 est inférieur à 2 pour cent.

Limites : identifiez les pics dus aux isoformes 1 à 8 dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner, par comparaison avec l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin. A partir de la surface du pic correspondant, calculez la teneur pour cent de chacun des isoformes. Les valeurs obtenues se situent dans les limites suivantes :

Isoforme	Teneur (pour cent)
1	0 - 15
2	0 - 15
3	1 - 20
4	10 - 35
5	15 - 40
6	10 - 35
7	5 - 25
8	0 - 15

C. Electrophorèse sur gel de polyacrylamide et immunotransfert.

(a) Electrophorèse sur gel de polyacrylamide (*2.2.31*).

Dimensions du gel : 0,75 mm d'épaisseur, environ 16 cm de côté.

Gel de séparation : 12 pour cent d'acrylamide.

Tampon pour échantillons : *tampon concentré pour échantillons SDS-PAGE R*.

Solution à examiner (a). Diluez la préparation à examiner avec de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL. A 1 volume de cette solution, ajoutez 1 volume de tampon pour échantillons.

Solution à examiner (b). Diluez la préparation à examiner avec de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 0,1 mg/mL. A 1 volume de cette solution, ajoutez 1 volume de tampon pour échantillons.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'une ampoule d'*érythropoïétine PBR* dans 0,25 mL d'*eau R*. A 1 volume de cette solution, ajoutez 1 volume de tampon pour échantillons.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'une ampoule d'*érythropoïétine PBR* dans de l'*eau R* et diluez avec le même solvant de façon à obtenir une concentration de 0,1 mg/mL. A 1 volume de cette solution, ajoutez 1 volume de tampon pour échantillons.

Solution témoin (c). Solution de marqueurs de masse moléculaire appropriée à l'étalonnage des gels de polyacrylamide au SDS sur l'intervalle de masse moléculaire 10-70 kDa.

Solution témoin (d). Solution de marqueurs précolorés de masse moléculaire appropriée à l'étalonnage des gels de polyacrylamide au SDS sur l'intervalle de masse moléculaire 10-70 kDa et à l'électrotransfert sur une membrane appropriée.

Traitement des échantillons : faites bouillir pendant 2 min.

Application : 20 µL, selon l'ordre suivant : solution témoin (c), solution témoin (a), solution à examiner (a), puits vide, solution témoin (b), solution à examiner (b), solution témoin (d).

Une fois la séparation achevée, sortez le moule de l'appareil et découpez le gel en 2 parties contenant respectivement la solution témoin (c), la solution témoin (a) et la solution à examiner (a) d'une part, la solution témoin (b), la solution à examiner (b) et la solution témoin (d) d'autre part.

Détection : coloration au Coomassie sur la 1re partie du gel.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– les exigences de validation sont satisfaites.

Résultats : l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (a) présente 1 bande unique diffuse semblable, quant à sa position et son intensité, à la bande de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a).

Monographies D-E

(b) Immunotransfert

Transférez la 2e partie du gel sur une membrane permettant l'immobilisation des protéines, en utilisant un appareil d'électrotransfert du commerce suivant les instructions du fabricant. Après l'électrotransfert, placez la membrane à incuber pendant 1-2 h dans une solution tampon isotonique neutre contenant un agent bloquant approprié (par exemple du lait déshydraté à 50 g/L ou du sérum foetal de veau à 10 pour cent *V/V*), puis pendant 1-14 h dans la même solution additionnée d'un anticorps polyclonal ou monoclonal anti-érythropoïétine à une concentration appropriée. Procédez à la détection du complexe anticorps-érythropoïétine au moyen d'un anticorps associé à un marqueur radioactif ou enzymatique (par exemple un 2nd anticorps conjugué à la phosphatase alcaline). Les caractéristiques de l'agent bloquant, les concentrations et temps d'incubation sont à optimiser selon les principes définis dans le chapitre *Méthodes immunochimiques* (*2.7.1*).

*Conformité du systèm*e : dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (d), les étalons de masse moléculaire apparaissent sur la membrane sous la forme de bandes discrètes, avec une distance de migration proportionnelle au logarithme décimal de la masse moléculaire.

Résultats : l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (b) présente une bande large unique semblable, quant à sa position et son intensité, à la bande unique de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b).

D. Cartographie peptidique (*2.2.55*). Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec de la *solution tampon tris-acétate pH 8,5 R* de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL. Equilibrez la solution avec la *solution tampon tris-acétate pH 8,5 R* par un procédé approprié (par exemple, dialyse contre de la *solution tampon tris-acétate pH 8,5 R*, ou filtration sur membrane conduite comme décrit dans l'identification B mais en utilisant de la *solution tampon tris-acétate pH 8,5 R* pour reconstituer l'échantillon dessalé). Transvasez la solution dialysée dans un tube à centrifugation de polypropylène, puis ajoutez, à raison de 5 µL pour 0,25 mL de solution dialysée, une solution récemment préparée de *trypsine pour cartographie peptidique R* à 1 mg/mL dans de l'*eau R*. Fermez le tube et placez-le dans un bain-marie à 37 °C pendant 18 h, puis sortez-le du bain-marie et congelez-le immédiatement pour stopper la réaction.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'une ampoule d'*érythropoïétine PBR* dans 0,25 mL d'*eau R*. Traitez cette solution de la même manière et au même moment que la solution à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice butylsilylé pour chromatographie R* (5-10 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*acide trifluoracétique R* à 0,06 pour cent *V/V*,
– *phase mobile B* : à 100 mL d'*eau R*, ajoutez 0,6 mL d'*acide trifluoracétique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*acétonitrile pour chromatographie R*,

Intervalle (min)	Débit (mL/min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	0,75	100	0
10 - 125	0,75	100 → 39	0 → 61
125 - 135	1,25	39 → 17	61 → 83
135 - 145	1,25	17 → 0	83 → 100
145 - 150	1,25	100	0

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Equilibrage : aux conditions initiales pendant au moins 15 min. Effectuez un passage à blanc selon le gradient d'élution décrit.

Injection : 50 µL.

Conformité du système : les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin sont qualitativement semblables au chromatogramme de l'hydrolysat d'érythropoïétine fourni avec l'*érythropoïétine PBR*.

Résultats : le profil du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

E. Analyse de la séquence *N*-terminale.

Les 15 premiers acides aminés sont les suivants : Ala - Pro - Pro - Arg - Leu - Ile - (pic non retrouvé) - Asp - Ser - Arg - Val - Leu - Glu - Arg - Tyr.

Effectuez la dégradation d'Edman en utilisant un séquenceur en phase solide automatique et en suivant les instructions du fabricant.

Dessalez l'équivalent de 50 µg d'érythropoïétine, en procédant par exemple comme suit. Diluez dans 1 mL d'une solution d'*acide trifluoracétique R* à 0,1 pour cent *V/V* un volume de préparation à examiner équivalent à 50 µg de substance active. Préconditionnez une cartouche préparative C18 en phase inversée, selon les instructions fournies, et équilibrez-la avec une solution d'*acide trifluoracétique R* à 0,1 pour cent *V/V*. Injectez l'échantillon, puis lavez avec de la solution d'*acide trifluoracétique R* à 0,1 pour cent *V/V* contenant successivement 0 pour cent, 10 pour cent puis 50 pour cent *V/V* d'*acétonitrile R*, en suivant les instructions du fabricant. Lyophilisez l'éluat obtenu avec la solution d'*acétonitrile R* à 50 pour cent *V/V*.

Reprenez l'échantillon dessalé dans 50 µL d'une solution d'*acide trifluoracétique R* à 0,1 pour cent *V/V*, puis faites-le passer dans une cartouche de séquençage comme indiqué par le fabricant. Procédez à 15 cycles de séquençage, en utilisant les conditions de réaction de la proline pour les 2e et 3e cycles.

Identifiez par chromatographie liquide en phase inversée les complexes acide aminé-phénylthiohydantoïne (PTH) libérés lors de chaque cycle. La chromatographie peut être réalisée au moyen de la colonne et des réactifs recommandés par le fabricant du séquenceur pour la séparation des complexes acide aminé-PTH.

La méthode de séparation est étalonnée en utilisant :

– le mélange de complexes acide aminé-PTH fourni par le fabricant du séquenceur, avec ajustement des conditions de gradient comme indiqué pour obtenir la séparation optimale de tous les acides aminés,
– un échantillon obtenu, comme indiqué par le fabricant, à partir d'un cycle de séquençage à blanc.

ESSAI

Protéines totales (*2.5.33, Méthode I*) : 80 pour cent à 120 pour cent de la valeur déclarée.

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec une solution de *bicarbonate d'ammonium R* à 4 g/L.

Mesurez l'absorbance de la solution entre 250 nm et 400 nm. Notez la valeur obtenue au maximum d'absorption (276-280 nm), après application éventuelle d'une correction de diffusion de la lumière (mesuré jusqu'à 400 nm). Calculez la teneur en érythropoïétine en prenant 7,43 comme valeur de l'absorbance spécifique.

Dimères et substances apparentées de masse moléculaire supérieure. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec la phase mobile de façon à obtenir une concentration de 0,2 mg/mL.

Solution témoin. A 0,02 mL de solution à examiner, ajoutez 0,98 mL de phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,6 m, Ø = 7,5 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice hydrophile pour chromatographie R* de qualité appropriée au fractionnement des protéines globulaires de masse moléculaire relative comprise entre 20 000 et 200 000.

Phase mobile : dans 1 litre d'*eau R*, dissolvez 1,15 g de *phosphate disodique anhydre R*, 0,2 g de *phosphate monopotassique R* et 23,4 g de *chlorure de sodium R* (phosphate monopotassique 1,5 mM, phosphate disodique 8,1 mM et chlorure de sodium 0,4 M, pH 7,4) ; ajustez à pH 7,4 si nécessaire.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 100 µL.

Enregistrement : au minimum 1 h.

Conformité du système : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin représente 1,5 pour cent à 2,5 pour cent de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Limite :

– *total des pics élués avant le pic principal* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (2 pour cent).

Acides sialiques : au minimum 10 moles d'acides sialiques (calculées en tant que nombre de moles d'acide *N*-acétylneuraminique) par mole d'érythropoïétine.

Solution à examiner (a). Diluez la préparation à examiner avec la phase mobile utilisée dans l'essai des dimères et substances apparentées de masse moléculaire supérieure, de façon à obtenir une concentration de 0,3 mg/mL.

Solution à examiner (b). A 0,5 mL de solution à examiner (a), ajoutez 0,5 mL de la phase mobile utilisée dans l'essai des dimères et substances apparentées de masse moléculaire supérieure.

Solution de référence (a). Dissolvez de l'*acide N-acétylneuraminique R* dans de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 0,1 mg/mL.

Solution de référence (b). Prélevez 0,8 mL de solution de référence (a) et ajoutez 0,2 mL d'*eau R*.

Solution de référence (c). Prélevez 0,6 mL de solution de référence (a) et ajoutez 0,4 mL d'*eau R*.

Solution de référence (d). Prélevez 0,4 mL de solution de référence (a) et ajoutez 0,6 mL d'*eau R*.

Solution de référence (e). Prélevez 0,2 mL de solution de référence (a) et ajoutez 0,8 mL d'*eau R*.

Solution de référence (f). Utilisez de l'*eau R*.

Effectuez l'essai en triple. Transvasez séparément 100 µL des solutions à examiner et des solutions de référence dans des tubes de verre de 10 mL. Ajoutez dans chaque tube 1,0 mL de *réactif au résorcinol R*. Bouchez les tubes et incubez à 100 °C pendant 30 min. Refroidissez sur de la glace. Ajoutez dans chaque tube 2,0 mL d'un mélange de 12 volumes de *butanol R* et de 48 volumes d'*acétate de butyle R*. Mélangez énergiquement, puis laissez reposer jusqu'à séparation des phases. Vérifiez que la phase supérieure est parfaitement limpide, puis prélevez-la en veillant à ne pas prélever de phase inférieure. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de toutes les solutions à 580 nm. A partir de la courbe d'étalonnage établie à l'aide des solutions de référence, déterminez la teneur en acides sialiques des solutions à examiner (a) et (b), et calculez la moyenne. Déterminez la teneur en acides sialiques, exprimée en nombre de moles d'acides sialiques par mole d'érythropoïétine, en prenant 30 600 comme valeur de la masse moléculaire relative de l'érythropoïétine et 309 comme valeur de la masse moléculaire relative de l'acide *N*-acétylneuraminique.

Conformité du système :

– les valeurs obtenues lors des 3 répétitions se rejoignent à ± 10 pour cent près,
– la valeur obtenue avec la solution de référence (a) est 1,5 à 3,3 fois supérieure à celle obtenue avec la solution à examiner (a).

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 20 UI dans le volume qui contient 100 000 UI d'érythropoïétine.

TITRAGE

L'activité de la préparation est comparée à celle de l'*érythropoïétine PBR* et exprimée en Unités Internationales (UI).

L'activité estimée n'est ni inférieure à 80 pour cent, ni supérieure à 125 pour cent de l'activité déclarée. Les limites de confiance de l'activité estimée (P = 0,95) ne sont ni inférieures à 64 pour cent, ni supérieures à 156 pour cent de l'activité déclarée.

Effectuez le titrage par la méthode A ou la méthode B.

A. Titrage sur souris polycythémiques

L'activité de la préparation est estimée par évaluation, dans des conditions données, de sa capacité à stimuler l'incorporation de ^{59}Fe dans les érythrocytes circulants de souris rendues polycythémiques par exposition à une atmosphère sous pression réduite.

Le titrage peut être réalisé par la méthode suivante, au moyen d'une chambre hypobare.

Induisez une polycythémie chez des souris femelles de même lignée, pesant 16-18 g. Placez les souris dans une chambre hypoxique et réduisez la pression à 0,6 atm. Après 3 jours d'exposition à 0,6 atm, réduisez encore la pression à 0,4-0,5 atm et maintenez les animaux dans ces conditions pendant 11 jours (le vide partiel est interrompu chaque jour pendant au maximum 1 h, aux environs de 11 h, pour permettre le nettoyage des cages et l'alimentation des animaux). Replacez ensuite les souris dans les conditions atmosphériques normales. Répartissez-les au hasard dans des cages, à raison de 6 animaux par cage, et marquez-les.

Solution à examiner (a). Diluez la solution concentrée d'érythropoïétine avec de la *solution saline tamponnée phosphate-albumine pH 7,2 R1* de façon à obtenir une concentration de 0,2 UI/mL.

Solution à examiner (b). Préparez un mélange à volumes égaux de solution à examiner (a) et de *solution saline tamponnée phosphate-albumine pH 7,2 R1*.

Solution à examiner (c). Préparez un mélange à volumes égaux de solution à examiner (b) et de *solution saline tamponnée phosphate-albumine pH 7,2 R1*.

Solution témoin (a). Dissolvez de l'*érythropoïétine PBR* dans de la *solution saline tamponnée phosphate-albumine pH 7,2 R1* de façon à obtenir une concentration de 0,2 UI/mL.

Solution témoin (b). Préparez un mélange à volumes égaux de solution témoin (a) et de *solution saline tamponnée phosphate-albumine pH 7,2 R1*.

Solution témoin (c). Préparez un mélange à volumes égaux de solution témoin (b) et de *solution saline tamponnée phosphate-albumine pH 7,2 R1*.

Solution concentrée de chlorure de [^{59}Fe]ferrique. Utilisez une solution de chlorure de [^{59}Fe]ferrique du commerce (activité spécifique approximative : 100-1000 MBq/mg de Fe).

Solution de chlorure de [^{59}Fe]ferrique. Diluez la solution concentrée de chlorure de [^{59}Fe]ferrique avec de la *solution tampon citrate pH 7,8 R* de façon à obtenir une solution d'activité égale à $3,7 \times 10^4$ Bq/mL.

Il peut être nécessaire d'ajuster la concentration des solutions à examiner et des solutions témoins en fonction de la réponse des animaux utilisés.

Monographies D-E

3 jours après le retour des animaux sous pression atmosphérique, injectez à chacun d'eux, par voie sous-cutanée, 0,2 mL de l'une des solutions. Les 6 animaux de chaque cage doivent recevoir chacun un traitement différent (3 solutions à examiner et 3 solutions témoins), et l'ordre d'injection doit être randomisé séparément pour chaque cage. Il est recommandé d'employer au moins 8 cages. 2 jours après l'injection, administrez à chaque animal, par voie intra-péritonéale, 0,2 mL de solution de chlorure de [^{59}Fe]ferrique. Effectuez les injections suivant le même ordre que pour les solutions d'érythropoïétine en faisant en sorte que l'intervalle de temps séparant l'administration d'érythropoïétine et celle de chlorure ferrique marqué soit le même pour tous les animaux. Attendez encore 48 h, puis anesthésiez les animaux par injection d'un produit approprié, notez leur masse corporelle et recueillez dans des capillaires hématocrites des échantillons de sang (0,65 mL) prélevés dans la bifurcation de l'aorte. Pour chaque échantillon, déterminez le volume du culot cellulaire puis mesurez la radioactivité.

Calculez la réponse de chaque souris (pourcentage de fer-59 dans le sang total circulant) à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_s \times M \times 7,5}{A_t \times V_s}$$

A_s	=	radioactivité contenue dans l'échantillon,
A_t	=	radioactivité totale injectée,
7,5	=	volume sanguin total, en pourcentage de la masse corporelle,
M	=	masse corporelle, en grammes,
V_S	=	volume de l'échantillon.

Calculez l'activité par les méthodes statistiques habituelles, selon le modèle en lignes parallèles. Excluez éventuellement du calcul les animaux pour lesquels le volume du culot cellulaire est inférieur à 54 pour cent ou la masse corporelle supérieure à 24 g.

B. Titrage sur souris normocythémiques

Le titrage repose sur la mesure de la stimulation de la production de réticulocytes chez des souris normocythémiques.

Le titrage peut être réalisé par la méthode suivante.

Solution à examiner (a). Diluez la préparation à examiner avec de la *solution saline tamponnée phosphate-albumine pH 7,2 R1* de façon à obtenir une concentration de 80 UI/mL.

Solution à examiner (b). Préparez un mélange à volumes égaux de solution à examiner (a) et de *solution saline tamponnée phosphate-albumine pH 7,2 R1*.

Solution à examiner (c). Préparez un mélange à volumes égaux de solution à examiner (b) et de *solution saline tamponnée phosphate-albumine pH 7,2 R1*.

Solution témoin (a). Dissolvez de l'*érythropoïétine PBR* dans de la *solution saline tamponnée phosphate-albumine pH 7,2 R1* de façon à obtenir une concentration de 80 UI/mL.

Solution témoin (b). Préparez un mélange à volumes égaux de solution témoin (a) et de *solution saline tamponnée phosphate-albumine pH 7,2 R1*.

Solution témoin (c). Préparez un mélange à volumes égaux de solution témoin (b) et de *solution saline tamponnée phosphate-albumine pH 7,2 R1*.

Il peut être nécessaire d'ajuster la concentration des solutions à examiner et des solutions témoins en fonction de la réponse des animaux utilisés.

Au début du titrage, répartissez dans 6 cages, de façon aléatoire, des souris de lignée et d'âge appropriés (des souris B6D2F1 de 8 semaines conviennent). Il est recommandé d'utiliser au minimum 8 animaux par cage. Injectez à chaque animal, par voie sous-cutanée, 0,5 mL de l'une des solutions (une solution par cage), puis transférez les animaux dans de nouvelles cages en les combinant de telle sorte que chaque cage contienne 6 animaux ayant reçu chacun un traitement différent (3 solutions à examiner et 3 solutions témoins, 6 animaux par cage).

4 jours après l'injection, effectuez un prélèvement sanguin sur chaque animal et dénombrez les réticulocytes par une méthode appropriée.

La méthode suivante peut être utilisée.

Il peut être nécessaire d'ajuster le volume sanguin, la procédure de dilution et le réactif de fluorescence utilisés pour optimiser le développement et la stabilité de la fluorescence.

Solution colorante concentrée. Préparez une solution de thiazole orange approprié à la numération des réticulocytes, de concentration double de celle nécessaire pour l'analyse.

Procédez à une dilution en 2 étapes : diluez le sang total au 1/500 avec le tampon utilisé pour préparer la solution colorante concentrée, puis diluez la solution obtenue au 1/2 avec la solution colorante concentrée. Après coloration pendant 3-10 min, effectuez le dénombrement des réticulocytes par microfluorimétrie au moyen d'un cytomètre en flux. Le pourcentage de réticulocytes est déterminé sur l'histogramme biparamétrique : nombre de cellules/fluorescence rouge (620 nm).

Calculez l'activité par les méthodes statistiques habituelles, selon le modèle en lignes parallèles.

CONSERVATION

En récipient étanche, à une température inférieure à – 20 °C. La congélation-décongélation répétée est à éviter.

ÉTIQUETAGE

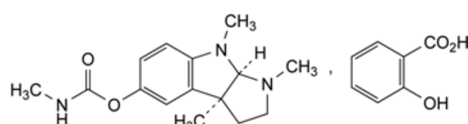
L'étiquette indique :

– la teneur en érythropoïétine, en milligrammes par millilitre,
– l'activité, en Unités Internationales par millilitre,
– le cas échéant, le nom et la concentration des excipients présents.

01/2008:0286
corrigé 6.0

ÉSÉRINE (SALICYLATE D')

Eserini salicylas
Physostigmini salicylas



$C_{22}H_{27}N_3O_5$ M_r 413,5

[57-64-7]

DÉFINITION

Le salicylate d'ésérine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de salicylate de (3a*S*,8a*R*)-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro-1,3a,8-triméthylpyrrolo[2,3-*b*]indol-5-yl-méthylcarbamate, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Cristaux incolores ou sensiblement incolores, assez solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool. Exposés à l'air et à la lumière, les cristaux se colorent peu à peu en rouge. Ils se colorent plus rapidement lorsqu'ils sont aussi exposés à l'humidité. Les solutions aqueuses sont instables.

Le salicylate d'ésérine fond en se décomposant vers 182 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez le salicylate d'ésérine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *salicylate d'ésérine SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans une capsule de porcelaine, chauffez 10 mg environ de salicylate d'ésérine additionnés de quelques gouttes d'*ammoniaque diluée R1*. Il se développe une coloration orangée. Evaporez la solution à siccité. Le résidu se dissout dans l'*alcool R* en donnant une solution bleue. Ajoutez 0,1 mL d'*acide acétique glacial R*. La coloration vire au violet. Diluez dans de l'*eau R*. Il apparaît une intense fluorescence rouge.

D. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des salicylates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez sans chauffer 0,900 g de salicylate d'ésérine dans 95 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Préparez immédiatement avant l'emploi.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 5,1 à 5,9.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Déterminé avec la solution S et calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de – 90 à – 94.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,2 g de salicylate d'ésérine dans de l'*alcool R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 2,5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*alcool R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *salicylate d'ésérine SCR* dans de l'*alcool R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 2 mL de solution témoin (a) et complétez à 20 mL avec de l'*alcool R*.

Déposez sur la plaque 20 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, de 23 volumes de *2-propanol R* et de 100 volumes de *cyclohexane R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air froid et procédez à un deuxième développement dans la même direction. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution d'iodobismuthate de potassium R* récemment préparée, puis de la *solution diluée de peroxyde d'hydrogène R*. Examinez les chromatogrammes dans les 2 min qui suivent. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Eséridine. A 5 mL de solution S, ajoutez quelques cristaux d'*iodate de potassium R*, 0,05 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 2 mL de *chloroforme R*, puis agitez. Dans la couche chloroformique, il ne se développe pas de coloration violette pendant 1 min.

Sulfates (*2.4.13*). 15 mL de solution S satisfont à l'essai limite des sulfates (0,1 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de salicylate d'ésérine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur le résidu de l'essai de perte à la dessiccation, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de salicylate d'ésérine dans 50 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide acétique anhydre R* et de *chloroforme R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 41,35 mg de $C_{22}H_{27}N_3O_5$.

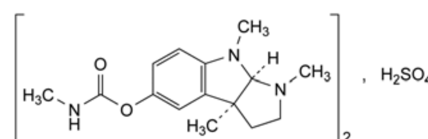
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:0684
corrigé 6.0

ÉSÉRINE (SULFATE D')

Eserini sulfas
Physostigmini sulfas



$C_{30}H_{44}N_6O_8S$ — M_r 649
[64-47-1]

DÉFINITION

Le sulfate d'ésérine contient au minimum 97,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de sulfate de di[(3a*S*,8a*R*)-1,2,3,3a,8,8a-hexahydro-1,3a,8-triméthylpyrrolo[2,3-*b*]indol-5-ylméthylcarbamate], calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique, très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool. Exposée à l'air et à la lumière, la substance se colore peu à peu en rouge. Elle se colore plus rapidement lorsqu'elle est aussi exposée à l'humidité. Les solutions aqueuses sont instables.

Le sulfate d'ésérine fond en se décomposant vers 145 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez le sulfate d'ésérine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *sulfate d'ésérine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles à base de *bromure de potassium R*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans une capsule de porcelaine, chauffez 10 mg environ de sulfate d'ésérine additionnés de 0,5 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Il se développe une coloration orangée. Evaporez la solution à siccité. Le résidu se dissout dans l'*alcool R* en donnant une solution bleue. Ajoutez 0,1 mL d'*acide acétique glacial R*. La coloration vire au violet. Diluez avec de l'*eau R*. Il apparaît une intense fluorescence rouge.

D. Le sulfate d'ésérine donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

Monographies D-E

ESSAI

Solution S. Dissolvez sans chauffer 0,500 g de sulfate d'ésérine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Préparez immédiatement avant l'emploi.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 3,5 à 5,5.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Déterminé avec la solution S et calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de – 116 à – 120.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,15 g de sulfate d'ésérine dans de l'*alcool R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*alcool R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 30 mg de *sulfate d'ésérine SCR* dans de l'*alcool R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 100 mL avec de l'*alcool R*.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, de 23 volumes de *2-propanol R* et de 100 volumes de *cyclohexane R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air froid et procédez à un deuxième développement dans la même direction. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution d'iodobismuthate de potassium R* récemment préparée, puis de la *solution diluée de peroxyde d'hydrogène R*. Examinez les chromatogrammes dans les 2 min qui suivent. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Eséridine. A 5 mL de solution S, ajoutez quelques cristaux d'*iodate de potassium R*, 0,05 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 2 mL de *chloroforme R*, puis agitez. Après 1 min, la couche chloroformique n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée simultanément et de la même façon avec 5 mL d'*eau R* au lieu de la solution S.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de sulfate d'ésérine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur le résidu obtenu dans l'essai de perte à la dessiccation, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,5000 g de sulfate d'ésérine dans un mélange de 20 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 40 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Titrez jusqu'au premier point d'inflexion.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 64,88 mg de $C_{30}H_{44}N_6O_8S$.

CONSERVATION

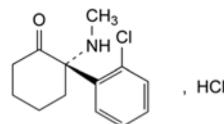
En récipient de verre, étanche et bien rempli, à l'abri de la lumière.

Monographies D-E

01/2008:1742
corrigé 6.0

ESKÉTAMINE (CHLORHYDRATE D')

Esketamini hydrochloridum



$C_{13}H_{17}Cl_2NO$ M_r 274,2
[33795-24-3]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (2*S*)-2-(2-chlorophényl)-2-(méthylamino)cyclohexanone.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 85,0 à + 95,0.
   Prélevez 12,5 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 40,0 mL avec de l'*eau R*.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *spectre de référence du chlorhydrate d'eskétamine de la Ph. Eur.*

C. Le chlorhydrate d'eskétamine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 8,0 g de chlorhydrate d'eskétamine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 4,5.

Prélevez 12,5 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Impureté D. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate d'eskétamine dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*impureté D d'eskétamine SCR* dans de l'*eau R*, ajoutez 20 mL de solution à examiner et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 2,5 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Précolonne :
- *dimensions* : *l* = 0,01 m, Ø = 3,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice AGP pour séparation des composés chiraux R* (5 µm),
- *température* : 30 °C.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice AGP pour séparation des composés chiraux R* (5 µm),
- *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 16 volumes de *méthanol R* et 84 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L préalablement ajustée à pH 7,0 à l'aide d'*hydroxyde de potassium R*.

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 20 min.

Rétention relative par rapport à l'eskétamine (temps de rétention = environ 10 min) : impureté D = environ 1,3.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'eskétamine et à l'impureté D dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limite :

– *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate d'eskétamine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*impureté A de kétamine SCR* dans la phase mobile, à l'aide d'ultrasons si nécessaire, et complétez à 10 mL avec la phase mobile. Prélevez 1 mL de solution, ajoutez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec la phase mobile. Préparez extemporanément.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile : dissolvez 0,95 g d'*hexanesulfonate de sodium R* dans 1000 mL d'un mélange de 25 volumes d'*acétonitrile R* et de 75 volumes d'*eau R,* et ajoutez 4 mL d'*acide acétique R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 10 fois le temps de rétention de l'eskétamine.

Rétention relative par rapport à l'eskétamine : impureté A = environ 1,6 ; impureté B = environ 3,3 ; impureté C = environ 4,6.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *temps de rétention* : eskétamine = 3,0 min à 4,5 min,
– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et à l'eskétamine.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 12,5 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'eskétamine.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate d'eskétamine dans 50 mL de *méthanol R* et ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M.* Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

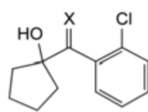
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 27,42 mg de $C_{13}H_{17}Cl_2NO$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

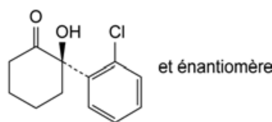
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

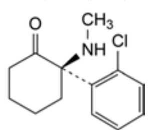


A. X = N-CH_3 : 1-[(2-chlorophényl)(méthylimino)méthyl]cyclopentanol,

C. X = O : (2-chlorophényl)(1-hydroxycyclopentyl)méthanone,



B. (2*RS*)-2-(2-chlorophényl)-2-hydroxycyclohexanone,

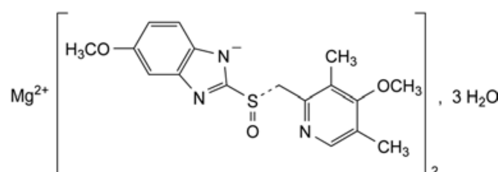


D. (2*R*)-2-(2-chlorophényl)-2-(méthylamino)cyclohexanone ((*R*)-kétamine).

01/2009:2372
corrigé 6.7

ÉSOMÉPRAZOLE MAGNÉSIQUE TRIHYDRATÉ

Esomeprazolum magnesicum trihydricum



$C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2,3H_2O$ M_r 767,2
[217087-09-7]

DÉFINITION

Bis[5-méthoxy-2-[(*S*)-[(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazol-1-ure] de magnésium trihydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou faiblement colorée, légèrement hygroscopique.

Monographies D-E

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'heptane.

IDENTIFICATION

Effectuez, au choix, les identifications A, B, C ou A, B, E ou B, C, D ou B, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 137 à – 155.

Dissolvez 0,250 g d'ésoméprazole magnésique trihydraté dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *ésoméprazole magnésique trihydraté SCR*.

C. Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23*), comme décrit dans l'essai du magnésium.

La solution à examiner présente le maximum d'absorption à 285,2 nm.

D. Pureté énantiomérique (voir Essai).

E. Calcinez environ 0,5 g d'ésoméprazole magnésique trihydraté selon la procédure décrite dans l'essai des cendres sulfuriques (*2.4.14*). Dissolvez le résidu dans 10 mL d'*eau R*. 2 mL de cette solution donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

ESSAI

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,20 à 440 nm.

Dissolvez 0,500 g d'ésoméprazole magnésique trihydraté dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Filtrez la solution sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation. *Utilisez des solutions récemment préparées.*

Solution à examiner. Dissolvez 3,5 mg d'ésoméprazole magnésique trihydraté dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 1 mg d'*oméprazole SCR* et 1 mg d'*impureté D d'oméprazole SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 3 mg d'*oméprazole pour identification des pics SCR* (contenant l'impureté E) dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 27 volumes d'*acétonitrile R* et 73 volumes d'une solution de *phosphate disodique R* à 1,4 g/L préalablement ajustée à pH 7,6 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 40 µL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de l'ésoméprazole.

Identification des impuretés :

– utilisez le chromatogramme fourni avec l'*oméprazole pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté E,

– utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté D.

Rétention relative par rapport à l'ésoméprazole (temps de rétention = environ 9 min) : impureté E = environ 0,6 ; impureté D = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté D et à l'oméprazole. Si nécessaire, ajustez le pH de la phase aqueuse de la phase mobile ou la proportion d'acétonitrile dans la phase mobile ; une augmentation du pH améliorera la résolution.

Limites :

– *impureté D* : au maximum 0,2 pour cent,

– *impureté E* : au maximum 0,1 pour cent,

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent,

– *total* : au maximum 0,5 pour cent,

– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon pH 6,0. Mélangez 70 mL d'une solution de *phosphate monosodique R* à 156,0 g/L avec 20 mL d'une solution de *phosphate disodique R* à 179,1 g/L. Complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 250 mL de cette solution et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution tampon pH 11,0. Mélangez 11 mL d'une solution de *phosphate trisodique dodécahydraté R* à 95,0 g/L avec 22 mL d'une solution de *phosphate disodique R* à 179,1 g/L. Complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg d'ésoméprazole magnésique trihydraté dans 5 mL de *méthanol R* et complétez à 25 mL avec la solution tampon pH 11,0. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la solution tampon pH 11,0.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'*oméprazole SCR* dans la solution tampon pH 11,0 et complétez à 10,0 mL avec la même solution tampon. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la solution tampon pH 11,0.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la solution tampon pH 11,0.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,1 m, Ø = 4,0 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice AGP pour séparation des composés chiraux R* (5 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R,* solution tampon pH 6,0 (65:435 *V/V*).

Débit : 0,6 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 302 nm.

Injection : 20 µL.

Ordre d'élution : impureté F, ésoméprazole.

Temps de rétention : ésoméprazole = environ 4 min.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté F et à l'ésoméprazole dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic dû à l'impureté F dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Calculez la teneur pour cent en impureté F à l'aide de l'expression suivante :

$$100\left(\frac{r_i}{r_s}\right)$$

r_i = surface du pic dû à l'impureté F dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

r_s = somme de la surface du pic dû à l'ésoméprazole et de la surface du pic dû à l'impureté F dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Limite :

– *impureté F* : au maximum 0,2 pour cent.

Magnésium : 3,30 pour cent à 3,55 pour cent (substance anhydre).

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g d'ésoméprazole magnésique trihydraté dans 20 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 103 g/L ajoutée lentement et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*. A 10,0 mL de la solution obtenue, ajoutez 4 mL de *solution de chlorure de lanthane R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 1000 ppm de magnésium (Mg) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'un mélange d'1 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 103 g/L dans 1000,0 mL d'*eau R*.

Longueur d'onde : 285,2 nm.

Eau (*2.5.12*) : 6,0 pour cent à 8,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g d'ésoméprazole magnésique trihydraté.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon pH 11,0. Mélangez 11 mL d'une solution de *phosphate trisodique dodécahydraté R* à 95,0 g/L avec 22 mL d'une solution de *phosphate disodique R* à 179,1 g/L. Complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg d'ésoméprazole magnésique trihydraté dans environ 10 mL de *méthanol R*. Ajoutez 10 mL de solution tampon pH 11,0 et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 10,0 mg d'*oméprazole SCR* dans environ 10 mL de *méthanol R*. Ajoutez 10 mL de solution tampon pH 11,0 et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 35 volumes d'*acétonitrile R* avec 65 volumes d'une solution de *phosphate disodique R* à 1,4 g/L préalablement ajustée à pH 7,6 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'ésoméprazole.

Temps de rétention : ésoméprazole = environ 4 min.

Calculez la teneur pour cent en $C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2$ à partir de la teneur déclarée de l'*oméprazole SCR*.

1 g d'oméprazole correspond à 1,032 g d'ésoméprazole magnésique.

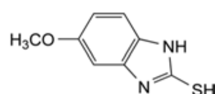
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

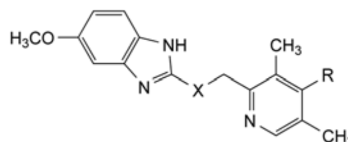
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *D, E, F.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C.*



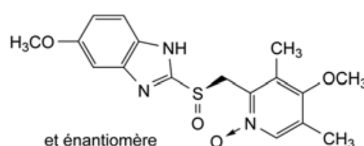
A. 5-méthoxy-1*H*-benzimidazole-2-thiol,



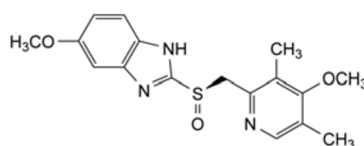
B. R = H, X = SO : 2-[(*RS*)-[(3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]-5-méthoxy-1*H*-benzimidazole,

C. R = OCH_3, X = S : 5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfanyl]-1*H*-benzimidazole (ufiprazole),

D. R = OCH_3, X = SO_2 : 5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfonyl]-1*H*-benzimidazole (sulfone d'oméprazole),



E. 1-oxyde de 4-méthoxy-2-[[(*RS*)-(5-méthoxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfinyl]méthyl]-3,5-diméthylpyridine,

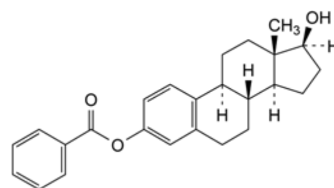


F. 5-méthoxy-2-[(*R*)-[(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazole((*R*)-oméprazole).

04/2008:0139

ESTRADIOL (BENZOATE D')

Estradioli benzoas



$C_{25}H_{28}O_3$ M_r 376,5
[50-50-0]

DÉFINITION

Benzoate de 17β-hydroxyestra-1,3,5(10)-trién-3-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'acétone, peu soluble dans le méthanol.

Le benzoate d'estradiol présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *benzoate d'estradiol SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*acétone R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 55,0 à + 59,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de benzoate d'estradiol dans de l'*acétone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de benzoate d'estradiol dans de l'*acétonitrile R1* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *benzoate d'estradiol pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, E et G) dans de l'*acétonitrile R1* et complétez à 2,5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R1.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *eau R, acétonitrile R1* (40:60 *V/V*),
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	100	0
20 - 21	100 → 10	0 → 90
21 - 31	10	90

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *benzoate d'estradiol pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, E et G.

Rétention relative par rapport au benzoate d'estradiol (temps de rétention = environ 19 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté E = environ 1,1 ; impureté B = environ 1,2 ; impureté G = environ 1,3 ; impureté C = environ 1,5.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au benzoate d'estradiol.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 3,3 ; impureté C = 0,7 ;
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *impuretés B, E, G* : pour chaque impureté, au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent) ;
– *impureté A* : au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de benzoate d'estradiol.

DOSAGE

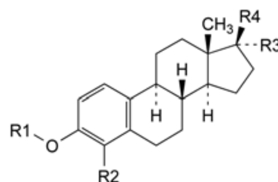
Dissolvez 25,0 mg de benzoate d'estradiol dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R.* Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 231 nm.

Calculez la teneur en $C_{25}H_{28}O_3$ en prenant 500 comme valeur de l'absorbance spécifique.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, E, G.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: D, F, H.*



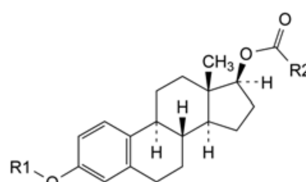
A. R1 = R2 = R3 = H, R4 = OH : estradiol,

B. R1 = CO-C_6H_5, R2 = CH_3, R3 = H, R4 = OH : benzoate de 17β-hydroxy-4-méthylestra-1,3,5(10)-trién-3-yle,

C. R1 = CO-C_6H_5, R2 = R3 = H, R4 = O-CO-C_6H_5 : dibenzoate d'estra-1,3,5(10)-triène-3,17β-diyle,

E. R1 = CO-C_6H_5, R2 = R4 = H, R3 = OH : benzoate de 17α-hydroxyestra-1,3,5(10)-trién-3-yle,

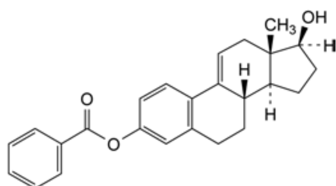
G. R1 = CO-C_6H_5, R2 = H, R3 + R4 = O : benzoate de 17-oxoestra-1,3,5(10)-trién-3-yle (benzoate d'estrone),



D. R1 = H, R2 = C_6H_5 : benzoate de 3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trién-17β-yle,

H. R1 = CO-C_6H_5, R2 = CH_3 : 17-acétate 3-benzoate d'estra-1,3,5(10)-triène-3,17β-diyle,

Monographies D-E

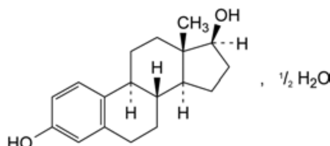


F. benzoate de 17β-hydroxyestra-1,3,5(10),9(11)-tétraén-3-yle.

01/2008:0821

ESTRADIOL HÉMIHYDRATÉ

Estradiolum hemihydricum



$C_{18}H_{24}O_2,{}^1/_2H_2O$ M_r 281,4

DÉFINITION

Estra-1,3,5(10)-triène-3,17β-diol hémihydraté.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 175 °C à 180 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *estradiol hémihydraté SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 50 mg d'estradiol hémihydraté dans du *méthanol R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.
Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg d'*estradiol hémihydraté SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.
Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg d'*éthinylestradiol SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 25 mL avec la solution témoin (a).
Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.
Phase mobile : *éthanol à 96 pour cent R, toluène R* (20:80 *V/V*).
Dépôt : 5 µL.
Développement : sur les 3/4 de la plaque.
Séchage : à l'air jusqu'à évaporation complète des solvants.
Détection : chauffez à 110 °C pendant 10 min. Pulvérisez sur la plaque chaude de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez de nouveau à 110 °C pendant 10 min. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.
Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches qui peuvent toutefois ne pas être totalement séparées.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. A environ 1 mg d'estradiol hémihydraté, ajoutez 0,5 mL de *réactif sulfomolybdique R2* récemment préparé. Il se développe une coloration bleue présentant une intense fluorescence verte en lumière ultraviolette à 365 nm. Ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique R*, puis 9 mL d'*eau R*. Il se développe une coloration rose accompagnée d'une fluorescence jaunâtre.

E. Eau (voir Essai).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 76,0 à + 83,0 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g d'estradiol hémihydraté dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'estradiol hémihydraté dans 10 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec du *méthanol R2*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de *17α-estradiol R* dans 5,0 mL d'*acétonitrile R*. Mélangez 2,0 mL de cette solution avec 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Mélangez à volumes égaux une solution d'estradiol hémihydraté à 1 mg/mL dans du *méthanol R2* et une solution de *2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone R* à 1 mg/mL dans du *méthanol R2*. Laissez reposer pendant 30 min avant injection.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg d'*estradiol pour identification des pics SCR* (estradiol hémihydraté dopé avec les impuretés A, B et C à environ 0,5 pour cent) dans 2 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 5 mL avec du *méthanol R2*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : à 400 mL d'*acétonitrile R*, ajoutez 50 mL de *méthanol R2* et 400 mL d'*eau R* ; laissez reposer pendant 10 min, complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* et mélangez à nouveau.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Equilibrage : environ 60 min.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du pic principal.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*estradiol pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté D.

Rétention relative par rapport à l'estradiol (temps de rétention = environ 13 min) : impureté D = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,1 ; impureté A = environ 1,4 ; impureté C = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'estradiol et à l'impureté B.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté D par 0,4,
– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),

Monographies D-E

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 2,9 pour cent à 3,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g d'estradiol hémihydraté.

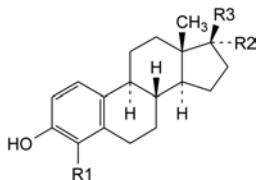
DOSAGE

Dissolvez 20,0 mg d'estradiol hémihydraté dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Laissez refroidir à température ambiante. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution au maximum à 238 nm.

Calculez la teneur en $C_{18}H_{24}O_2$ en prenant 335 comme valeur de l'absorbance spécifique.

IMPURETÉS

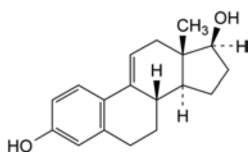
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



A. R1 = H, R2 + R3 = O : 3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trién-17-one (estrone),

B. R1 = R3 = H, R2 = OH : estra-1,3,5(10)-triène-3,17α-diol (17α-estradiol),

C. R1 = CH_3, R2 = H, R3 = OH : 4-méthylestra-1,3,5(10)-triène-3,17β-diol,

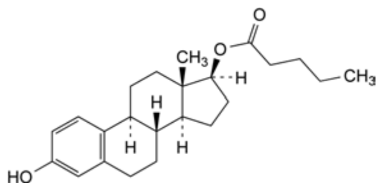


D. estra-1,3,5(10),9(11)-tétraène-3,17β-diol.

01/2008:1614
corrigé 6.0

ESTRADIOL (VALÉRATE D')

Estradioli valeras



$C_{23}H_{32}O_3$ M_r 356,5
[979-32-8]

DÉFINITION

Pentanoate de 3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trién-17β-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool.

F : environ 145 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *valérate d'estradiol SCR*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,500 g de valérate d'estradiol dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 41 à + 47 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants. Mélangez 15 volumes d'*eau R* et 135 volumes d'*acétonitrile R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de valérate d'estradiol dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de *valérate d'estradiol SCR* et 2 mg de *butyrate d'estradiol SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :
– *phase mobile A* : *eau R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	40 → 0	60 → 100
15 - 25	0	100
25 - 30	40	60
30 = 0	40	60

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport au valérate d'estradiol (temps de rétention = environ 12 min) : impureté F = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (a) :
– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté F et au valérate d'estradiol.

Limites :
– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 0,500 g de valérate d'estradiol.

DOSAGE

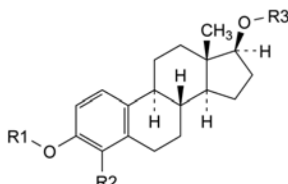
Dissolvez 25,0 mg de valérate d'estradiol dans de l'*alcool R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum à 280 nm.

Calculez la teneur en $C_{23}H_{32}O_3$ en prenant 58,0 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



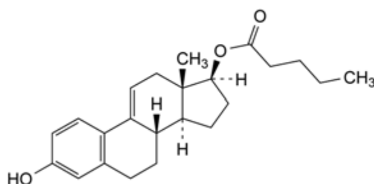
A. R1 = R2 = R3 = H : estradiol,

B. R1 = CO-$[CH_2]_3$-CH_3, R2 = R3 = H : pentanoate de 17β-hydroxyestra-1,3,5(10)-trién-3-yle,

D. R1 = H, R2 = CH_3, R3 = CO-$[CH_2]_3$-CH_3 : pentanoate de 3-hydroxy-4-méthylestra-1,3,5(10)-trién-17β-yle,

E. R1 = R3 = CO-$[CH_2]_3$-CH_3, R2 = H : dipentanoate d'estra-1,3,5(10)-trién-3,17β-diyle,

F. R1 = R2 = H, R3 = CO-$[CH_2]_2$-CH_3 : butanoate de 3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trién-17β-yle (butyrate d'estradiol),

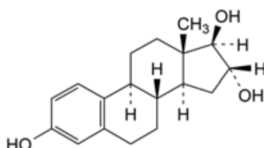


C. pentanoate de 3-hydroxyestra-1,3,5(10),9(11)-tétraén-17β-yle.

01/2008:1203
corrigé 6.0

ESTRIOL

Estriolum



$C_{18}H_{24}O_3$ M_r 288,4
[50-27-1]

DÉFINITION

Estra-1,3,5(10)-triène-3,16α,17β-triol.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 282 °C.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *estriol SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'estriol dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*estriol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*estradiol hémihydraté SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 5 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *éthanol à 96 pour cent R, toluène R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 100 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 60 à + 65 (substance desséchée).

Dissolvez 80 mg d'estriol dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *2-propanol R1, heptane R* (20:80 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg d'estriol dans 5 mL de *2-propanol R1* et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*estriol SCR* et 2,0 mg d'*impureté A d'estriol SCR* dans 5 mL de *2-propanol R1*, puis complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice diol pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *heptane R,*
– *phase mobile B* : *2-propanol R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	95 → 88	5 → 12
10 - 20	88	12
20 - 30	88 → 95	12 → 5
30 - 35	95	5

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Equilibrage : avec le mélange de solvants jusqu'à obtention d'une ligne de base stable.

Injection : 20 µL ; injectez le mélange de solvants comme blanc.

Monographies D-E

Temps de rétention : estriol = environ 19 min ; impureté A = environ 21 min ; si les temps de rétention augmentent, lavez la colonne à l'*acétone R*, puis à l'*heptane R*.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,2 entre les pics dus à l'estriol et à l'impureté A ; si la résolution diminue, lavez la colonne à l'*acétone R*, puis à l'*heptane R*.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 0,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés B, C, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g d'estriol.

DOSAGE

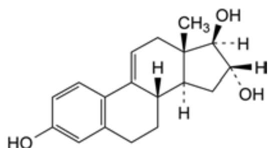
Dissolvez 25,0 mg d'estriol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 281 nm.

Calculez la teneur en $C_{18}H_{24}O_3$ en prenant 72,5 comme valeur de l'absorbance spécifique.

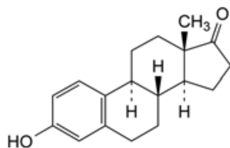
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.

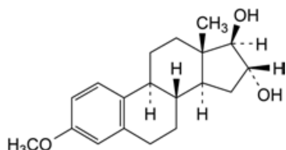
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: H, I.*



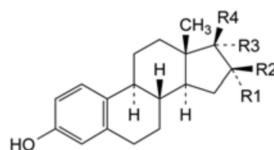
A. estra-1,3,5(10),9(11)-tétraène-3,16α,17β-triol (9,11-didéshydroestriol),



B. 3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trién-17-one (estrone),



C. 3-méthoxyestra-1,3,5(10)-triène-16α,17β-diol (éther 3-méthylique d'estriol),



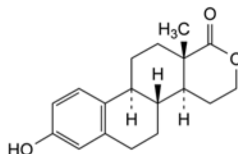
D. R1 = R2 = R3 = H, R4 = OH : estradiol,

E. R1 = R3 = OH, R2 = R4 = H : estra-1,3,5(10)-triène-3,16α, 17α-triol (17-épi-estriol),

F. R1 = R3 = H, R2 = R4 = OH : estra-1,3,5(10)-triène-3,16β, 17β-triol (16-épi-estriol),

G. R1 = R4 = H, R2 = R3 = OH : estra-1,3,5(10)-triène-3,16β, 17α-triol (16,17-épi-estriol),

H. R1 = OH, R2 = H, R3 + R4 = O : 3,16α-dihydroxyestra-1,3, 5(10)-trién-17-one,

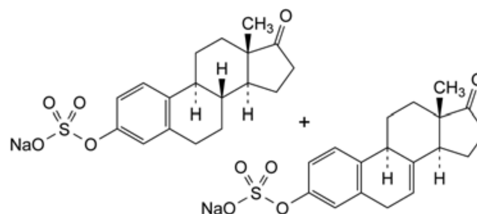


I. 3-hydroxy-17-oxa-*D*-homoestra-1,3,5(10)-trién-17a-one.

01/2008:1512

ESTROGÈNES CONJUGUÉS

Estrogeni coniuncti



$C_{18}H_{21}O_5NaS + C_{18}H_{19}O_5NaS$ M_r 372,4 + 370,4

DÉFINITION

Mélange de diverses formes d'estrogènes conjugués obtenues à partir de l'urine de juments gravides ou par synthèse, dispersées dans un diluant pulvérulent approprié.

Les 2 principaux composés sont le sulfate sodique de 17-oxoestra-1,3,5(10)-trién-3-yle (sulfate sodique d'estrone) et le sulfate sodique de 17-oxoestra-1,3,5(10),7-tétraén-3-yle (sulfate sodique d'équiline). Les composés coexistants sont le sulfate sodique de 17α-estradiol, le sulfate sodique de 17α-dihydroéquiline et le sulfate sodique de 17β-dihydroéquiline.

Teneur (pourcentages exprimés par rapport à la teneur indiquée sur l'étiquette) :

– *sulfate sodique d'estrone* : 52,5 pour cent à 61,5 pour cent,
– *sulfate sodique d'équiline* : 22,5 pour cent à 30,5 pour cent,
– *sulfate sodique de 17α-estradiol* : 2,5 pour cent à 9,5 pour cent,
– *sulfate sodique de 17α-dihydroéquiline* : 13,5 pour cent à 19,5 pour cent,
– *sulfate sodique de 17β-dihydroéquiline* : 0,5 pour cent à 4,0 pour cent,
– *somme des teneurs en sulfate sodique d'estrone et en sulfate sodique d'équiline* : 79,5 pour cent à 88,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, sensiblement blanche ou brunâtre.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : les 2 pics principaux dus à l'estrone et à l'équiline dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) sont semblables quant à leur temps de rétention et leurs dimensions aux 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. Examinez le chromatogramme obtenu dans l'essai du profil chromatographique.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) présente des pics supplémentaires dus au 17α-estradiol, à la 17α-dihydroéquiline et à la 17β-dihydroéquiline dont la rétention relative est respectivement d'environ 0,24, 0,30 et 0,35 par rapport à la 3-*O*-méthylestrone (étalon interne).

ESSAI

Profil chromatographique. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 8 mg de *3-O-méthylestrone R* dans 10,0 mL d'*éthanol anhydre R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Solution tampon acétate pH 5,2. Dissolvez 10 g d'*acétate de sodium R* dans 100 mL d'*eau R* et ajoutez 10 mL d'*acide acétique dilué R*. Complétez à 500 mL avec de l'*eau R* et ajustez à pH 5,2 ± 0,1.

Solution à examiner (a). En tenant compte de la teneur indiquée sur l'étiquette, déposez environ 2 mg d'estrogènes conjugués, exactement pesés, dans un tube à centrifugation de 50 mL contenant 15 mL de solution tampon acétate à pH 5,2 et 1 g de *chlorure de baryum R*. Obturez le tube et agitez pendant 30 min. Si nécessaire, ajustez à pH 5,0 ± 0,5 avec de l'*acide acétique R* ou une solution d'*acétate de sodium R* à 120 g/L. Traitez aux ultrasons pendant 30 s, puis agitez pendant 30 min. Ajoutez une préparation appropriée de sulfatase équivalant à 2500 unités et agitez mécaniquement pendant 10 min dans un bain-marie à 50 ± 1 °C. Agitez le tube par un mouvement rotatif de la main, puis agitez mécaniquement pendant 10 min dans le bain marie. Laissez refroidir. Ajoutez 15,0 mL de *chlorure d'éthylène R* au mélange, obturez immédiatement le tube et agitez pendant 15 min. Centrifugez pendant 10 min ou jusqu'à ce que la phase inférieure soit limpide. Transférez la phase organique dans un tube à bouchon fileté, ajoutez 5 g de *sulfate de sodium anhydre R* et agitez. Laissez reposer la solution jusqu'à ce qu'elle soit limpide. Protégez la solution de la perte à l'évaporation. Transvasez 3,0 mL de solution limpide dans un tube à centrifugation approprié muni d'un bouchon fileté. Ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne. Evaporez le mélange à siccité à l'aide d'un courant d'*azote R* en maintenant la température inférieure à 50 °C. Reprenez le résidu desséché et ajoutez 15 μL de *pyridine anhydre R* et 65 μL de *N,O-bis(triméthylsilyl)trifluoroacétamide R* contenant 1 pour cent de *chlorotriméthylsilane R*. Obturez immédiatement le tube, mélangez soigneusement et laissez reposer pendant 15 min. Ajoutez 0,5 mL de *toluène R* et mélangez mécaniquement.

Solution à examiner (b). Préparez comme décrit pour la solution à examiner (a), n'ajoutez pas la sulfatase et utilisez 6,0 mL de la phase supérieure au lieu de 3,0 mL. Préparez un blanc de la même manière.

Solution témoin (a). Dissolvez séparément 8 mg d'*estrone SCR*, 7 mg d'*équiline SCR* et 5 mg de *17α-dihydroéquiline SCR* dans 10,0 mL d'*éthanol anhydre R*. Prélevez respectivement 2,0 mL, 1,0 mL et 1,0 mL de ces solutions et complétez l'ensemble à 10,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*. Transférez 1,0 mL de cette solution et 1,0 mL de solution d'étalon interne dans un tube à centrifugation muni d'un bouchon à vis. Evaporez le mélange à siccité à l'aide d'un courant d'*azote R*, en maintenant la température inférieure à 50 °C. Au résidu desséché, ajoutez 15 μL de *pyridine anhydre R* et 65 μL de *N,O-bis(triméthysilyl)trifluoroacétamide R* contenant 1 pour cent de *chlorotriméthysilane R*. Obturez immédiatement le tube, mélangez et laissez reposer pendant 15 min. Ajoutez 0,5 mL de *toluène R*.

Solution témoin (b). Préparez comme décrit pour la solution témoin (a). Diluez 10 fois avec de l'*éthanol anhydre R* avant d'ajouter l'étalon interne.

Colonne :
- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : l = 15 m, Ø = 0,25 mm,
- *phase stationnaire* : *poly[(cyanopropyl)(méthyl)]-[(phényl)(méthyl)]siloxane R* (épaisseur du film 0,25 μm).

Gaz vecteur : *hydrogène pour chromatographie R*.

Débit : 2 mL/min.

Rapport de division : 1:20 à 1:30.

Température :
- *colonne* : 220 °C,
- *chambre à injection et détecteur* : 260 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Rétention relative par rapport à la 3-*O*-méthylestrone : 17α-dihydroéquiline = environ 0,30 ; estrone = environ 0,80 ; équiline = environ 0,87.

Conformité du système : solution témoin (a) :
- *résolution* : au minimum 1,2 entre les pics dus à l'estrone et à l'équiline ; si nécessaire, ajustez la température et le débit du gaz vecteur.

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a), mesurez la surface des pics dus à la 17α-dihydroéquiline, à l'estrone et à la 3-*O*-méthylestrone.

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), localisez les pics dont la rétention relative par rapport à la 3-*O*-méthylestrone est de 1 et d'environ 0,24, 0,29, 0,30, 0,35, 0,56, 0,64, 0,90 et 1,3 et mesurez leur surface.

Calculez la teneur pour cent des composés apparaissant sous forme de sels de sulfate sodique à l'aide de l'expression (1) ci-après.

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b), mesurez la surface des pics dus à l'estrone et à la 3-*O*-méthylestrone.

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b), localisez les pics dont la rétention relative par rapport à la 3-*O*-méthylestrone est d'environ 0,30, 0,80 et 0,87 et calculez la somme de leur surface.

Calculez la teneur pour cent en 17α-dihydroéquiline, en estrone et en équiline apparaissant comme stéroïdes libres, en utilisant l'expression (2) ci-après.

$$\frac{S'_A \times S_I \times m_R \times 137,8 \times 1000}{S_R \times S'_I \times m \times LC} \qquad (1)$$

$$\frac{S'_{FS} \times S_I \times m_E \times 100 \times 1000}{S_E \times S'_I \times m \times LC} \qquad (2)$$

S_I = surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante,

S'_I = surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspondante,

S_R = surface du pic dû à la substance de référence (tableau 1512.-1) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante,

S'_A = surface du pic dû à l'analyte dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspondante,

m_R = masse de la substance de référence (tableau 1512.-1) dans la solution témoin correspondante, en milligrammes,

Monographies D-E

m = masse de substance à examiner dans la solution à examiner correspondante, en milligrammes,

S'_{FS} = somme de la surface des pics dus à la 17α-dihydroéquiline, à l'estrone et à l'équiline dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspondante,

S_E = surface du pic dû à l'*estrone SCR* dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante,

m_E = masse de l'*estrone SCR*, dans la solution témoin correspondante, en milligrammes,

LC = teneur indiquée sur l'étiquette, en milligrammes par gramme.

Les teneurs pour cent se situent dans les intervalles suivants :

– *sulfate sodique de 17α-estradiol* : 2,5 pour cent à 9,5 pour cent,
– *sulfate sodique de 17α-dihydroéquiline* : 13,5 pour cent à 19,5 pour cent,
– *sulfate sodique de 17β-dihydroéquiline* : 0,5 pour cent à 4,0 pour cent,
– *sulfate sodique de 17β-estradiol* : au maximum 2,25 pour cent,
– *sulfate sodique de 17α-dihydroéquilénine* : au maximum 3,25 pour cent,
– *sulfate sodique de 17β-dihydroéquilénine* : au maximum 2,75 pour cent,
– *sulfate sodique de 8,9-didéshydroestrone* : au maximum 6,25 pour cent,
– *sulfate sodique d'équilénine* : au maximum 5,5 pour cent,
– *somme des teneurs en estrone, équiline et 17α-dihydroéquiline* : au maximum 1,3 pour cent.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) selon les indications de l'essai du profil chromatographique avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 2,0 pour cent pour le rapport de la surface du pic dû à l'estrone sur celle du pic dû à l'étalon interne, après au moins 6 injections.

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a), mesurez la surface des pics dus à l'estrone ou à l'équiline et à la 3-*O*-méthylestrone. Dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), mesurez la surface des pics dus à l'estrone, à l'équiline et à la 3-*O*-méthylestrone.

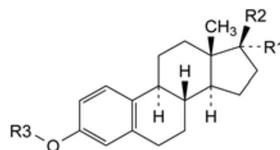
Calculez la teneur pour cent en sulfate sodique d'estrone et en sulfate sodique d'équiline à l'aide de l'expression (1).

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le nom de la substance,
– la teneur de la substance,
– la nature du diluant.

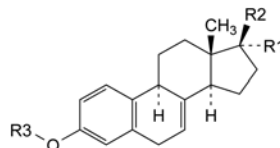
IMPURETÉS ET COMPOSÉS COEXISTANTS



A. R1 = OH, R2 = H, R3 = SO_3Na : sulfate sodique de 17α-hydroxyestra-1,3,5(10)-trién-3-yle (sulfate sodique de 17α-estradiol),

D. R1 = H, R2 = OH, R3 = SO_3Na : sulfate sodique de 17β-hydroxyestra-1,3,5(10)-trién-3-yle (sulfate sodique de 17b-estradiol),

I. R1 + R2 = O, R3 = H : 3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trién-17-one (estrone),



B. R1 = OH, R2 = H, R3 = SO_3Na : sulfate sodique de 17α-hydroxyestra-1,3,5(10),7-tétraén-3-yle (sulfate sodique de 17α-dihydroéquiline),

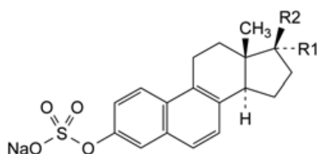
C. R1 = H, R2 = OH, R3 = SO_3Na : sulfate sodique de 17β-hydroxyestra-1,3,5(10),7-tétraén-3-yle (sulfate sodique de 17β-dihydroéquiline),

J. R1 + R2 = O, R3 = H : 3-hydroxyestra-1,3,5(10),7-tétraén-17-one (équiline),

K. R1 = OH, R2 = R3 = H : estra-1,3,5(10),7-tétraène-3,17α-diol (17α-dihydroéquiline),

Tableau 1512.-1

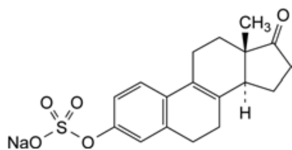
Rétention relative à la 3-*O*-methylestrone	Analyte	Quantifié par rapport à la SCR	Présent sous forme de
0,24	17α-estradiol	*17α-dihydroéquiline SCR*	sulfate de sodium
0,29	17β-estradiol	*estrone SCR*	sulfate de sodium
0,30	17α-dihydroéquiline	*17α-dihydroéquiline SCR*	stéroïde libre, sulfate de sodium (dosage)
0,35	17β-dihydroéquiline	*17α-dihydroéquiline SCR*	sulfate de sodium
0,56	17α-dihydroéquilénine	*estrone SCR*	sulfate de sodium
0,64	17β-dihydroéquilénine	*estrone SCR*	sulfate de sodium
0,80	estrone	*estrone SCR*	stéroïde libre, sulfate de sodium (dosage)
0,87	équiline	*équiline SCR*	stéroïde libre, sulfate de sodium (dosage)
0,90	8,9-didéshydroestrone	*estrone SCR*	sulfate de sodium
1	3-*O*-méthylestrone	(étalon interne)	
1,3	équilénine	*estrone SCR*	sulfate de sodium



E. R1 = OH, R2 = H : sulfate sodique de 17α-hydroxyestra-1,3,5(10),6,8-pentaén-3-yle (sulfate sodique de 17α-dihydroéquilénine),

F. R1 = H, R2 = OH : sulfate sodique de 17β-hydroxyestra-1,3,5(10),6,8-pentaén-3-yle (sulfate sodique de 17β-dihydroéquilénine),

H. R1 + R2 = O : sulfate sodique de 17-oxoestra-1,3,5(10),6,8-pentaén-3-yle (sulfate sodique d'équilénine),

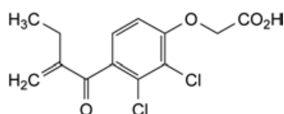


G. sulfate sodique de 17-oxoestra-1,3,5(10),8-tétraén-3-yle (sulfate sodique de 8,9-didéshydroestrone).

07/2009:0457

ÉTACRYNIQUE (ACIDE)

Acidum etacrynicum



$C_{13}H_{12}Cl_2O_4$ M_r 303,1
[58-54-8]

DÉFINITION

Acide [2,3-dichloro-4-(2-méthylènebutanoyl)phénoxy]-acétique.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. L'acide étacrynique se dissout dans l'ammoniaque et dans les solutions diluées d'hydroxydes et de carbonates alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 121 °C à 124 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Mélange de solvants : solution d'*acide chlorhydrique R* à 103 g/L, *méthanol R* (1:99 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg d'acide étacrynique dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 270 nm.

Epaulement : à environ 285 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 110 à 120.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acide étacrynique SCR*.

D. Dissolvez environ 30 mg d'acide étacrynique dans 2 mL d'*alcool exempt d'aldéhyde R*. Dissolvez 70 mg de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* dans 0,1 mL d'*eau R*, ajoutez 7 mL de *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R*, complétez à 10 mL avec de l'*alcool exempt d'aldéhyde R* et laissez reposer. Prélevez 1 mL du surnageant et ajoutez-le à la solution d'acide étacrynique. Chauffez le mélange au bain-marie pendant 3 min. Refroidissez la solution, ajoutez 3 mL d'*eau R* et 0,15 mL d'*acide chlorhydrique R*. Examiné en lumière ultraviolette à 254 nm, le mélange présente une fluorescence bleue intense.

E. Dissolvez environ 25 mg d'acide étacrynique dans 2 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 42 g/L et chauffez au bain-marie pendant 5 min. Refroidissez la solution, ajoutez 0,25 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide sulfurique R* et d'*eau R*, 0,5 mL d'une solution de *sel sodique d'acide chromotropique R* à 100 g/L et, avec précaution, 2 mL d'*acide sulfurique R*. Il apparaît une coloration violet intense.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (40:60 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg d'acide étacrynique dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*acide étacrynique pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B et C) dans 5,0 mL du mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 25 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A :* solution de *triéthylamine R* à 1 pour cent *V/V* ajustée à pH 6,8 avec de l'*acide phosphorique R,*
– *phase mobile B : acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2,5	70	30
2,5 - 3	70 → 65	30 → 35
3 - 6	65	35
6 - 7	65 → 45	35 → 55
7 - 22	45	55

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*acide étacrynique pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport à l'acide étacrynique (temps de rétention = environ 9 min) : impureté A = environ 0,8 ; impureté B = environ 1,3 ; impureté C = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'acide étacrynique.

Monographies D-E

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,6 ; impureté B = 0,6 ; impureté C = 1,3 ;
– *impureté C* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,8 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'acide étacrynique satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression de 0,1-0,5 kPa sur 2,000 g d'acide étacrynique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide étacrynique.

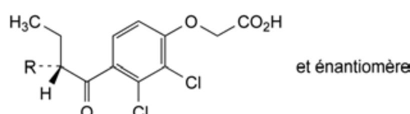
DOSAGE

Dissolvez 0,250 g d'acide étacrynique dans 100 mL de *méthanol R* et ajoutez 5 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 30,31 mg de $C_{13}H_{12}Cl_2O_4$.

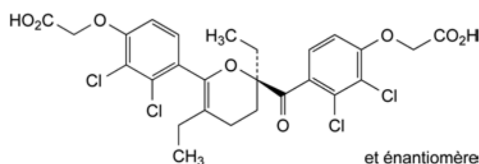
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. R = H : acide (4-butanoyl-2,3-dichlorophénoxy)acétique,

B. R = CH_2Cl : acide [2,3-dichloro-4-[2-(chlorométhyl)-butanoyl]phénoxy]acétique,

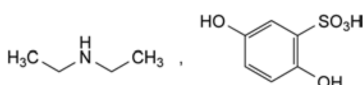


C. acide [4-[2-[4-(carboxyméthoxy)-2,3-dichlorobenzoyl]-2,5-diéthyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-yl]-2,3-dichlorophénoxy]acétique.

07/2008:1204

ÉTAMSYLATE

Etamsylatum



$C_{10}H_{17}NO_5S$ M_r 263,3
[2624-44-4]

DÉFINITION

2,5-Dihydroxybenzènesulfonate de *N*-éthyléthanamine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

L'étamsylate présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 127 °C à 134 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *étamsylate SCR*.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).
Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'étamsylate dans de l'*eau R* et complétez à 200,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Examinez immédiatement.
Région spectrale : 210-350 nm.
Maximums d'absorption : à 221 nm et 301 nm.
Absorbance spécifique au maximum d'absorption à 301 nm : 145 à 151.

D. Dans un tube à essai, introduisez 2 mL de solution S récemment préparée (voir Essai) et 0,5 g d'*hydroxyde de sodium R*. Chauffez le mélange et placez à proximité de l'orifice du tube une bande humide de *papier tournesol rouge R*. La coloration du papier vire au bleu.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g d'étamsylate dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S récemment préparée est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 5,6 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Conservez les solutions à 2-8 °C.*

Solution tampon. Dissolvez 1,2 g de *phosphate monosodique anhydre R* dans 900 mL d'*eau pour chromatographie R*. Ajustez à pH 6,5 avec de la *solution de phosphate disodique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'étamsylate dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'étamsylate et 10 mg d'*hydroquinone R* (impureté A) dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile : *acétonitrile R1*, solution tampon (10:90 *V/V*).

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µl.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'étamsylate.

Rétention relative par rapport à l'étamsylate (temps de rétention = environ 6 min) : impureté A = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :
– *résolution* : au minimum 8,0 entre les pics dus à l'étamsylate et à l'impureté A.

Limites :
– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,5,
– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm, déterminé avec la solution S.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 15 ppm.

1,0 g d'étamsylate satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 1,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à l'étuve à 60 °C sur 1,000 g d'étamsylate.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'étamsylate.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g d'étamsylate dans un mélange de 10 mL d'*eau R* et de 40 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Titrez par le *sulfate de cérium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

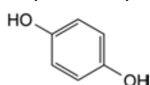
1 mL de *sulfate de cérium 0,1 M* correspond à 13,16 mg de $C_{10}H_{17}NO_5S$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

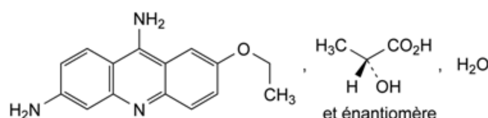


A. benzène-1,4-diol (hydroquinone).

01/2008:1591
corrigé 6.3

ÉTHACRIDINE (LACTATE D') MONOHYDRATÉ

Ethacridini lactas monohydricus



$C_{18}H_{21}N_3O_4,H_2O$ M_r 361,4
[6402-23-9]

DÉFINITION

(2*RS*)-2-Hydroxypropanoate de 7-éthoxyacridine-3,9-diamine monohydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline jaune.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *lactate d'éthacridine monohydraté SCR*.

B. Mélangez 0,1 mL de solution S (voir Essai) avec 100 mL d'*eau R*. La solution est jaune-vert et présente une forte fluorescence verte en lumière ultraviolette à 365 nm. Ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. La fluorescence ne disparaît pas.

C. A 0,5 mL de solution S, ajoutez 1,0 mL d'*eau R*, 0,1 mL d'une solution de *chlorure de cobalt R* à 10 g/L et 0,1 mL d'une solution de *ferrocyanure de potassium R* à 50 g/L. La solution obtenue est verte.

D. A 50 mL de solution S, ajoutez 10 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Filtrez. A 5 mL du filtrat, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique dilué R*. 5 mL de la solution obtenue donnent la réaction des lactates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de lactate d'éthacridine monohydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 7,0 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de lactate d'éthacridine monohydraté dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de la solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de la solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 1,0 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans un mélange de 300 mL d'*acétonitrile R* et de 700 mL de *solution tampon phosphate pH 2,8 R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 268 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'éthacridine.

Temps de rétention : éthacridine = environ 15 min.

Limites :
– *toute impureté* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

1,0 g de lactate d'éthacridine monohydraté satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 5,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 4,5 pour cent à 5,5 pour cent, déterminé à l'étuve sous vide à 105 °C sur 1,000 g de lactate d'éthacridine monohydraté.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lactate d'éthacridine monohydraté.

Monographies D-E

DOSAGE

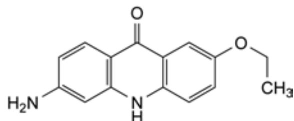
Dissolvez 0,270 g de lactate d'éthacridine monohydraté dans 5,0 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 60,0 mL d'*anhydride acétique R* et titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 34,34 mg de $C_{18}H_{21}N_3O_4$.

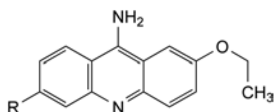
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. 6-amino-2-éthoxyacridin-9(10*H*)-one,



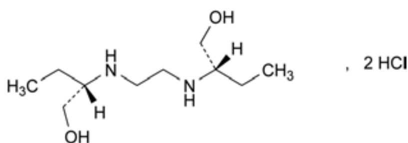
B. R = Cl : 6-chloro-2-éthoxyacridin-9-amine,

C. R = O-CH_2-CH_2-OH : 2-[(9-amino-7-éthoxyacridin-3-yl)oxy]éthanol.

04/2008:0553

ÉTHAMBUTOL (CHLORHYDRATE D')

Ethambutoli hydrochloridum



$C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2$ M_r 277,2
[1070-11-7]

DÉFINITION

Dichlorhydrate de (2*S*,2′*S*)-2,2′-(éthylènediimino)dibutan-1-ol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D, E.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate d'éthambutol SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'impureté A.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

C. Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate d'éthambutol dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,2 mL de *solution de sulfate de cuivre R* et 0,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il se développe une coloration bleue.

D. Le chlorhydrate d'éthambutol donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

E. Substances apparentées (voir Essai).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 3,7 à 4,0.

Dissolvez 0,2 g de chlorhydrate d'éthambutol dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,50 g de chlorhydrate d'éthambutol dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *2-aminobutanol R* (impureté A) dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 50 mg de *chlorhydrate d'éthambutol SCR* et 5 mg de *2-aminobutanol R* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, eau R, méthanol R* (10:15:75 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air ; chauffez à 110 °C pendant 10 min.

Détection : refroidissez puis pulvérisez une *solution de ninhydrine R1*. Chauffez à 110 °C pendant 5 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Limite :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Mettez en suspension 4,0 mg de chlorhydrate d'éthambutol dans 4,0 mL d'*acétonitrile R1* et ajoutez 100 µL de *triéthylamine R*. Traitez le mélange aux ultrasons pendant 5 min. Ajoutez 15 µL d'*isocyanate de (R)-(+)-α-méthylbenzyle R* et chauffez à 70 °C pendant 20 min.

Solution témoin (a). Prélevez 0,50 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R1*.

Solution témoin (b). Prélevez 4,0 mg d'*éthambutol pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté B) et procédez comme décrit pour la solution à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *méthanol R, eau R* (50:50 *V/V*),
– *phase mobile B* : *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	71	29
30 - 35	71 → 0	29 → 100
35 - 37	0	100
37 - 38	0 → 71	100 → 29

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport à l'éthambutol (temps de rétention = environ 14 min) : impureté B = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (b) :
– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'éthambutol et à l'impureté B.

Limites :
– *impureté B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *impuretés non spécifiées ayant une rétention relative de 0,75 à 1,5 par rapport à l'éthambutol* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic dû à l'éthambutol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total (impureté B et impuretés non spécifiées ayant une rétention relative de 0,75 à 1,5 par rapport à l'éthambutol)* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû à l'éthambutol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Impureté D (1,2-dichloroéthane) (*2.4.24*) : au maximum 5 ppm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate d'éthambutol dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 0,500 g de chlorhydrate d'éthambutol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'éthambutol.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate d'éthambutol dans 50 mL d'*eau R*. Ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 27,72 mg de $C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2$.

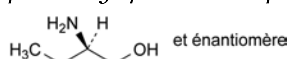
CONSERVATION

En récipient étanche.

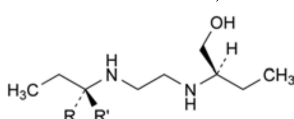
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, D.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C.*



A. 2-aminobutan-1-ol,



B. R = CH_2OH, R′ = H : (2*R*,2′*S*)-2,2′-(éthylènediimino)-dibutan-1-ol (méso-éthambutol),

C. R = H, R′ = CH_2OH : (2*R*,2′*R*)-2,2′-(éthylènediimino)-dibutan-1-ol ((*R*,*R*)-éthambutol),

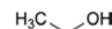


D. 1,2-dichloroéthane (chlorure d'éthylène).

01/2008:1318

ÉTHANOL ANHYDRE

Ethanolum anhydricum



C_2H_6O M_r 46,07
[64-17-5]

DÉFINITION

Teneur : au minimum 99,5 pour cent *V/V* de C_2H_6O (99,2 pour cent *m/m*), à 20 °C, calculé à partir de la densité en utilisant les tables alcoométriques (*5.5*).

CARACTÈRES

Aspect : liquide incolore, limpide, volatil et inflammable, hygroscopique.

Solubilité : miscible à l'eau et au chlorure de méthylène.

L'éthanol anhydre brûle avec une flamme bleue, sans fumée.

Eb : environ 78 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Densité (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence de l'éthanol anhydre de la Ph. Eur.*

C. Dans un tube à essai, mélangez 0,1 mL d'éthanol anhydre et 1 mL d'une solution de *permanganate de potassium R* à 10 g/L, puis ajoutez 0,2 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Couvrez immédiatement d'un papier filtre humecté d'une solution récemment préparée contenant 0,1 g de *nitroprussiate de sodium R* et 0,5 g d'*hydrate de pipérazine R* dans 5 mL d'*eau R*. Après quelques minutes, il se développe sur le papier une coloration bleue intense qui pâlit après 10-15 min.

D. A 0,5 mL d'éthanol anhydre, ajoutez 5 mL d'*eau R*, 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, puis lentement 2 mL d'*iode 0,05 M*. Il se forme un précipité jaune dans les 30 min.

ESSAI

Aspect. L'éthanol anhydre est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*) comparé à l'*eau R*. Diluez 1,0 mL d'éthanol anhydre dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Après 5 min, cette solution reste limpide (*2.2.1*) comparée à l'*eau R*.

Acidité ou alcalinité. A 20 mL d'éthanol anhydre, ajoutez 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, puis 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Ajoutez 1,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est rose (30 ppm, exprimé en acide acétique).

Densité (*2.2.5*) : 0,790 à 0,793.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,40 à 240 nm, 0,30 de 250 nm à 260 nm et 0,10 de 270 nm à 340 nm. La courbe d'absorbance est lisse.

Examinez l'éthanol anhydre de 235 nm à 340 nm sous une épaisseur de 5 cm et en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation.

Impuretés volatiles. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner (a). Ethanol anhydre.

Monographies D-E

Solution à examiner (b). Ajoutez 150 µL de *4-méthylpentan-2-ol R* à 500,0 mL d'éthanol anhydre.

Solution témoin (a). Prélevez 100 µL de *méthanol anhydre R* et complétez à 50,0 mL avec l'éthanol anhydre. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec l'éthanol anhydre.

Solution témoin (b). Prélevez 50 µL de *méthanol anhydre R* et 50 µL d'*acétaldéhyde R* et complétez à 50,0 mL avec l'éthanol anhydre. Prélevez 100 µL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec l'éthanol anhydre.

Solution témoin (c). Prélevez 150 µL d'*acétal R* et complétez à 50,0 mL avec l'éthanol anhydre. Prélevez 100 µL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec l'éthanol anhydre.

Solution témoin (d). Prélevez 100 µL de *benzène R* et complétez à 100,0 mL avec l'éthanol anhydre. Prélevez 100 µL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec l'éthanol anhydre.

Colonne :
- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : l = 30 m, Ø = 0,32 mm,
- *phase stationnaire* : *poly[(cyanopropyl)(phényl)][diméthyl]siloxane R* (épaisseur du film 1,8 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Vitesse linéaire : 35 cm/s.

Rapport de division : 1:20.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 12	40
	12 - 32	40 → 240
	32 - 42	240
Chambre à injection		200
Détecteur		280

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *résolution* : au minimum 1,5 entre le premier pic (acétaldéhyde) et le deuxième pic (méthanol).

Limites :
- *méthanol* dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) : au maximum 0,5 fois de la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (200 ppm *V/V*),
- *acétaldéhyde + acétal* : au maximum 10 ppm *V/V*, exprimé en acétaldéhyde.

  Calculez la somme des teneurs en acétaldéhyde et en acétal en parties par million (*V/V*) à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{10 \times A_E}{A_T - A_E} + \frac{30 \times C_E}{C_T - C_E}$$

A_E = surface du pic correspondant à l'acétaldéhyde dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

A_T = surface du pic correspondant à l'acétaldéhyde dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

C_E = surface du pic correspondant à l'acétal dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

C_T = surface du pic correspondant à l'acétal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

- *benzène* : au maximum 2 ppm *V/V*.

  Calculez la teneur en benzène en parties par million (*V/V*) à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{2B_E}{B_T - B_E}$$

B_E = surface du pic correspondant au benzène dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

B_T = surface du pic correspondant au benzène dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

  L'identité du benzène peut être confirmée, le cas échéant, en utilisant un autre système chromatographique approprié (phase stationnaire présentant une polarité différente).

- *total des autres impuretés* dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) : au maximum la surface du pic correspondant au 4-méthylpentan-2-ol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) (300 ppm),
- *limite d'exclusion* : 0,03 fois la surface du pic correspondant au 4-méthylpentan-2-ol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) (9 ppm).

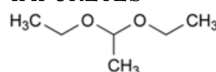
Résidu à l'évaporation : au maximum 25 ppm *m/V*.

Evaporez à siccité au bain-marie 100 mL d'éthanol anhydre, puis desséchez à 100-105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 2,5 mg.

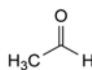
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

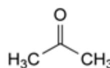
IMPURETÉS



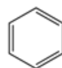
A. 1,1-diéthoxyéthane (acétal),



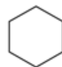
B. acétaldéhyde,



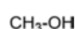
C. propan-2-one (acétone),



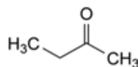
D. benzène,



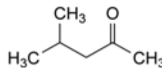
E. cyclohexane,



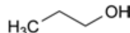
F. méthanol,



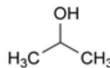
G. butan-2-one (méthyléthylcétone),



H. 4-méthylpentan-2-one (méthylisobutylcétone),



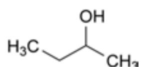
I. propan-1-ol (propanol),



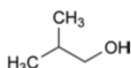
J. propan-2-ol (alcool isopropylique),



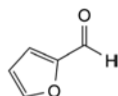
K. butan-1-ol (butanol),



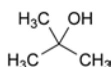
L. butan-2-ol,



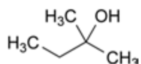
M. 2-méthylpropan-1-ol (isobutanol),



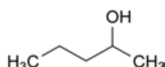
N. furane-2-carbaldéhyde (furfural),



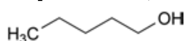
O. 2-méthylpropan-2-ol (alcool *tert*-butylique),



P. 2-méthylbutan-2-ol,



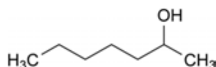
Q. pentan-2-ol,



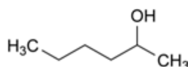
R. pentan-1-ol (pentanol),



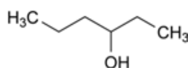
S. hexan-1-ol (hexanol),



T. heptan-2-ol,



U. hexan-2-ol,



V. hexan-3-ol.

01/2008:1317

ÉTHANOL À 96 POUR CENT

Ethanolum (96 per centum)

DÉFINITION

Teneur :

– *éthanol* (C_2H_6O ; M_r 46,07) : 95,1 pour cent *V/V* (92,6 pour cent *m/m*) à 96,9 pour cent *V/V* (95,2 pour cent *m/m*) à 20 °C, calculé à partir de la densité en utilisant les tables alcoométriques (*5.5*),
– *eau.*

CARACTÈRES

Aspect : liquide incolore, limpide, volatil et inflammable, hygroscopique.

Solubilité : miscible à l'eau et au chlorure de méthylène.

L'éthanol à 96 pour cent brûle avec une flamme bleue, sans fumée.

Eb : environ 78 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Densité (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence de l'éthanol à 96 pour cent de la Ph. Eur.*

C. Dans un tube à essai, mélangez 0,1 mL de substance à examiner et 1 mL d'une solution de *permanganate de potassium R* à 10 g/L, puis ajoutez 0,2 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Couvrez immédiatement d'un papier filtre humecté d'une solution récemment préparée contenant 0,1 g de *nitroprussiate de sodium R* et 0,5 g d'*hydrate de pipérazine R* dans 5 mL d'*eau R*. Après quelques minutes, il se développe sur le papier une coloration bleu intense qui pâlit après 10-15 min.

D. A 0,5 mL de substance à examiner, ajoutez 5 mL d'*eau R,* 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R,* puis lentement 2 mL d'*iode 0,05 M*. Il se forme un précipité jaune dans les 30 min.

ESSAI

Aspect. La substance à examiner est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*) comparée à l'*eau R*. Diluez 1,0 mL de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Après 5 min, cette solution reste limpide (*2.2.1*) comparée à l'*eau R*.

Acidité ou alcalinité. A 20 mL de substance à examiner, ajoutez 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, puis 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Ajoutez 1,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est rose (30 ppm, exprimé en acide acétique).

Densité (*2.2.5*) : 0,805 à 0,812.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,40 à 240 nm, 0,30 de 250 nm à 260 nm et 0,10 de 270 nm à 340 nm. La courbe d'absorbance est lisse.

Examinez l'éthanol à 96 pour cent de 235 nm à 340 nm sous une épaisseur de 5 cm et en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation.

Impuretés volatiles. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner (a). La substance à examiner.

Solution à examiner (b). Ajoutez 150 µL de *4-méthylpentan-2-ol R* à 500,0 mL de substance à examiner.

Solution témoin (a). Prélevez 100 µL de *méthanol anhydre R* et complétez à 50,0 mL avec la substance à examiner. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la substance à examiner.

Solution témoin (b). Prélevez 50 µL de *méthanol anhydre R* et 50 µL d'*acétaldéhyde R* et complétez à 50,0 mL avec la substance à examiner. Prélevez 100 µL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la substance à examiner.

Solution témoin (c). Prélevez 150 µL d'*acétal R* et complétez à 50,0 mL avec la substance à examiner. Prélevez 100 µL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la substance à examiner.

Solution témoin (d). Prélevez 100 µL de *benzène R* et complétez à 100,0 mL avec la substance à examiner. Prélevez 100 µL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la substance à examiner.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly[(cyanopropyl)(phényl)][diméthyl]siloxane R* (épaisseur du film 1,8 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Vitesse linéaire : 35 cm/s.

Rapport de division : 1:20.

Monographies D-E

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 12	40
	12 - 32	40 → 240
	32 - 42	240
Chambre à injection		200
Détecteur		280

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre le premier pic (acétaldéhyde) et le deuxième pic (méthanol).

Limites :

– *méthanol* dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) : au maximum 0,5 fois de la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (200 ppm *V/V*),

– *acétaldéhyde + acétal* : au maximum 10 ppm *V/V*, exprimé en acetaldéhyde.

Calculez la somme des teneurs en acétaldéhyde et en acétal en parties par million (*V/V*) à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{10 \times A_E}{A_T - A_E} + \frac{30 \times C_E}{C_T - C_E}$$

A_E = surface du pic correspondant à l'acétaldéhyde dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

A_T = surface du pic correspondant à l'acétaldéhyde dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

C_E = surface du pic correspondant à l'acétal dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

C_T = surface du pic correspondant à l'acétal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

– *benzène* : au maximum 2 ppm *V/V*.

Calculez la teneur en benzène en parties par million (*V/V*) à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{2B_E}{B_T - B_E}$$

B_E = surface du pic correspondant au benzène dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

B_T = surface du pic correspondant au benzène dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

L'identité du benzène peut être confirmée, le cas échéant, en utilisant un autre système chromatographique approprié (phase stationnaire présentant une polarité différente).

– *total des autres impuretés* dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) : au maximum la surface du pic correspondant au 4-méthylpentan-2-ol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) (300 ppm),

– *limite d'exclusion* : 0,03 fois la surface du pic correspondant au 4-méthylpentan-2-ol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) (9 ppm).

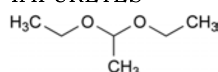
Résidu à l'évaporation : au maximum 25 ppm *m/V*.

Evaporez à siccité au bain-marie 100 mL de substance à examiner, puis desséchez à 100-105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 2,5 mg.

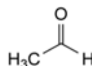
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

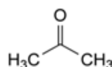
IMPURETÉS



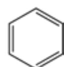
A. 1,1-diéthoxyéthane (acétal),



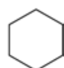
B. acétaldéhyde,



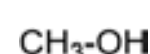
C. propan-2-one (acetone),



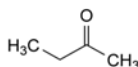
D. benzène,



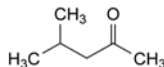
E. cyclohexane,



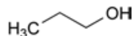
F. méthanol,



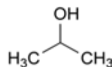
G. butan-2-one (méthyléthylcétone),



H. 4-méthylpentan-2-one (méthylisobutylcétone),



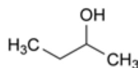
I. propan-1-ol (propanol),



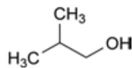
J. propan-2-ol (alcool isopropylique),



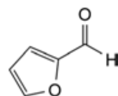
K. butan-1-ol (butanol),



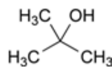
L. butan-2-ol,



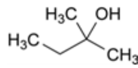
M. 2-méthylpropan-1-ol (isobutanol),



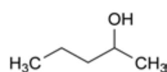
N. furane-2-carbaldéhyde (furfural),



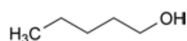
O. 2-méthylpropan-2-ol (alcool *tert*-butylique),



P. 2-méthylbutan-2-ol,



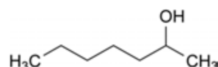
Q. pentan-2-ol,



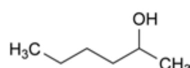
R. pentan-1-ol (pentanol),



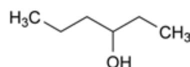
S. hexan-1-ol (hexanol),



T. heptan-2-ol,



U. hexan-2-ol,

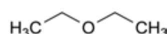


V. hexan-3-ol.

01/2008:0650

ÉTHER

Aether



$C_4H_{10}O$ M_r 74,1
[60-29-7]

DÉFINITION

Ether diéthylique.

L'éther peut contenir un antioxydant approprié, non volatil, à concentration convenable.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore, volatil.

Solubilité : soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent, au chlorure de méthylène et aux huiles grasses.

L'éther est très inflammable.

IDENTIFICATION

A. Densité (voir Essai).

B. Intervalle de distillation (voir Essai).

ESSAI

Acidité. A 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, ajoutez 0,25 mL de *solution de bleu de bromothymol R1* et, goutte à goutte, de l'*hydroxyde de sodium 0,02 M* jusqu'à coloration bleue persistant pendant 30 s. Ajoutez 25 mL d'éther. Agitez et ajoutez à nouveau, goutte à goutte, de l'*hydroxyde de sodium 0,02 M* jusqu'à réapparition de la coloration bleue persistant pendant 30 s. Le volume d'*hydroxyde de sodium 0,02 M* utilisé n'est pas supérieur à 0,4 mL.

Densité (*2.2.5*) : 0,714 à 0,716.

Intervalle de distillation (*2.2.11*). *Ne jamais distiller si l'éther ne satisfait pas à l'essai des peroxydes.* L'éther distille complètement entre 34,0 °C et 35,0 °C. Effectuez l'essai en utilisant un dispositif de chauffage approprié. Opérez avec précaution en évitant de chauffer directement le ballon au-dessus du niveau du liquide.

Aldéhydes. Dans une éprouvette à bouchon rodé, introduisez 10,0 mL d'éther et 1 mL de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R*. Agitez pendant 10 s. Laissez reposer le mélange pendant 5 min à l'abri de la lumière. La couche inférieure peut présenter une opalescence jaune ou brun-rouge, mais pas une opalescence grise ou noire.

Peroxydes. Dans une éprouvette à bouchon rodé d'un volume de 12 mL et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez 8 mL de *solution amidonnée d'iodure de potassium R*. Remplissez entièrement d'éther, mélangez, puis laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 5 min. Il ne se développe aucune coloration.

Substances non volatiles : au maximum 20 mg/L.

Après avoir vérifié qu'il satisfait à l'essai des peroxydes, évaporez 50 mL d'éther à siccité au bain-marie et desséchez le résidu à l'étuve à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 1 mg.

Substances odorantes étrangères. Humectez avec 5 mL d'éther un disque de papier filtre d'un diamètre de 80 mm. Laissez évaporer. Aucune odeur autre que celle de l'éther n'est perceptible immédiatement après la volatilisation du liquide.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2 g/L, déterminé sur 20 mL d'éther.

CONSERVATION

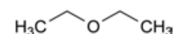
En récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température de 8 °C à 15 °C.

Monographies D-E

01/2008:0367

ÉTHER ANESTHÉSIQUE

Aether anaestheticus



$C_4H_{10}O$ M_r 74,1
[60-29-7]

DÉFINITION

Ether diéthylique.

L'éther anesthésique peut contenir un antioxydant non volatil approprié à concentration convenable.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore, volatil, très mobile.

Solubilité : soluble dans 15 parties d'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent et aux huiles grasses.

L'éther anesthésique est très inflammable.

IDENTIFICATION

A. Densité (voir Essai).

B. Intervalle de distillation (voir Essai).

ESSAI

Acidité. A 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, ajoutez 0,25 mL de *solution de bleu de bromothymol R1* et, goutte à goutte, de l'*hydroxyde de sodium 0,02 M* jusqu'à coloration bleue persistant pendant 30 s. Ajoutez 25 mL d'éther anesthésique. Agitez et ajoutez de nouveau, goutte à goutte, de l'*hydroxyde de sodium 0,02 M* jusqu'à réapparition de la coloration bleue persistant pendant 30 s. Le volume d'*hydroxyde de sodium 0,02 M* utilisé n'est pas supérieur à 0,4 mL.

Densité (*2.2.5*) : 0,714 à 0,716.

Intervalle de distillation (*2.2.11*). *Ne jamais distiller si l'éther anesthésique ne satisfait pas à l'essai des peroxydes.* L'éther anesthésique distille complètement entre 34,0 °C et 35,0 °C. Effectuez l'essai en utilisant un dispositif de chauffage approprié. Opérez avec précaution pour éviter de chauffer directement le ballon au-dessus du niveau du liquide.

Acétone et aldéhydes. Dans une éprouvette à bouchon rodé, introduisez 10,0 mL d'éther anesthésique et 1 mL de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R*. Agitez pendant

10 s. Laissez reposer le mélange pendant 5 min à l'abri de la lumière. La couche inférieure ne présente qu'une faible opalescence.

Si l'éther anesthésique ne satisfait pas à l'essai, distillez-en 40 mL *après avoir vérifié qu'il satisfait à l'essai des peroxydes* jusqu'à ce qu'il ne reste dans le ballon qu'un volume de 5 mL et recueillez le distillat dans un récipient refroidi dans un bain d'eau glacée, puis répétez l'essai sur 10,0 mL du distillat comme indiqué ci-dessus.

Peroxydes. Dans une éprouvette à bouchon rodé d'un volume de 12 mL et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez 8 mL de *solution amidonnée d'iodure de potassium R*. Remplissez entièrement d'éther anesthésique, agitez énergiquement, puis laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 30 min. Il ne se développe aucune coloration.

Substances non volatiles : au maximum 20 mg/L.

Après avoir vérifié qu'il satisfait à l'essai des peroxydes, évaporez 50 mL d'éther anesthésique à siccité au bain-marie et desséchez le résidu à l'étuve à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 1 mg.

Substances odorantes étrangères. Humectez avec 5 mL d'éther anesthésique un disque de papier filtre d'un diamètre de 80 mm. Laissez évaporer. Aucune odeur autre que celle de l'éther n'est perceptible immédiatement après la volatilisation du liquide.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2 g/L, déterminé sur 20 mL d'éther anesthésique.

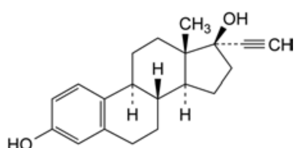
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température de 8 °C à 15 °C. L'éther anesthésique conservé dans les récipients entamés risque de s'altérer rapidement.

04/2010:0140

ÉTHINYLESTRADIOL

Ethinylestradiolum



$C_{20}H_{24}O_2$ M_r 296,4

[57-63-6]

DÉFINITION

19-Nor-17α-prégna-1,3,5(10)-trién-20-yne-3,17-diol.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou faiblement blanc-jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. L'éthinylestradiol se dissout dans les solutions alcalines diluées.

L'éthinylestradiol présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *éthinylestradiol SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (10:90 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg d'éthinylestradiol dans le mélange de solvants et complétez à 25 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 25 mg d'*éthinylestradiol SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 25 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *éthanol à 96 pour cent R, toluène R* (10:90 *V/V*).

Dépôt : 5 μL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air, jusqu'à évaporation complète des solvants.

Détection : chauffez à 110 °C pendant 10 min, pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* sur la plaque chaude et chauffez à nouveau à 110 °C pendant 10 min. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration, sa fluorescence et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *eau R, acétonitrile R1* (40:60 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'éthinylestradiol dans 6 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg d'*estrone SCR* (impureté C) dans 10,0 mL du mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Utilisez 1,0 mL de cette solution pour dissoudre le contenu d'un flacon d'*éthinylestradiol pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés B, F, H, I et K).

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice butylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm),
- *température* : 30 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : *eau R,*
- *phase mobile B* : *acétonitrile R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 35	70	30
35 - 65	70 → 25	30 → 75

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 30 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*éthinylestradiol pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C, F, H, I et K.

Rétention relative par rapport à l'éthinylestradiol (temps de rétention = environ 35 min) : impureté F = environ 0,2 ; impureté H = environ 0,5 ; impureté I = environ 0,8 ; impureté B = environ 0,88 ; impureté C = environ 0,92 ; impureté K = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,2 entre les pics dus aux impuretés I et B.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,7 ; impureté I = 0,4 ;
– *impureté B* : au maximum 5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *impuretés H, I, K* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés C, F* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,8 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 0,500 g d'éthinylestradiol.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g d'éthinylestradiol dans 40 mL de *tétrahydrofurane R*. Ajoutez 5 mL d'une solution de *nitrate d'argent R* à 100 g/L. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc. Lavez l'électrode à l'*acétone R* après chaque titrage.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 29,64 mg de $C_{20}H_{24}O_2$.

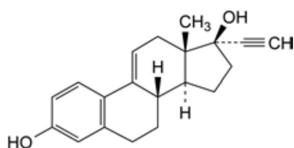
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

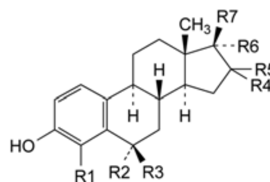
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, C, F, H, I, K.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, D, E, G, J, L, M.*



B. 19-nor-17α-prégna-1,3,5(10),9(11)-tétraén-20-yne-3,17-diol,

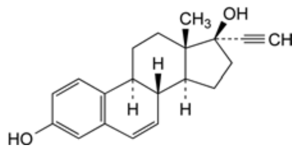


C. R1 = R2 = R3 = R4 = R5 = H, R6 + R7 = O : 3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trién-17-one (estrone),

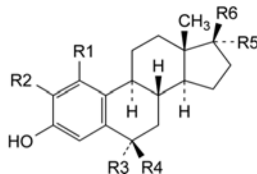
F. R1 = R2 = R4 = R5 = H, R3 = R7 = OH, R6 = C≡CH : 19-nor-17α-prégna-1,3,5(10)-trién-20-yne-3,6β,17-triol (6β-hydroxy-éthinylestradiol),

H. R1 = R2 = R3 = H, R4 R5 = O, R6 = C≡CH, R7 = OH : 3,17-dihydroxy-19-nor-17α-prégna-1,3,5(10)-trién-20-yn-16-one (16-oxo-éthinylestradiol),

K. R1 = CH_3, R2 = R3 = R4 = R5 = H, R6 = C≡CH, R7 = OH : 4-méthyl-19-nor-17α-prégna-1,3,5(10)-trién-20-yne-3,17-diol (4-méthyl-éthinylestradiol),



I. 19-nor-17α-prégna-1,3,5(10),6-tétraén-20-yne-3,17-diol,



A. R1 = R2 = R3 = R4 = H, R5 = OH, R6 = C≡CH : 19-norprégna-1,3,5(10)-trién-20-yne-3,17-diol (17β-éthinylestradiol),

D. R1 = R2 = R3 = R4 = R5 = H, R6 = OH : estradiol,

E. R1 = R2 = R4 = H, R3 = R6 = OH, R5 = C≡CH : 19-nor-17α-prégna-1,3,5(10)-trién-20-yne-3,6α,17-triol (6α-hydroxy-éthinylestradiol),

G. R1 = R2 = H, R3 R4 = O, R5 = C≡CH, R6 = OH : 3,17-dihydroxy-19-nor-17α-prégna-1,3,5(10)-trién-20-yn-6-one (6-oxo-éthinylestradiol),

J. R1 = CH_3, R2 = R3 = R4 = H, R5 = C≡CH, R6 = OH : 1-méthyl-19-nor-17α-prégna-1,3,5(10)-trién-20-yne-3,17-diol (1-méthyl-éthinylestradiol),

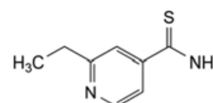
L. R1 = R2 = R3 = R4 = R6 = H, R5 = OH : estra-1,3,5(10)-triène-3,17α-diol (17α-estradiol),

M. R1 = R3 = R4 = H, R2 = CH_3, R5 = C≡CH, R6 = OH : 2-méthyl-19-nor-17α-prégna-1,3,5(10)-trién-20-yne-3,17-diol (2-méthyl-éthinylestradiol).

01/2008:0141
corrigé 6.0

ÉTHIONAMIDE

Ethionamidum



$C_8H_{10}N_2S$ M_r 166,2
[536-33-4]

DÉFINITION

L'éthionamide contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 2-éthylpyridine-4-carbothioamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline jaune ou petits cristaux jaunes, pratiquement insolubles dans l'eau, solubles dans le méthanol, assez solubles dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) de l'éthionamide est de 158 °C à 164 °C.

B. Dissolvez 10,0 mg d'éthionamide dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 290 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 380 à 440.

C. Examinez l'éthionamide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*éthionamide SCR*.

D. Dissolvez 10 mg environ d'éthionamide dans 5 mL de *méthanol R*. Ajoutez 5 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. Il se forme un précipité brun-noir.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,5 g d'éthionamide dans 10 mL de *méthanol R* en chauffant vers 50 °C. Laissez refroidir à température ambiante. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*).

Acidité. Dissolvez 2,0 g d'éthionamide dans 20 mL de *méthanol R* en chauffant vers 50 °C et ajoutez 20 mL d'*eau R*. Refroidissez légèrement en agitant jusqu'à début de cristallisation, puis laissez refroidir à température ambiante. Ajoutez 60 mL d'*eau R* et 0,2 mL de *solution de rouge de crésol R*. Le virage au rouge de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,2 g d'éthionamide dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 0,5 mL de la solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (b). Prélevez 0,2 mL de la solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*acétone R*.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes de *méthanol R* et de 90 volumes de *chloroforme R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) et une seule d'entre elles peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g d'éthionamide satisfait à l'essai limite D des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C pendant 3 h, sur 1,00 g d'éthionamide, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'éthionamide, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

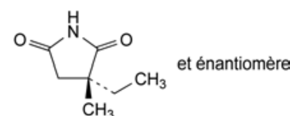
Dissolvez 0,150 g d'éthionamide dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 16,62 mg de $C_8H_{10}N_2S$.

01/2008:0764

ÉTHOSUXIMIDE

Ethosuximidum



$C_7H_{11}NO_2$ M_r 141,2

[77-67-8]

DÉFINITION

(*RS*)-3-Ethyl-3-méthylpyrrolidine-2,5-dione.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou masse cireuse, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

L'éthosuximide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 45 °C à 50 °C.

B. Dissolvez 50,0 mg d'éthosuximide dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Examinée de 230 nm à 300 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 248 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 8 à 9.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *éthosuximide SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *chlorure de méthylène R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

D. Dissolvez 0,1 g d'éthosuximide dans 3 mL de *méthanol R*. Ajoutez 0,05 mL d'une solution de *chlorure de cobalt R* à 100 g/L et 0,05 mL d'une solution de *chlorure de calcium R* à 100 g/L, puis 0,1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il se développe une coloration pourpre et il ne se forme pas de précipité.

E. A environ 10 mg d'éthosuximide, ajoutez 10 mg de *résorcinol R* et 0,2 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez à 140 °C pendant 5 min, puis refroidissez. Ajoutez 5 mL d'*eau R* et 2 mL d'*ammoniaque concentrée R1*. Il apparaît une coloration brune. Ajoutez environ 100 mL d'*eau R*. Il apparaît une fluorescence verte.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g d'éthosuximide dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Cyanure. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g d'éthosuximide dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,125 g de *cyanure de potassium R* dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 0,5 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,50 g d'éthosuximide dans de l'*eau R*, ajoutez 0,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,075 m, Ø = 7,5 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse d'anions faible R* à particules sphériques (10 µm).

Phase mobile : dissolvez 2,1 g d'*hydroxyde de lithium R* et 85 mg d'*édétate de sodium R* dans de l'*eau pour chromatographie R* puis complétez à 1000,0 mL avec le même solvant.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : détecteur électrochimique (ampérométrie directe) doté d'une électrode de travail en argent et d'une électrode de référence argent-chlorure d'argent, maintenu à un potentiel d'oxydation de + 0,05 V, avec une sensibilité de détection de 20 nA à pleine échelle.

Injection : 20 µL de solution à examiner et de solution témoin (b).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 3, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû au cyanure et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'éthosuximide.

Limite :

– *cyanure* : au maximum 0,5 fois la hauteur du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 ppm).

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 20 mg d'*alcool myristique R* dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g d'éthosuximide dans de l'*éthanol anhydre R*, ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 20,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté A d'éthosuximide SCR* dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant. Prélevez 0,5 mL de solution, ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 20,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,500 g d'éthosuximide dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 20,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : l = 30 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(cyanopropyl)(phénylméthyl)-siloxane R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:67.

Température :

– *colonne* : 175 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 240 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'éthosuximide.

Rétention relative par rapport à l'étalon interne (temps de rétention = environ 8 min) : impureté A = environ 0,7 ; éthosuximide = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus à l'étalon interne et à l'éthosuximide.

Limites :

– *impureté A* : calculez le rapport (R) entre la surface du pic dû à l'impureté A et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) ; s'il apparaît un pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, calculez le rapport entre la surface de ce pic et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à R (0,1 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : calculez le rapport (R) entre la moitié de la surface du pic dû à l'éthosuximide et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) ; s'il apparaît d'autres pics que le pic principal et les pics dus à l'impureté A et à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, calculez le rapport entre la surface de ces pics et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à R (0,1 pour cent) ;
– *total* : calculez le rapport (R) entre la surface du pic dû à l'éthosuximide et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) ; s'il apparaît d'autres pics que le pic principal et le pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, calculez le rapport entre la somme de la surface de ces pics et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à R (0,2 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : calculez le rapport (R) entre 0,25 fois la surface du pic dû à l'impureté A et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) ; s'il apparaît d'autres pics que le pic principal et le pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, calculez le rapport entre la surface de ces pics et la surface du pic dû à l'étalon interne : ne tenez pas compte des pics dont le rapport est inférieur à R (0,025 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'éthosuximide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'éthosuximide.

DOSAGE

Dissolvez 0,120 g d'éthosuximide dans 20 mL de *diméthylformamide R* et titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Protégez la solution du dioxyde de carbone de l'air tout au long du titrage. Effectuez un titrage à blanc.

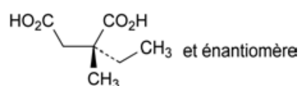
1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 14,12 mg de $C_7H_{11}NO_2$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.



A. acide (2*RS*)-2-éthyl-2-méthylbutanedioïque.

01/2008:0822
corrigé 6.0

ÉTHYLCELLULOSE

Ethylcellulosum

DÉFINITION

Cellulose partiellement *O*-éthylée.

Teneur : 44,0 pour cent à 51,0 pour cent de groupements éthoxy (-OC_2H_5) (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou poudre granuleuse, blanche ou blanc-jaune, inodore ou presque inodore.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène et dans un mélange de 20 g d'éthanol à 96 pour cent et de 80 g de toluène, peu soluble dans l'acétate d'éthyle et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le glycérol à 85 pour cent et dans le propylèneglycol. Les solutions peuvent présenter une faible opalescence.

Monographies D-E

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *spectre de référence de l'éthylcellulose de la Ph. Eur.*

B. L'éthylcellulose satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Acidité ou alcalinité. A 0,5 g d'éthylcellulose, ajoutez 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et agitez pendant 15 min. Filtrez sur verre fritté (40) (*2.1.2*). A 10 mL de solution, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* et 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ; la solution est rose. A 10 mL de solution, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ; la solution est rouge.

Viscosité (*2.2.9*) : 80,0 pour cent à 120,0 pour cent de la valeur nominale indiquée sur l'étiquette si celle-ci est supérieure à 6 mPa·s ; 75,0 pour cent à 140,0 pour cent de la valeur nominale indiquée sur l'étiquette si celle-ci n'est pas supérieure à 6 mPa·s.

Agitez avec 95 g d'un mélange de 20 g d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 80 g de *toluène R* jusqu'à dissolution, une quantité d'éthylcellulose correspondant à 5,00 g de substance desséchée. Déterminez la viscosité en mPa·s à 25 °C avec un viscosimètre à capillaire.

Acétaldéhyde : au maximum 100 ppm.

Dans une fiole conique de 250 mL à bouchon rodé, introduisez 3,0 g d'éthylcellulose, ajoutez 10 mL d'*eau R* et agitez mécaniquement pendant 1 h. Laissez reposer pendant 24 h, filtrez et complétez le filtrat à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Dans un ballon jaugé de 25 mL, introduisez 5,0 mL du filtrat, ajoutez 5 mL d'une solution de *chlorhydrate de méthylbenzothiazolone-hydrazone R* à 0,5 g/L et chauffez dans un bain-marie à 60 °C pendant 5 min. Ajoutez 2 mL de *réactif au chlorure ferrique-acide sulfamique R* et chauffez à nouveau dans un bain-marie à 60 °C pendant 5 min. Refroidissez et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions en remplaçant les 5,0 mL du filtrat par 5,0 mL d'une solution témoin préparée en diluant 3,0 mL de la *solution à 100 ppm d'acétaldéhyde* (C_2H_4O) *R1* dans de l'*eau R* et en complétant à 100,0 mL avec le même solvant.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,1 pour cent.

Dispersez 0,250 g d'éthylcellulose dans 50 mL d'*eau R*, chauffez à ébullition et laissez refroidir en agitant de temps en temps. Filtrez et rejetez les 10 premiers mL du filtrat. Prélevez 10 mL du filtrat et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'éthylcellulose satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g d'éthylcellulose.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'éthylcellulose.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

AVERTISSEMENT : l'acide iodhydrique et ses sous-produits de réaction sont hautement toxiques. Toutes les opérations entrant dans la préparation de la solution à examiner et de la solution témoin doivent être effectuées sous hotte.

Solution d'étalon interne. Prélevez 120 µL de *toluène R* et complétez à 10 mL avec de l'*o-xylène R*.

Solution à examiner. Dans un flacon à paroi épaisse approprié de 5 mL, muni d'une fermeture de type « membrane » sertie par pression, introduisez 50,0 mg d'éthylcellulose, 50,0 mg d'*acide adipique R* et 2,0 mL de solution d'étalon interne. Ajoutez avec précaution 2,0 mL d'*acide iodhydrique R*, obturez immédiatement le flacon et pesez avec précision le flacon avec son contenu. Agitez le flacon pendant 30 s, chauffez à 125 °C pendant 10 min, laissez refroidir pendant 2 min, agitez une nouvelle fois pendant 30 s et chauffez à 125 °C pendant 10 min. Laissez refroidir pendant 2 min, puis agitez et chauffez une 3[e] fois dans les mêmes conditions. Laissez refroidir le flacon pendant 45 min et pesez-le à nouveau. Si la perte est supérieure à 10 mg, éliminez le mélange et préparez-en un nouveau. Utilisez la couche surnageante.

Solution témoin. Dans un flacon à paroi épaisse approprié de 10 mL, muni d'une fermeture de type « membrane » sertie par pression, introduisez 100,0 mg d'*acide adipique R*, 4,0 mL de solution d'étalon interne et 4,0 mL d'*acide iodhydrique R*. Obturez fermement le flacon, puis pesez avec précision le flacon et son contenu. Injectez ensuite à l'aide d'une seringue 50 µL d'*iodoéthane R* à travers la membrane, pesez à nouveau le flacon et déterminez par différence la masse de l'iodoéthane ajouté. Agitez fortement et laissez décanter. Utilisez la couche surnageante.

Colonne :

- *matériau* : acier inoxydable,
- *dimensions* : *l* = 5,0 m, Ø = 2 mm,
- *phase stationnaire* : *terre d'infusoires pour chromatographie en phase gazeuse R* (150-180 µm), imprégnée de 3 pour cent *m/m* de *poly(diméthyl)siloxane R*.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 15 mL/min.

Température :

- *colonne* : 80 °C,
- *chambre à injection et détecteur* : 200 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Rétention relative par rapport au toluène : iodoéthane = environ 0,6 ; *o*-xylène = environ 2,3.

Conformité du système : solution témoin :

- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'iodoéthane et au toluène.

Calculez la teneur pour cent en groupements éthoxy à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{Q_1 \times m_2 \times 45,1 \times 100 \times 100}{2 \times Q_2 \times m_1 \times 156,0 \times (100 - d)}$$

Q_1 = rapport entre la surface du pic de l'iodoéthane et celle du pic du toluène dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

Q_2 = rapport entre la surface du pic de l'iodoéthane et celle du pic du toluène dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,

m_1 = masse d'éthylcellulose dans la solution à examiner, en milligrammes,

m_2 = masse d'iodoéthane dans la solution témoin, en milligrammes,

d = perte à la dessiccation, en pour cent.

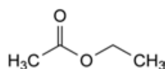
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la viscosité nominale en millipascals-secondes pour une solution d'éthylcellulose à 5 pour cent *m/m*.

01/2008:0899

ÉTHYLE (ACÉTATE D')

Ethylis acetas



$C_4H_8O_2$ M_r 88,1
[141-78-6]

DÉFINITION

Éthanoate d'éthyle.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore, volatil.

Solubilité : soluble dans l'eau, miscible à l'acétone, à l'éthanol à 96 pour cent et au chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point d'ébullition (*2.2.12*) : 76 °C à 78 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : spectre de référence de l'acétate d'éthyle de la Ph. Eur.

C. L'acétate d'éthyle donne la réaction de l'acétyle (*2.3.1*).

D. L'acétate d'éthyle donne la réaction des esters (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Mélangez 1 mL d'acétate d'éthyle et 15 mL d'*eau R*.

Acidité. A 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* et de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M* jusqu'à virage au rose. Ajoutez 5,5 mL d'acétate d'éthyle et 0,25 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M*. La solution reste rose pendant au moins 15 s.

Densité (*2.2.5*) : 0,898 à 0,902.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,370 à 1,373.

Réaction à l'acide sulfurique. Ajoutez avec précaution 2 mL d'acétate d'éthyle à 10 mL d'*acide sulfurique R*. Après 15 min, la surface de séparation des 2 liquides n'est pas colorée.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. La substance à examiner.

Colonne :

– *matériau* : verre,
– *dimensions* : *l* = 2 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R* (136-173 µm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 18,8	90 → 240
	18,8 - 26,8	240
Chambre à injection		240
Détecteur		240

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Limite :

– *total* : au maximum 0,2 pour cent de la surface du pic principal.

Résidu à l'évaporation : au maximum 30 ppm.

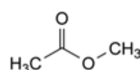
Evaporez à siccité au bain-marie 100,0 g d'acétate d'éthyle et desséchez à l'étuve à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 3 mg.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 10,0 mL d'acétate d'éthyle.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière, à une température ne dépassant pas 30 °C.

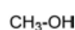
IMPURETÉS



A. éthanoate de méthyle (acétate de méthyle),



B. éthanol,



C. méthanol.

01/2008:1319

ÉTHYLE (OLÉATE D')

Ethylis oleas

DÉFINITION

Mélange d'esters éthyliques d'acides gras, principalement d'acide oléique (*cis*-9-octadécénoïque).

Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaune pâle ou incolore.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent, au chlorure de méthylène et à l'éther de pétrole (Eb : 40-60 °C).

IDENTIFICATION

A. Densité (voir Essai).

B. Indice de saponification (voir Essai).

C. Acide oléique (voir Essai).

ESSAI

Densité (*2.2.5*) : 0,866 à 0,874.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,5, déterminé sur 10,0 g d'oléate d'éthyle.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : 75 à 90.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 10,0.

Monographies D-E

Indice de saponification (*2.5.6*) : 177 à 188, déterminé sur 2,0 g d'oléate d'éthyle.

Acide oléique (*2.4.22, Procédé A*) : au minimum 60,0 pour cent dans le mélange des acides gras constitutifs de l'oléate d'éthyle.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'oléate d'éthyle.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 2,0 g d'oléate d'éthyle.

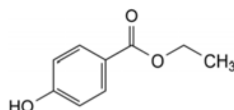
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

07/2010:0900

ÉTHYLE (PARAHYDROXYBENZOATE D')

Ethylis parahydroxybenzoas



$C_9H_{10}O_3$ M_r 166,2

[120-47-8]

DÉFINITION

4-Hydroxybenzoate d'éthyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 115 °C à 118 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *parahydroxybenzoate d'éthyle SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
   Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de parahydroxybenzoate d'éthyle dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
   Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.
   Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *parahydroxybenzoate d'éthyle SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
   Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *parahydroxybenzoate de méthyle R* dans 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.
   Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé F_{254} pour CCM R*.
   Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, méthanol R* (1:30:70 *V/V/V*).
   Dépôt : 2 µL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (a) et (b).
   Développement : sur les 2/3 de la plaque.
   Séchage : à l'air.
   Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.
   Conformité du système : solution témoin (b) :
   – le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.
   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de parahydroxybenzoate d'éthyle dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 2 mL de solution S, ajoutez 3 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, 5 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et 0,1 mL de *solution de vert de bromocrésol R*. Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de parahydroxybenzoate d'éthyle dans 2,5 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*acide 4-hydroxybenzoïque R* (impureté A), 5 mg de *parahydroxybenzoate de méthyle R* (impureté B) et 5 mg de parahydroxybenzoate d'éthyle dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 50,0 mg de *parahydroxybenzoate d'éthyle SCR* dans 2,5 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L, *méthanol R* (35:65 *V/V*).

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 272 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du parahydroxybenzoate d'éthyle.

Rétention relative par rapport au parahydroxybenzoate d'éthyle (temps de rétention = environ 3,0 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté B = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (a) :
– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté B et au parahydroxybenzoate d'éthyle.

Limites :
– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 1,4,
– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de parahydroxybenzoate d'éthyle.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

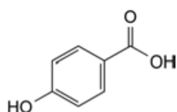
Injection : solution à examiner et solution témoin (b).

Calculez la teneur pour cent en $C_9H_{10}O_3$ en tenant compte de la teneur déclarée du *parahydroxybenzoate d'éthyle SCR*.

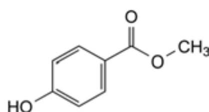
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

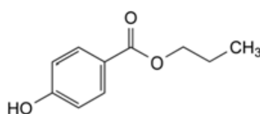
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C, D.*



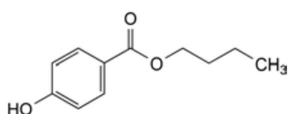
A. acide 4-hydroxybenzoïque,



B. 4-hydroxybenzoate de méthyle (parahydroxybenzoate de méthyle),



C. 4-hydroxybenzoate de propyle (parahydroxybenzoate de propyle),

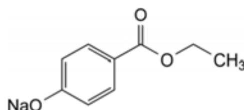


D. 4-hydroxybenzoate de butyle (parahydroxybenzoate de butyle).

01/2008:2134

ÉTHYLE (PARAHYDROXYBENZOATE D') SODIQUE

Ethylis parahydroxybenzoas natricus



$C_9H_9NaO_3$ M_r 188,2

[35285-68-8]

DÉFINITION

4-(Ethoxycarbonyl)phénolate de sodium.

Teneur : 99,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Dissolvez 0,5 g de substance à examiner dans 50 mL d'*eau R*. Ajoutez immédiatement 5 mL d'*acide chlorhydrique R1*. Filtrez et lavez le précipité avec de l'*eau R* puis séchez-le sous vide à 80 °C pendant 2 h. Son point de fusion (*2.2.14*) est de 115 °C à 118 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Préparation : le précipité obtenu dans l'identification A.

   Comparaison : *parahydroxybenzoate d'éthyle SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

D. Dans un tube à essai, ajoutez 1 mL de *solution de carbonate de sodium R* à environ 10 mg de substance à examiner. Chauffez à ébullition pendant 30 s puis refroidissez. Ajoutez 5 mL de *solution d'aminopyrazolone R* et 1 mL de *solution de ferricyanure de potassium R*. Mélangez. Il se développe une coloration orangée ou rouge.

E. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S, examinée immédiatement après sa préparation, est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 9,5 à 10,5.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 100 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez immédiatement 2 mL d'*acide chlorhydrique R* et agitez avec 50 mL de *chlorure de méthylène R*. Evaporez à siccité la couche inférieure et reprenez le résidu avec 10 mL d'*acétone R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 34,3 mg d'*acide 4-hydroxybenzoïque R* (impureté A) dans de l'*acétone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *parahydroxybenzoate d'éthyle SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg de *parahydroxybenzoate de méthyle SCR* (impureté B) dans 0,5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 5 mL avec de l'*acétone R*.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, méthanol R* (1:30:70 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Limites : solution à examiner (a) :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (4 pour cent),
– *toute autre impureté* : s'il apparaît d'autres taches, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 350 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S, ajoutez 30 mL d'*eau R* et 1 mL d'*acide nitrique R*, puis complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Agitez puis filtrez. Prélevez 10 mL de filtrat et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai. Préparez le témoin avec un mélange de 1 mL d'*eau R* et de 14 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 300 ppm.

Prélevez 25 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau distillée R* et 10 mL d'*acide chlorhydrique R*, puis complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*. Agitez puis filtrez. Prélevez 10 mL de filtrat et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Après l'ajout de *solution tampon pH 3,5 R*, la substance précipite. Complétez chaque solution à 40 mL avec de l'*éthanol anhydre R* : la substance se dissout complètement. Continuez l'essai comme décrit pour le procédé A. Filtrez les solutions sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm) pour évaluer le résultat.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de substance à examiner.

DOSAGE

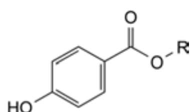
Dissolvez 0,150 g de substance à examiner dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 18,82 mg de $C_9H_9NaO_3$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS



A. R = H : acide 4-hydroxybenzoïque,

B. R = CH_3 : 4-hydroxybenzoate de méthyle,

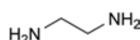
C. R = CH_2-CH_2-CH_3 : 4-hydroxybenzoate de propyle,

D. R = CH_2-CH_2-CH_2-CH_3 : 4-hydroxybenzoate de butyle.

01/2008:0716

ÉTHYLÈNEDIAMINE

Ethylendiaminum



$C_2H_8N_2$ M_r 60,1
[107-15-3]

DÉFINITION

Ethane-1,2-diamine.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore ou légèrement jaune, hygroscopique.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'éthanol anhydre.

Exposée à l'air, l'éthylènediamine produit des vapeurs blanches. Chauffée, l'éthylènediamine se volatilise complètement.

IDENTIFICATION

A. Densité (*2.2.5*) : 0,895 à 0,905.

B. Point d'ébullition (*2.2.12*) : 116 °C à 118 °C.

C. Chauffez à ébullition 0,2 mL d'éthylènediamine et 0,5 mL d'*anhydride acétique R*. Après refroidissement, il se forme une masse cristalline qui se dissout par chauffage dans 5 mL de *2-propanol R*. Refroidissez la solution et ajoutez 5 mL d'*éther R*. Si nécessaire, amorcez la cristallisation en frottant les parois du tube à essai avec une baguette de verre. Filtrez sur un filtre de verre fritté (*2.1.2*), lavez à plusieurs reprises avec de l'*éther R* et séchez à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) du résidu est de 173 °C à 177 °C.

ESSAI

Solution S. Mélangez 10 g d'éthylènediamine avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Carbonates. Mélangez 4 mL de solution S avec 6 mL de *solution d'hydroxyde de calcium R*. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Ammoniaque et autres bases. Dissolvez 1,2 g d'éthylènediamine dans 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez, goutte à goutte en mélangeant, 4,5 mL d'*acide chlorhydrique R*. Evaporez à siccité au bain-marie, en écrasant avec une baguette de verre tout grumeau qui aurait tendance à se former, et séchez à 100-105 °C pendant 1 h. 1 g de résidu correspond à 0,4518 g de $C_2H_8N_2$. Calculez la teneur pour cent en $C_2H_8N_2$: elle ne diffère pas de plus de 0,5 de celle déterminée dans le dosage.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm, déterminé avec la solution S.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Résidu à l'évaporation : au maximum 0,3 pour cent.

Evaporez 5,00 g d'éthylènediamine à siccité au bain-marie et séchez le résidu à 100-105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 15 mg.

DOSAGE

Dans une fiole, introduisez 25,0 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et 0,2 mL d'*indicateur mixte au rouge de méthyle R*. Ajoutez 0,600 g d'éthylènediamine et titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* jusqu'à virage du rouge-violet au vert.

1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* correspond à 30,05 mg de $C_2H_8N_2$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:1421

ÉTHYLÈNEGLYCOL (MONOPALMITOSTÉARATE D')

Ethylenglycoli monopalmitostearas

DÉFINITION

Mélange de monoesters et diesters d'éthylèneglycol et des acides stéarique (octadécanoïque) et palmitique (héxadécanoïque), obtenu par condensation de l'éthylèneglycol avec l'acide stéarique 50 d'origine végétale ou animale (voir *Acide stéarique (1474)*).

Teneur : au minimum 50,0 pour cent de monoesters.

CARACTÈRES

Aspect : solide cireux, blanc ou sensiblement blanc.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et dans l'alcool chaud.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (voir Essai).

B. Composition en acides gras (voir Essai).

C. Le monopalmitostéarate d'éthylèneglycol satisfait au dosage (teneur en monoesters).

ESSAI

Point de fusion (*2.2.15*) : 54 °C à 60 °C.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 3,0, déterminé sur 10,0 g de monopalmitostéarate d'éthylèneglycol.

Indice d'iode (*2.5.4*) : au maximum 3,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 170 à 195, déterminé sur 2,0 g de monopalmitostéarate d'éthylèneglycol.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*). La composition en acides gras constitutifs de la substance est la suivante :

– *acide stéarique* : 40,0 pour cent à 60,0 pour cent,
– *somme des teneurs en acides palmitique et stéarique* : au minimum 90,0 pour cent.

Ethylèneglycol libre : au maximum 5,0 pour cent, en opérant comme décrit pour le dosage.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de monopalmitostéarate d'éthylèneglycol.

DOSAGE

Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Pesez 0,2 g environ (m), à 0,1 mg près, de monopalmitostéarate d'éthylèneglycol dans un flacon de 15 mL. Ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez jusqu'à dissolution. Chauffez doucement, si nécessaire. Pesez à nouveau le flacon et calculez la masse totale du solvant et de la substance (M).

Solutions témoins. Dans 4 flacons de 15 mL, pesez, à 0,1 mg près, 2,5 mg, 5,0 mg, 10,0 mg et 20,0 mg environ d'*éthylèneglycol R*. Ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez jusqu'à dissolution. Pesez à nouveau les flacons et calculez la concentration en éthylèneglycol en milligrammes par gramme dans chaque solution témoin.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,6 m, Ø = 7 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (diamètre des particules 5 µm et dimensions des pores 10 nm).

Phase mobile : *tétrahydrofurane R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : un réfractomètre différentiel.

Injection : 40 µL.

Rétention relative par rapport à l'éthylèneglycol : diesters = environ 0,76 et monoesters = environ 0,83.

Limites :

– *éthylèneglycol libre* : à partir de la courbe d'étalonnage obtenue avec les solutions témoins, déterminez la concentration C en milligrammes par gramme dans la solution à examiner et calculez la teneur pour cent dans la substance à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{C \times M}{m \times 10}$$

– *monoesters* : calculez la teneur pour cent en monoesters à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A}{A+B} \times (100 - D)$$

A = surface du pic dû aux monoesters,

B = surface du pic dû aux diesters,

D = teneur pour cent en éthylèneglycol libre + teneur pour cent en acides gras libres déterminée à l'aide de l'expression : $\frac{I_A \times 270}{561,1}$

I_A = indice d'acide.

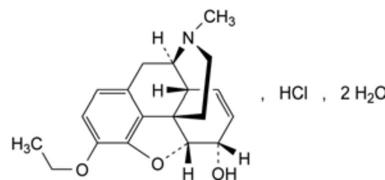
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0491

ÉTHYLMORPHINE (CHLORHYDRATE D')

Ethylmorphini hydrochloridum



$C_{19}H_{24}ClNO_3,2H_2O$ M_r 385,9

DÉFINITION

Chlorhydrate de 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-éthoxy-17-méthylmorphinan-6α-ol dihydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans le cyclohexane.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du chlorhydrate d'éthylmorphine de la Ph. Eur.*

B. Dans un tube à essai, dissolvez 0,5 g de chlorhydrate d'éthylmorphine dans 6 mL d'*eau R* et ajoutez 15 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Frottez la paroi du tube avec une baguette de verre. Il se forme un précipité cristallin blanc. Recueillez et lavez le précipité, puis dissolvez-le dans 20 mL d'*eau R* chauffée à 80 °C. Filtrez et refroidissez dans l'eau glacée. Les cristaux, après dessiccation sous vide pendant 12 h, présentent un point de fusion (*2.2.14*) de 85 °C à 89 °C.

Monographies D-E

C. A environ 10 mg de chlorhydrate d'éthylmorphine, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique R* et 0,05 mL de *solution de chlorure ferrique R2.* Chauffez au bain-marie. Il apparaît une coloration bleue. Ajoutez 0,05 mL d'*acide nitrique R,* la coloration vire au rouge.

D. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,500 g de chlorhydrate d'éthylmorphine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,02 M,* la solution est rouge. Ajoutez 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M,* la solution devient jaune.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 102 à – 105 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate d'éthylmorphine dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 12,5 mg de *codéine R* dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 0,5 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). A 1,0 mL de solution à examiner, ajoutez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : à 1,25 g d'*heptanesulfonate de sodium R,* ajoutez un mélange de 12,5 mL d'*acide acétique glacial R* et de 5 mL d'une solution de *triéthylamine R* à 20 pour cent *V/V* dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*. Complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*. A 550 mL de cette solution, ajoutez 450 mL de *méthanol R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de l'éthylmorphine.

Rétention relative par rapport à l'éthylmorphine (temps de rétention = environ 6,2 min) : impureté B = environ 0,7 ; impureté C = environ 0,8 ; impureté D = environ 1,3 ; impureté A = environ 2,5.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus à l'éthylmorphine et à l'impureté C.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté D par 0,4,
– *impuretés A, B, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total des impuretés autres que C* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 8,0 pour cent à 10,0 pour cent, déterminé sur 0,250 g de chlorhydrate d'éthylmorphine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'éthylmorphine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate d'éthylmorphine dans un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 30 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

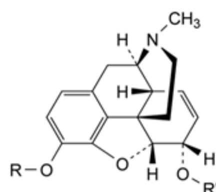
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 34,99 mg de $C_{19}H_{24}ClNO_3$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

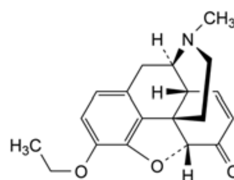
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



A. R = R′ = C_2H_5 : 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3,6α-diéthoxy-17-méthylmorphinane,

B. R = R′ = H : 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-17-méthylmorphinane-3,6α-diol (morphine),

C. R = CH_3, R′ = H : 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α-ol (codéine),

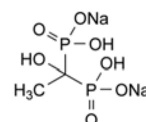


D. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-éthoxy-17-méthylmorphinan-6-one (éthylmorphinone).

01/2008:1778

ÉTIDRONATE DISODIQUE

Dinatrii etidronas



$C_2H_6Na_2O_7P_2$ M_r 250,0

[7414-83-7]

DÉFINITION

Dihydrogéno(1-hydroxyéthylidène)bisphosphonate de disodium.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou jaunâtre, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *étidronate disodique SCR*.
   La transmittance à environ 2000 cm^{-1} (5 µm) est au minimum de 40 pour cent sans compensation.

B. L'étidronate disodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,2 à 5,2.

Dissolvez 1,0 g d'étidronate disodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Impuretés A et B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg d'étidronate disodique dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. A 2,0 mL d'une solution d'*acide phosphorique R* à 0,3 g/L, ajoutez 2,0 mL d'une solution d'*acide phosphoreux R* à 0,25 g/L et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *résine échangeuse d'anions R* (5 µm),
- *température* : 35 °C.

Phase mobile : mélangez 0,2 mL d'*acide formique anhydre R* et 1000 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 3,5 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 80 g/L.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : réfractomètre différentiel.

Injection : 100 µL.

Conformité du système : solution témoin :
- *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté A et à l'impureté B.

Limites :
- *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'étidronate disodique satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 5,0 pour cent.

Dissolvez 50,0 mg d'étidronate disodique dans un mélange à volumes égaux d'*acide acétique anhydre R* et de *formamide R* puis complétez à 5,0 mL avec le même mélange de solvants. Utilisez 1,0 mL de solution.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g d'étidronate disodique dans 2 mL d'*acide formique R* et complétez à 50 mL avec de l'*acide acétique glacial R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 12,50 mg de $C_2H_6Na_2O_7P_2$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.

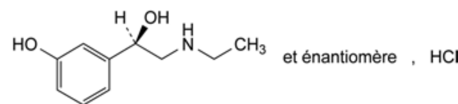
A. H_3PO_4 : acide phosphorique,

B. H_3PO_3 : acide phosphoreux.

01/2008:1205
corrigé 6.0

ÉTILÉFRINE (CHLORHYDRATE D')

Etilefrini hydrochloridum



$C_{10}H_{16}ClNO_2$ M_r 217,7
[943-17-9]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (1*RS*)-2-(éthylamino)-1-(3-hydroxyphényl)éthanol.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance désséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 118 °C à 122 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Préparation : pastilles de *chlorure de potassium R*.
   Comparaison : *chlorhydrate d'étiléfrine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
   Préparez les solutions à l'abri d'une lumière vive et développez les chromatogrammes à l'abri de la lumière.
   Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de chlorhydrate d'étiléfrine dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.
   Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *chlorhydrate d'étiléfrine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.
   Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de phényléphrine SCR* dans 2 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.
   Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.
   Phase mobile : *ammoniaque concentrée R*, *méthanol R*, *chlorure de méthylène R* (5:25:70 *V/V/V*).
   Dépôt : 5 µL.
   Développement : sur un parcours de 15 cm.
   Séchage : dans un courant d'air chaud.
   Détection : pulvérisez une solution de *permanganate de potassium R* à 10 g/L ; examinez à la lumière du jour après 15 min.
   Conformité du système : solution témoin (b) :
   - le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. A 0,2 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL d'*eau R*, 0,1 mL de *solution de sulfate de cuivre R* et 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. Il apparaît une coloration bleue. Ajoutez 2 mL d'*éther R* et agitez. La couche supérieure est incolore.

E. Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de chlorhydrate d'étiléfrine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate d'étiléfrine dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté A d'étiléfrine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). A 10,0 mL de solution témoin (a), ajoutez 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 35 volumes d'*acétonitrile R* et 65 volumes d'une solution de *laurilsulfate de sodium R* à 1,1 g/L ajustée à pH 2,3 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de l'étiléfrine.

Rétention relative par rapport à l'étiléfrine (temps de rétention = environ 9 min) : impureté E = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,8 ; impureté B = environ 0,9 ; impureté A = environ 1,2 ; impureté F = environ 1,7 ; impureté D = environ 4,5.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'étiléfrine et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent),
– *impuretés B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû au solvant.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm, déterminé sur 15 mL de solution S.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate d'étiléfrine dans 20 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate d'étiléfrine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'étiléfrine.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de chlorhydrate d'étiléfrine dans un mélange de 20 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 21,77 mg de $C_{10}H_{16}ClNO_2$.

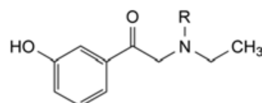
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

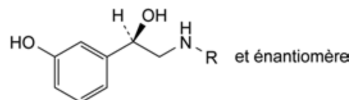
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *F.*



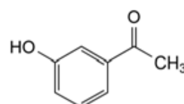
A. R = H : 2-(éthylamino)-1-(3-hydroxyphényl)éthanone (étiléfrone),

D. R = CH_2-C_6H_5 : 2-(benzyléthylamino)-1-(3-hydroxyphényl)éthanone (benzylétiléfrone),

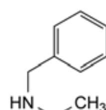


B. R = CH_3 : (1*RS*)-1-(3-hydroxyphényl)-2-(méthylamino)éthanol (phényléphrine),

C. R = H : (1*RS*)-2-amino-1-(3-hydroxyphényl)éthanol (norfénéfrine),



E. 1-(3-hydroxyphényl)éthanone (3-hydroxyacétophénone),

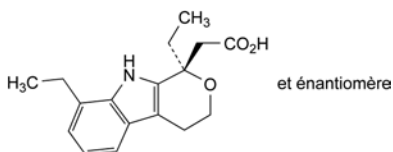


F. *N*-benzyléthanamine (benzyléthylamine).

01/2008:1422

ÉTODOLAC

Etodolacum



$C_{17}H_{21}NO_3$ M_r 287,4
[41340-25-4]

DÉFINITION

Acide 2-[(1*RS*)-1,8-diéthyl-1,3,4,9-tétrahydropyrano-[3,4-*b*]indol-1-yl]acétique.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 144 °C à 150 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *étodolac SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'étodolac dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*étodolac SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Plaque : *plaque au gel de silice* GF_{254} *pour CCM R* préalablement activée par chauffage à 105 °C pendant 1 h.
Placez la plaque dans une cuve non saturée contenant un mélange de 20 volumes d'une solution d'*acide ascorbique R* à 25 g/L et de 80 volumes de *méthanol R*. Développez jusqu'à 1 cm au-dessus de la ligne de dépôt, retirez la plaque et laissez sécher pendant au moins 30 min.
Phase mobile : *acide acétique glacial R, éthanol anhydre R, toluène R* (0,5:30:70 *V/V/V*).
Dépôt : 10 μL.
Développement : sur les 2/3 de la plaque.
Séchage : à l'air.
Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg d'étodolac dans de l'*acétonitrile R1* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile R1.* Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*acétonitrile R1.*

Solution témoin (b). Dissolvez 4 mg d'*impureté H d'étodolac SCR* dans la solution à examiner et complétez à 10 mL avec la même solution. Prélevez 0,5 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec de l'*acétonitrile R1.*

Solution témoin (c). Dissolvez 4 mg d'*étodolac pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E, F, G, H, I, K) dans 10 mL d'*acétonitrile R1.*

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice butylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3,5 μm),
- *température* : 35 °C.

Phase mobile :
- *phase mobile A* : solution d'*acétate d'ammonium R* à 0,77 g/L ;
- *phase mobile B* : phase mobile A, *acétonitrile R1* (10:90 *V/V*) ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 25	80 → 50	20 → 50
25 - 42	50	50
42 - 48	50 → 80	50 → 20

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 5 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*étodolac pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E, F, G, H, I et K.

Rétention relative par rapport à l'étodolac (temps de rétention = environ 16,7 min) : impureté A = environ 0,68 ; impureté B = environ 0,83 ; impureté C = environ 0,85 ; impureté H = environ 1,09 ; impureté D = environ 1,17 ; impureté G = environ 1,19 ; impureté E = environ 1,20 ; impureté F = environ 1,22 ; impureté I = environ 1,50 ; impureté K = environ 2,37.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'étodolac et à l'impureté H.

Limites :
- *impureté C* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
- *impuretés A, B, D, E, F, G, H, I, K* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Chlorures : au maximum 300 ppm.

Dissolvez 1,0 g d'étodolac dans 60 mL de *méthanol R*, ajoutez 10 mL d'*eau R* et 20 mL d'*acide nitrique dilué R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,01 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *nitrate d'argent 0,01 M* correspond à 0,3545 mg de Cl.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'étodolac satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'étodolac.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'étodolac.

DOSAGE

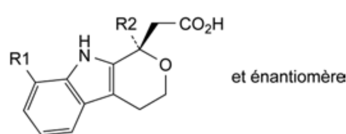
Dissolvez 0,250 g d'étodolac dans 60 mL de *méthanol R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 28,74 mg de $C_{17}H_{21}NO_3$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, K.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *J, L.*



A. R1 = H, R2 = CH_2-CH_3 : acide 2-[(1*RS*)-1-éthyl-1,3,4,9-tétrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]acétique (étodolac 8-déséthylé),

B. R1 = CH_3, R2 = CH_2-CH_3 : acide 2-[(1*RS*)-1-éthyl-8-méthyl-1,3,4,9-tétrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]acétique (étodolac 8-méthylé),

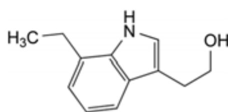
C. R1 = CH_2-CH_3, R2 = CH_3 : acide 2-[(1*RS*)-8-éthyl-1-méthyl-1,3,4,9-tétrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]acétique (étodolac 1-méthylé),

D. R1 = $CH(CH_3)_2$, R2 = CH_2-CH_3 : acide 2-[(1*RS*)-1-éthyl-8-(1-méthyléthyl)-1,3,4,9-tétrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]acétique (étodolac 8-isopropylé),

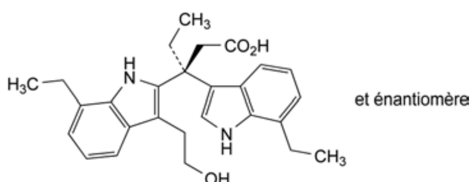
E. R1 = CH_2-CH_2-CH_3, R2 = CH_2-CH_3 : acide 2-[(1*RS*)-1-éthyl-8-propyl-1,3,4,9-tétrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]acétique (étodolac 8-propylé),

F. R1 = CH_2-CH_3, R2 = $CH(CH_3)_2$: acide 2-[(1*RS*)-8-éthyl-1-(1-méthyléthyl)-1,3,4,9-tétrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]acétique (étodolac 1-isopropylé),

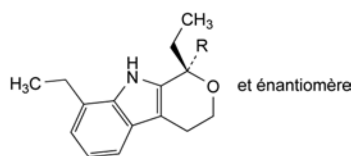
G. R1 = CH_2-CH_3, R2 = CH_2-CH_2-CH_3 : acide 2-[(1*RS*)-8-éthyl-1-propyl-1,3,4,9-tétrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]acétique (étodolac 1-propylé),



H. 2-(7-éthyl-1*H*-indol-3-yl)éthanol,

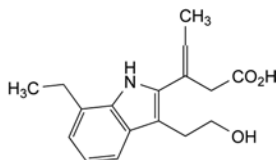


I. acide (3*RS*)-3-[7-éthyl-3-(2-hydroxyéthyl)-1*H*-indol-2-yl]-3-(7-éthyl-1*H*-indol-3-yl)pentanoïque (dimère d'étodolac),



J. R = CH_3 : (1*RS*)-1,8-diéthyl-1-méthyl-1,3,4,9-tétrahydropyrano[3,4-*b*]indole (étodolac décarboxylé),

K. R = CH_2-CO-O-CH_3 : 2-[(1*RS*)-1,8-diéthyl-1,3,4,9-tétrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]acétate de méthyle (ester méthylique de l'étodolac),

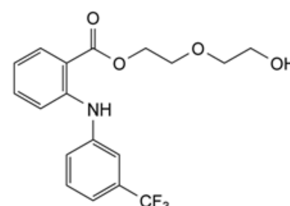


L. acide (*EZ*)-3-[7-éthyl-3-(2-hydroxyéthyl)-1*H*-indol-2-yl]pent-3-énoïque.

01/2008:1513

ÉTOFÉNAMATE

Etofenamatum



$C_{18}H_{18}F_3NO_4$ M_r 369,4

[30544-47-9]

DÉFINITION

2-[[3-(Trifluorométhyl)phényl]amino]benzoate de 2-(2-hydroxyéthoxy)éthyle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : liquide visqueux jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, miscible à l'alcool et à l'acétate d'éthyle.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *étofénamate SCR*.

Préparation : pellicules.

ESSAI

Aspect de la substance. L'étofénamate est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin JV_1 (*2.2.2, Procédé II*).

Impureté F. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Etalon interne : *tétradécane R*.

Solution A. Dissolvez 6,0 mg de *tétradécane R* dans de l'*hexane R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution B. A 6,0 mg de *diéthylène glycol R* dans une fiole jaugée de 10 mL, ajoutez 3 mL de *N-méthyltriméthylsilyl-trifluoroacétamide R* et chauffez pendant 30 min à 50 °C. Laissez refroidir, puis complétez à 10,0 mL avec du *N-méthyltriméthylsilyl-trifluoroacétamide R*.

Solution à examiner. A 0,200 g d'étofénamate, ajoutez 10 µL de solution A. Ajoutez 2 mL de *N-méthyltriméthylsilyl-trifluoroacétamide R* et chauffez pendant 30 min à 50 °C.

Solution témoin. A 2,0 mL de *N-méthyltriméthylsilyl-trifluoroacétamide R*, ajoutez 10 µL de solution A et 10 µL de solution B.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,20 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 0,33 µm).

Gaz vecteur : *hydrogène pour chromatographie R*.

Débit : 0,9 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)	Vitesse (°C/min)
Colonne	0 - 13	60 → 150	7
	13 - 19	150 → 300	25
	19 - 34	300	
Chambre à injection		150	
Détecteur		300	

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 0,2 µL.

Limite :

– *impureté F* : au maximum 0,1 pour cent.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg d'étofénamate dans 30 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté G d'étofénamate SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. Prélevez 0,2 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec un mélange de 40 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 0,2 mL de la solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 40 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *méthanol R*.

Solution témoin (c). A 5,0 mL de solution témoin (a), ajoutez 5,0 mL de solution témoin (b).

Solution témoin (d). Dissolvez 10,0 mg d'*étofénamate pour identification des pics SCR* (contenant de l'étofénamate dopé avec environ 1 pour cent des impuretés A, B, C, D et E) dans 6,0 mL de *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 1,3 g de *phosphate d'ammonium R* et 4,0 g d'*hydroxyde de tétrabutylammonium R* dans 900 mL d'*eau R*. Ajustez le pH à 8,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 13	40	60
13 - 20	40 → 10	60 → 90
20 - 25	10	90
25 - 26	10 → 40	90 → 60
26 - 31	40	60

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 286 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport à l'étofénamate (temps de rétention = environ 13 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté C = environ 0,7 ; impureté G = environ 0,85 ; impureté E = environ 1,5 ; impureté B = environ 1,6 ; impureté D = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2,3 entre les pics dus à l'impureté G et à l'étofénamate.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,62 ; impureté C = 0,45 ; impureté D = 0,77 ;
– *impureté A* : au maximum 1,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impureté D* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impureté E* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impureté G* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la moitié de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'étofénamate satisfont à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'étofénamate.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'étofénamate.

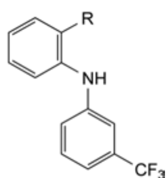
DOSAGE

A 3,000 g d'étofénamate, ajoutez 20 mL de *2-propanol R* et 20,0 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*, puis chauffez à reflux pendant 2 h. Ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Après refroidissement, titrez par l'*acide chlorhydrique 1 M* jusqu'à disparition de la coloration. Effectuez un titragez à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 0,3694 g de $C_{18}H_{18}F_3NO_4$.

Monographies D-E

IMPURETÉS



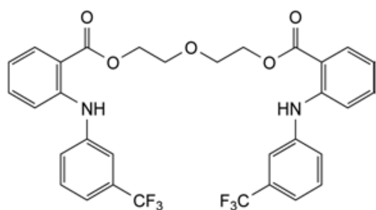
A. R = CO_2H : acide 2-[[3-(trifluorométhyl)phényl]amino]benzoïque (acide flufénamique),

B. R = $CO\text{-}O\text{-}C_4H_9$: 2-[[3-(trifluorométhyl)phényl]amino]benzoate de butyle (flufénamate de butyle),

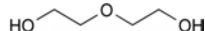
C. R = H : *N*-phényl-3-(trifluorométhyl)aniline,

E. R = $CO\text{-}[O\text{-}CH_2\text{-}CH_2]_3\text{-}CH_2\text{-}CH_3$: 2-[[3-(trifluorométhyl)phényl]amino]benzoate de 2-(2-butoxyéthoxy)éthyle,

G. R = $CO\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}OH$: 2-[[3-(trifluorométhyl)phényl]amino]benzoate de 2-hydroxyéthyle,



D. bis[2-[[3-(trifluorométhyl)phényl]amino]benzoate] de 2,2′-oxybis(éthylène),

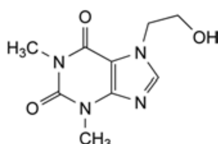


F. 2,2′-oxydiéthanol.

01/2008:0492
corrigé 6.0

ÉTOFYLLINE

Etofyllinum



$C_9H_{12}N_4O_3$ M_r 224,2
[519-37-9]

DÉFINITION

L'étofylline contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 7-(2-hydroxyéthyl)-1,3-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) de l'étofylline est de 161 °C à 166 °C.

B. Examinez l'étofylline par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*étofylline SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles préparées à partir de 0,5 mg à 1 mg de substance pour 0,3 g de *bromure de potassium R*.

C. Dissolvez 1 g d'étofylline dans 5 mL d'*anhydride acétique R* et chauffez à reflux pendant 15 min. Laissez refroidir et ajoutez 100 mL d'un mélange de 20 volumes d'*éther R* et de 80 volumes d'*éther de pétrole R*. Refroidissez dans de l'eau glacée pendant 20 min au moins en agitant de temps en temps. Filtrez et lavez le précipité avec le mélange de 20 volumes d'*éther R* et de 80 volumes d'*éther de pétrole R*. Laissez cristalliser dans l'*alcool R* et séchez les cristaux sous vide. Le point de fusion (*2.2.14*) des cristaux est de 101 °C à 105 °C.

D. L'étofylline donne la réaction des xanthines (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g d'étofylline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,25 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. La solution est colorée en jaune ou en vert. Le virage au bleu de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* HF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,3 g d'étofylline dans un mélange de 20 volumes d'*eau R* et de 30 volumes de *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants. Préparez extemporanément.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 0,2 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *théophylline R* dans du *méthanol R*, ajoutez 0,3 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R*, de 10 volumes d'*éthanol R* et de 90 volumes de *chloroforme R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent) et une seule d'entre elles peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (400 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'étofylline, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'étofylline, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Afin d'éviter un échauffement trop important du milieu réactionnel, mélangez soigneusement pendant le titrage et arrêtez le titrage immédiatement après le point de fin de titrage.

Dissolvez 0,200 g d'étofylline dans 3,0 mL d'*acide formique anhydre R* et ajoutez 50,0 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

Monographies D-E

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 22,42 mg de $C_9H_{12}N_4O_3$.

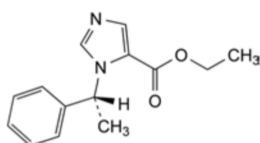
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1514
corrigé 7.0

ÉTOMIDATE

Etomidatum



$C_{14}H_{16}N_2O_2$ M_r 244,3
[33125-97-2]

DÉFINITION

1-[(1*R*)-1-Phényléthyl]-1*H*-imidazole-5-carboxylate d'éthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

F : environ 68 °C.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *étomidate SCR*.

B. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,25 g d'étomidate dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 67 à + 70 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *éthanol anhydre R, eau R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'étomidate dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*étomidate SCR* et 5,0 mg d'*impureté B d'étomidate SCR* dans le mélange de solvants, puis complétez à 250,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *carbonate d'ammonium R* à 5 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	90 → 30	10 → 70
5 - 6	30 → 10	70 → 90
6 - 10	10	90

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 10 µL.

Temps de rétention : impureté B = environ 4,5 min ; étomidate = environ 5,0 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'étomidate ; si nécessaire, ajustez la concentration de carbonate d'ammonium dans la phase mobile ou la programmation du gradient linéaire.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 40 °C pendant 4 h sur 1,000 g d'étomidate.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'étomidate.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g d'étomidate dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R.*

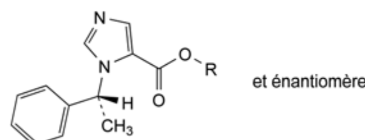
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 24,43 mg de $C_{14}H_{16}N_2O_2$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. R = H : acide 1-[(1*RS*)-1-phényléthyl]-1*H*-imidazole-5-carboxylique,

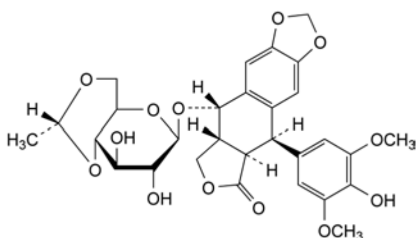
B. R = CH_3 : 1-[(1*RS*)-1-phényléthyl]-1*H*-imidazole-5-carboxylate de méthyle (métomidate),

C. R = $CH(CH_3)_2$: 1-[(1*RS*)-1-phényléthyl]-1*H*-imidazole-5-carboxylate de 1-méthyléthyle.

01/2008:0823

ÉTOPOSIDE

Etoposidum



$C_{29}H_{32}O_{13}$ M_r 588,6

[33419-42-0]

DÉFINITION

(5*R*,5a*R*,8a*R*,9*S*)-9-[[4,6-*O*-[(*R*)-Ethylidène]-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-5,8,8a,9-tétrahydroisobenzofuro[5,6-*f*][1,3]benzodioxol-6(5a*H*)-one.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *étoposide SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'étoposide dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 2 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*étoposide SCR* dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 2 mL avec le même mélange de solvants.

Plaque : plaque recouverte de *gel de silice H R*.

Phase mobile : *eau R, acide acétique glacial R, acétone R, chlorure de méthylène R* (1,5:8:20:100 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL en bandes de 10 mm de large.

Développement : immédiat, sur un parcours de 17 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud pendant 5 min.

Détection : pulvérisez un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique R* et de 9 volumes d'*alcool R* et chauffez à 140 °C pendant 15 min. Couvrez immédiatement la plaque d'une plaque de verre, de mêmes dimensions. Examinez à la lumière du jour.

Résultats : la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dans un tube à essai, dissolvez environ 5 mg d'étoposide dans 5 mL d'*acide acétique glacial R*. Ajoutez 0,05 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Mélangez, puis ajoutez prudemment 2 mL d'*acide sulfurique R*, en évitant de mélanger les 2 couches. Laissez reposer pendant environ 30 min ; il se développe un anneau rose ou brun-rouge à l'interface des 2 liquides et la couche supérieure est jaune.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 ou JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,6 g d'étoposide dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 106 à – 114 (substance anhydre).

Dissolvez 50 mg d'étoposide dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 40 mg d'étoposide dans un mélange à volumes égaux de phase mobile A et de phase mobile B et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de phases mobiles.

Solution à examiner (b). Dissolvez 50,0 mg d'étoposide dans un mélange à volumes égaux de phase mobile A et de phase mobile B et complétez à 50,0 mL avec le même mélange de phases mobiles.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec un mélange à volumes égaux de phase mobile A et de phase mobile B. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec un mélange à volumes égaux de phase mobile A et de phase mobile B.

Solution témoin (b). Prélevez 4,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec un mélange à volumes égaux de phase mobile A et de phase mobile B.

Solution témoin (c). Dissolvez 50,0 mg d'*étoposide SCR* dans un mélange à volumes égaux de phase mobile A et de phase mobile B et complétez à 50,0 mL avec le même mélange de phases mobiles.

Solution témoin (d). A 10 mL de solution à examiner (b), ajoutez 0,1 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 4 pour cent *V/V* et 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*, puis de l'*hydroxyde de sodium 1 M* jusqu'à ce que la solution se colore faiblement en rose (environ 0,15 mL). Après 15 min, ajoutez 0,1 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 4 pour cent *V/V*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *triéthylamine R, acide formique anhydre R, eau R* (1:1:998 *V/V/V*),
– *phase mobile B* : *triéthylamine R, acide formique anhydre R, acétonitrile R* (1:1:998 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 7	75	25
7 - 23	75 → 27	25 → 73
23 - 25	27 → 75	73 → 25
25 - 40	75	25

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 285 nm.

Injection : 10 µL ; injectez la solution à examiner (a) et les solutions témoins (a), (b) et (d).

Temps de rétention : les temps de rétention et l'ordre d'élution sont semblables à ceux indiqués dans le chromatogramme (figure 0823.-1).

Conformité du système : solution témoin (d) : continuez la chromatographie jusqu'à ce que le pic correspondant à la phénolphtaléine soit élué.

– le chromatogramme présente 2 pics principaux correspondant à l'étoposide et à l'impureté B. Ne tenez pas compte d'un pic correspondant à la phénolphtaléine.

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'étoposide et à l'impureté B.

Si nécessaire, augmentez légèrement la proportion de la phase mobile A pendant la phase isocratique du gradient. Lorsque les chromatogrammes sont enregistrés dans les conditions prescrites, les temps de rétention des pics du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) sont semblables à ceux indiqués dans le chromatogramme (figure 0823.-2).

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent), et 2 au plus de ces pics présentent une surface supérieure à celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),

– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). Ne tenez pas compte du pic dû au solvant.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'étoposide satisfait à l'essai limite C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 6,0 pour cent, déterminé sur 0,250 g d'étoposide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'étoposide.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

Conformité du système :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après injection de la solution témoin (c) 6 fois.

Calculez la teneur pour cent en $C_{29}H_{32}O_{13}$ à partir de la surface des pics et de la teneur déclarée de l'*étoposide SCR* .

CONSERVATION

En récipient étanche.

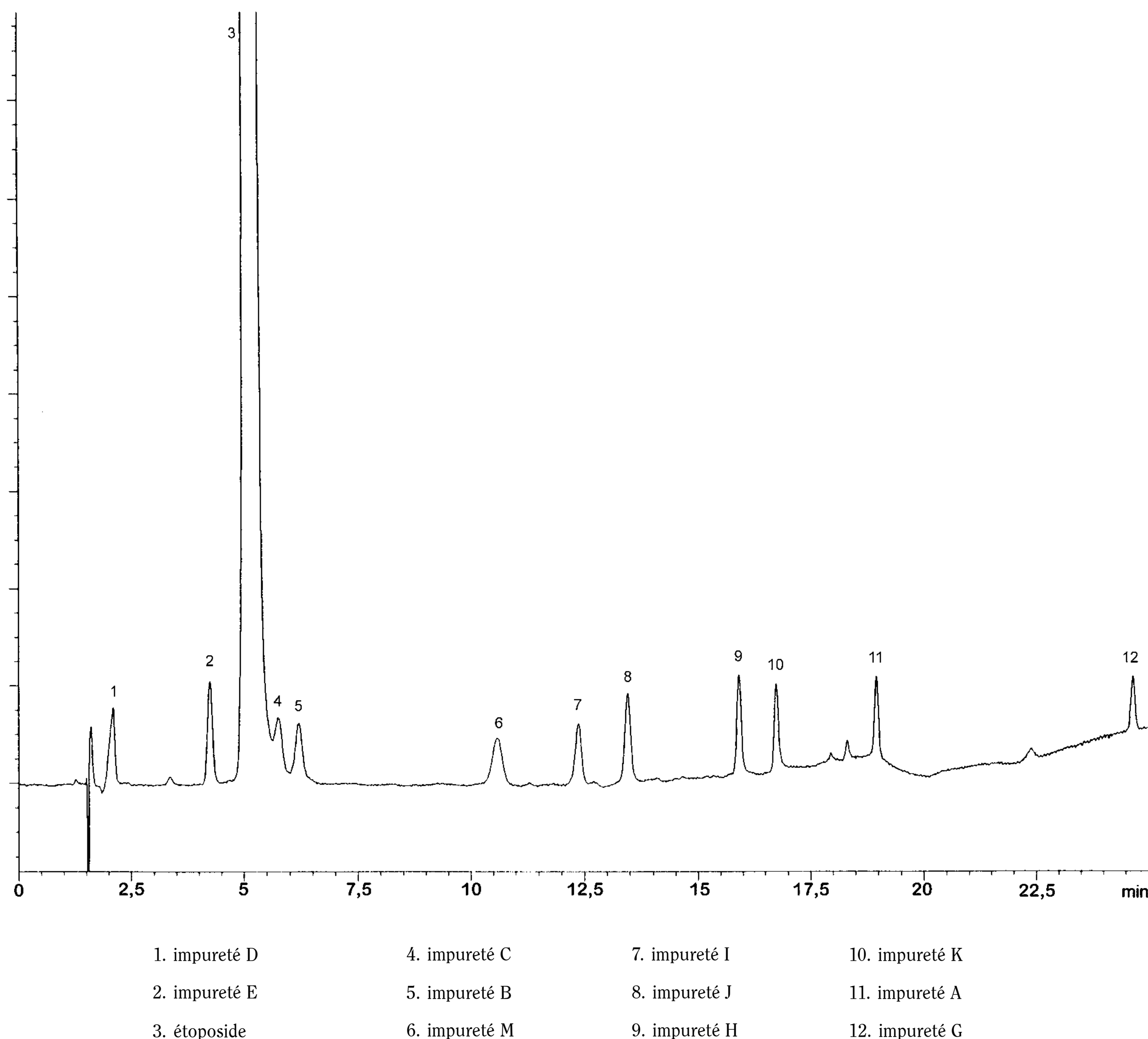
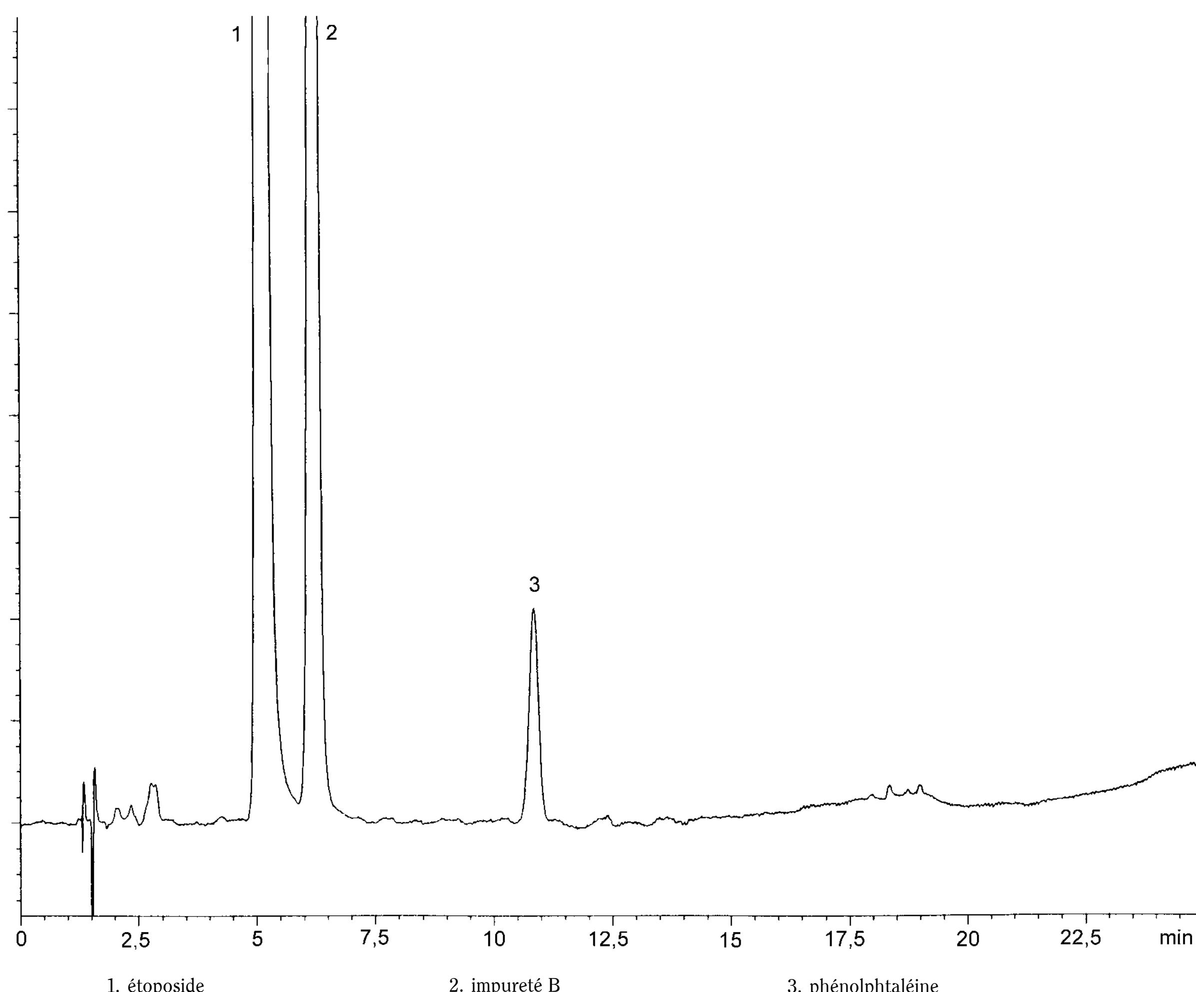


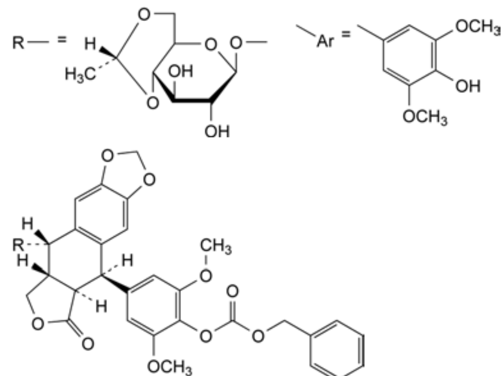
Figure 0823.-1. – *Chromatogramme pour l'essai des substances apparentées de l'étoposide*



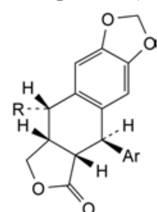
1. étoposide 2. impureté B 3. phénolphtaléine

Figure 0823.-2. – *Chromatogramme pour la solution témoin (d) de l'essai des substances apparentées de l'étoposide*

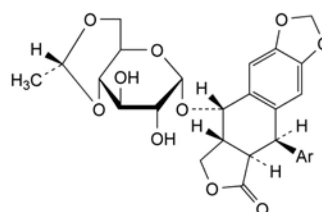
IMPURETÉS



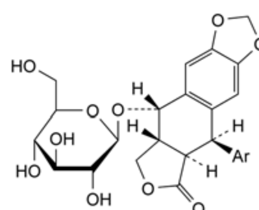
A. (5*R*,5a*R*,8a*R*,9*S*)-5-[4-[[(benzyloxy)carbonyl]oxy]-3,5-diméthoxyphényl]-9-[[4,6-*O*-[(*R*)-éthylidène]-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5,8,8a,9-tétrahydroisobenzofuro[5,6-*f*][1,3]benzodioxol-6(5a*H*)-one (4′-carbobenzoyloxyéthylidène-lignane P),



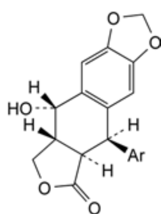
B. (5*R*,5a*S*,8a*R*,9*S*)-9-[[4,6-*O*-[(*R*)-éthylidène]-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-5,8,8a,9-tétrahydroisobenzofuro[5,6-*f*][1,3]benzodioxol-6(5a*H*)-one (picroéthylidène-lignane P ; *cis*-étoposide),



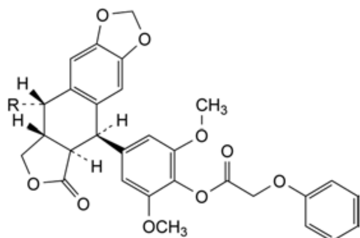
C. (5*R*,5a*R*,8a*R*,9*S*)-9-[[4,6-*O*-[(*R*)-éthylidène]-α-D-glucopyranosyl]oxy]-5-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-5,8,8a,9-tétrahydroisobenzofuro[5,6-*f*][1,3]benzodioxol-6(5a*H*)-one (α-étoposide),



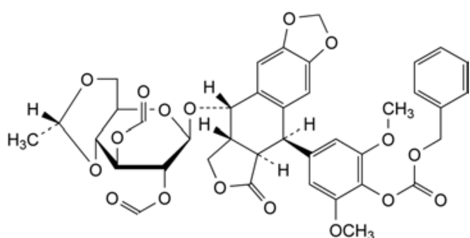
D. (5*R*,5a*R*,8a*R*,9*S*)-9-(β-D-glucopyranosyloxy)-5-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-5,8,8a,9-tétrahydroisobenzofuro[5,6-*f*][1,3]benzodioxol-6(5a*H*)-one (lignane P),



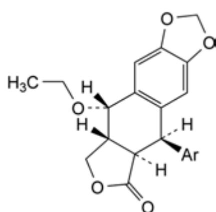
E. (5*R*,5a*R*,8a*R*,9*S*)-9-hydroxy-5-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-5,8,8a,9-tétrahydroisobenzofuro[5,6-*f*][1,3]benzodioxol-6(5a*H*)-one (4′-déméthylépipodophyllotoxine),



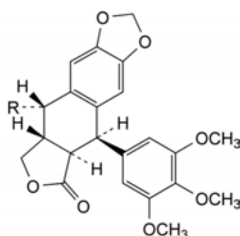
F. (5*R*,5a*R*,8a*R*,9*S*)-9-[[4,6-*O*-[(*R*)-éthylidène]-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-[4-[(phénoxyacétyl)oxy]-3,5-diméthoxyphényl]-5,8,8a,9-tétrahydroisobenzofuro[5,6-*f*][1,3]benzodioxol-6(5a*H*)-one (4′-phénoxyacétylétoposide),



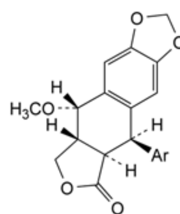
G. (5*R*,5a*R*,8a*R*,9*S*)-5-[4-[[(benzyloxy)carbonyl]oxy]-3,5-diméthoxyphényl]-9-[[4,6-*O*-[(*R*)-éthylidène]-2,3-di-*O*-formyl-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5,8,8a,9-tétrahydroisobenzofuro[5,6-*f*][1,3]benzodioxol-6(5a*H*)-one (4′-carbobenzoyloxydiformyléthylidène-lignane P),



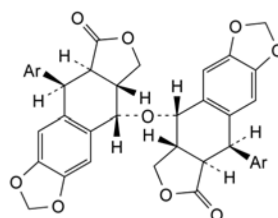
H. (5*R*,5a*R*,8a*R*,9*S*)-9-éthoxy-5-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-5,8,8a,9-tétrahydroisobenzofuro[5,6-*f*][1,3]benzodioxol-6(5a*H*)-one (4′-*O*-déméthyl-1-*O*-éthylépipodophyllotoxine),



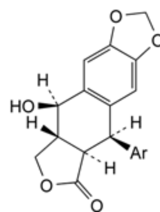
I. (5*R*,5a*R*,8a*R*,9*S*)-9-[[4,6-*O*-[(*R*)-éthylidène]-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-(3,4,5-triméthoxyphényl)-5,8,8a,9-tétrahydroisobenzofuro[5,6-*f*][1,3]benzodioxol-6(5a*H*)-one (4-*O*-méthyléthylidène-lignane P),



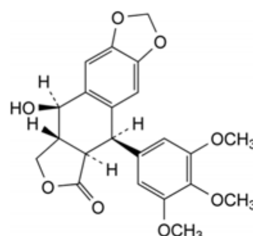
J. (5*R*,5a*R*,8a*R*,9*S*)-5-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-9-méthoxy-5,8,8a,9-tétrahydroisobenzofuro[5,6-*f*][1,3]benzodioxol-6(5a*H*)-one (4′-*O*-déméthyl-1-*O*-méthylépipodophyllotoxine),



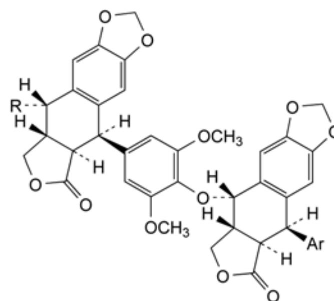
K. 9,9′-oxybis[(5*R*,5a*R*,8a*R*,9*S*)-5-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-5,8,8a,9-tétrahydroisobenzofuro[5,6-*f*][1,3]benzodioxol-6(5a*H*)-one] (di-4′-*O*-déméthylépipodophyllotoxine),



L. (5*R*,5a*R*,8a*R*,9*R*)-9-hydroxy-5-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-5,8,8a,9-tétrahydroisobenzofuro[5,6-*f*][1,3]benzodioxol-6(5a*H*)-one (4′-*O*-déméthylpodophyllotoxine),



M. (5*R*,5a*R*,8a*R*,9*R*)-9-hydroxy-5-(3,4,5-triméthoxyphényl)-5,8,8a,9-tétrahydroisobenzofuro[5,6-*f*][1,3]benzodioxol-6(5a*H*)-one (podophyllotoxine),

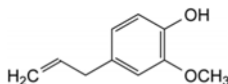


N. (5*R*,5a*R*,8a*R*,9*S*)-9-[[4,6-*O*-[(*R*)-éthylidène]-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-[4-[[(5*R*,5a*R*,8a*R*,9*S*)-5-(4-hydroxy-3,5-diméthoxyphényl)-6-oxo-5,5a,6,8,8a,9-hexahydroisobenzofuro[5,6-*f*][1,3]benzodioxol-9-yl]oxy]-3,5-diméthoxyphényl]-5,8,8a,9-tétrahydroisobenzofuro[5,6-*f*][1,3]benzodioxol-6(5a*H*)-one.

01/2008:1100

EUGÉNOL

Eugenolum



$C_{10}H_{12}O_2$ M_r 164,2

[97-53-0]

DÉFINITION

2-Méthoxy-4-(prop-2-ényl)phénol.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore ou jaune pâle, brunissant à l'air.

L'eugénol présente une odeur prononcée de clou de girofle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 70 pour cent *V/V*, pratiquement insoluble dans le glycérol, miscible à l'éthanol à 96 pour cent, à l'acide acétique glacial, au chlorure de méthylène et aux huiles grasses.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Indice de réfraction (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *eugénol SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 µL d'eugénol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 50 µL d'*eugénol SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acétate d'éthyle R, toluène R* (10:90 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air froid.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Détection B : pulvérisez de la *solution d'aldéhyde anisique R* et chauffez à 100-105 °C pendant 10 min.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez 0,05 mL d'eugénol dans 2 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 0,1 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Il apparaît une coloration vert foncé qui vire au vert-jaune dans les 10 min.

ESSAI

Densité (*2.2.5*) : 1,066 à 1,070.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,540 à 1,542.

Dimères et oligomères. Dissolvez 0,150 g d'eugénol dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution à 330 nm est au maximum de 0,25.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g d'eugénol dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 50 mg de *vanilline R* (impureté H) dans 1 mL de solution à examiner et complétez à 5 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *polyméthylphénylsiloxane R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:40.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 2	80
	2 - 27	80 → 280
	27 - 47	280
Chambre à injection		250
Détecteur		280

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rétention relative* par rapport à l'eugénol : impureté H = au minimum 1,1.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 pour cent,
– *somme des impuretés ayant une rétention relative supérieure à 2,0 par rapport à l'eugénol* : au maximum 1,0 pour cent,
– *total* : au maximum 3,0 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

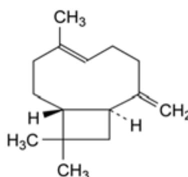
Hydrocarbures. Dans un tube à essai bouché, dissolvez 1 mL d'eugénol dans 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et ajoutez 30 mL d'*eau R*. Examinée immédiatement, la solution est jaune et limpide (*2.2.1*).

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'eugénol.

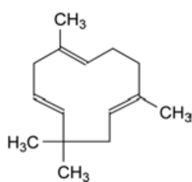
CONSERVATION

En récipient bien rempli, à l'abri de la lumière.

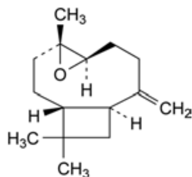
IMPURETÉS



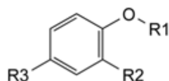
A. (1*R*,4*E*,9*S*)-4,11,11-triméthyl-8-méthylènebicyclo[7.2.0]-undéc-4-ène (β-caryophyllène),



B. (1*E*,4*E*,8*E*)-2,6,6,9-tétraméthylcycloundéca-1,4,8-triène (α-humulène, α-caryophyllène),



C. (1*R*,4*R*,6*R*,10*S*)-4,12,12-triméthyl-9-méthylène-5-oxatricyclo[8.2.0.0^{4,6}]dodécane (oxyde de β-caryophyllène),



D. R1 = H, R2 = H, R3 = CH_2-CH=CH_2 : 4-(prop-2-ényl)phénol,

E. R1 = CH_3, R2 = OCH_3, R3 = CH_2-CH=CH_2 : 1,2-diméthoxy-4-(prop-2-ényl)benzène (éther méthylique d'eugénol),

F. R1 = H, R2 = OCH_3, R3 = CH=CH-CH_3 (*cis*) : 2-méthoxy-4-[(*Z*)-prop-1-ényl]phénol (*cis*-isoeugénol),

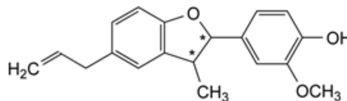
G. R1 = H, R2 = OCH_3, R3 = CH=CH-CH_3 (*trans*) : 2-méthoxy-4-[(*E*)-prop-1-ényl]phénol (*trans*-isoeugénol),

H. R1 = H, R2 = OCH_3, R3 = CHO : 4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde (vanilline),

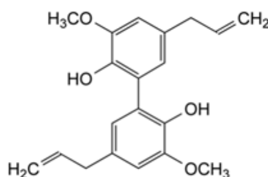
I. R1 = CO-CH_3, R2 = OCH_3, R3 = CH_2-CH=CH_2 : acétate de 2-méthoxy-4-(prop-2-ényl)phényle (acétyleugénol),

J. R1 = H, R2 = OCH_3, R3 = CO-CH=CH_2 : 1-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)prop-2-énone,

K. R1 = H, R2 = OCH_3, R3 = CH=CH-CHO : (*E*)-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)prop-2-énal (aldéhyde *trans*-coniférylique),

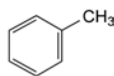


L. 2-méthoxy-4-[3-méthyl-5-(prop-2-ényl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl]phénol (déshydrodiisoeugénol),



M. 3,3′-diméthoxy-5,5′-bis(prop-2-ényl)biphényle-2,2′-diol (déshydrodieugénol),

N. O. 2 autres composés dimériques de structure inconnue,



P. toluène.

Monographies D-E

F

Facteur VII de coagulation humain.. 2157
Facteur VIII de coagulation humain.. 2158
Facteur VIII de coagulation humain (ADNr).. 2159
Facteur IX de coagulation humain.. 2160
Facteur XI de coagulation humain.. 2161
Facteur Willebrand humain 2162
Famotidine 2164
Fébantel pour usage vétérinaire.. 2165
Felbinac.. 2166
Félodipine.. 2167
Félypressine.. 2168
Fenbendazole pour usage vétérinaire.. 2169
Fenbufène.. 2170
Fénofibrate.. 2171
Fénotérol (bromhydrate de) 2173
Fentanyl.. 2174
Fentanyl (citrate de) .. 2175
Fenticonazole (nitrate de).. 2176
Ferrique (chlorure) hexahydraté.. 2178
Fexofénadine (chlorhydrate de).. 2178
Fibrinogène humain.. 2180
Filgrastim (solution concentrée de).. 2181
Finastéride.. 2184
Flavoxate (chlorhydrate de).. 2185
Flécaïnide (acétate de).. 2186
Flubendazole.. 2187
Flucloxacilline magnésique octahydratée.. 2188
Flucloxacilline sodique.. 2190
Fluconazole.. 2191
Flucytosine.. 2193
Fludarabine (phosphate de) 2195
Fludrocortisone (acétate de).. 2197
Flumazénil.. 2199
Fluméquine.. 2200
Flumétasone (pivalate de).. 2201
Flunarizine (dichlorhydrate de).. 2202
Flunitrazépam 2204
Flunixine méglumine pour usage vétérinaire 2205
Fluocinolone (acétonide de).. 2206
Fluocortolone (pivalate de) 2207
Fluorescéine.. 2208
Fluorescéine sodique.. 2209
Fluorouracile.. 2211
Fluoxétine (chlorhydrate de).. 2212
Flupentixol (dichlorhydrate de).. 2214
Fluphénazine (décanoate de).. 2216
Fluphénazine (dichlorhydrate de).. 2217
Fluphénazine (énantate de) 2219
Flurazépam (monochlorhydrate de).. 2220
Flurbiprofène.. 2221
Fluspirilène.. 2222
Flutamide 2223
Fluticasone (propionate de) 2224
Flutrimazole.. 2226
Fluvastatine sodique.. 2227
Fluvoxamine (maléate de).. 2229
Foie de morue d'élevage (huile de).. 2230
Foie de morue (huile de) (type A) 2235
Foie de morue (huile de) (type B).. 2239
Folique (acide).. 2243
Formaldéhyde (solution de) à 35 pour cent 2245
Formotérol (fumarate de) dihydraté.. 2245
Foscarnet sodique hexahydraté.. 2247
Fosfomycine calcique.. 2249
Fosfomycine sodique.. 2250
Fosfomycine trométamol.. 2251
Fosinopril sodique.. 2252
Framycétine (sulfate de).. 2255
Fructose.. 2256
Fumarate ferreux.. 2257
Furosémide 2259
Fusidique (acide).. 2260

01/2011:1224

FACTEUR VII DE COAGULATION HUMAIN

Factor VII coagulationis humanus

DÉFINITION

Le facteur VII de coagulation humain est une fraction de protéines plasmatiques qui contient le facteur VII, un dérivé glycoprotéique à chaîne unique, et qui peut également contenir de faibles quantités de sa forme activée, le dérivé à deux chaînes facteur VIIa. Il peut également contenir les facteurs de coagulation II, IX et X, de la protéine C et de la protéine S. Il est préparé à partir de plasma humain conforme à la monographie *Plasma humain pour fractionnement (0853)*.

L'activité de la préparation, reconstituée selon les indications figurant sur l'étiquette, n'est pas inférieure à 15 UI de facteur VII par millilitre.

PRODUCTION

La méthode de préparation permet de réduire autant que possible l'activation des facteurs de coagulation (afin de limiter le pouvoir thrombogène), et comprend une ou plusieurs étapes dont il a été démontré qu'elles éliminent ou inactivent les agents infectieux connus ; si des substances sont utilisées pour inactiver les virus pendant la production, le procédé de purification ultérieur doit être validé de façon à démontrer que la concentration de ces substances est ramenée à un niveau convenable et que les résidus éventuels ne compromettent pas l'innocuité de la préparation pour les patients.

L'activité spécifique n'est pas inférieure à 2 UI de facteur VII par milligramme de protéines totales, avant l'ajout éventuel d'un stabilisant protéique.

La fraction contenant le facteur VII est dissoute dans un liquide approprié. De l'héparine, de l'antithrombine et d'autres substances auxiliaires, par exemple un stabilisant, peuvent être ajoutées. Aucun conservateur antimicrobien n'est ajouté. La solution est filtrée sur un filtre retenant les bactéries, puis répartie aseptiquement dans les récipients finals et immédiatement congelée. Elle est ensuite cryodesséchée et les récipients sont fermés sous vide ou sous gaz inerte.

RÉGULARITÉ DE LA MÉTHODE DE PRODUCTION

La régularité de la méthode de production vis-à-vis de l'activité des facteurs II, IX et X de la préparation, exprimées en Unités Internationales et par rapport à l'activité du facteur VII, doit être démontrée.

La régularité de la méthode de production vis-à-vis de l'activité du facteur VIIa de la préparation doit être démontrée. L'activité du facteur VIIa peut être déterminée, par exemple, à l'aide d'un facteur tissulaire recombinant soluble qui n'active pas le facteur VII mais qui a un rôle de cofacteur spécifique vis-à-vis du facteur VIIa ; un mélange de réactifs comportant le facteur tissulaire soluble recombinant et des phospholipides est mis en incubation avec une dilution de l'échantillon à examiner et du plasma déficient en facteur VII, puis du chlorure de calcium est ajouté et le temps de coagulation est déterminé ; le temps de coagulation est une fonction inverse du taux de facteur VIIa dans l'échantillon à examiner.

CARACTÈRES

Poudre ou solide friable, hygroscopique, qui peut être blanc ou sensiblement blanc, jaune pâle, vert ou bleu.

Reconstituez la préparation à examiner, comme indiqué sur l'étiquette, immédiatement avant d'effectuer l'identification, les essais (sauf ceux de solubilité et de teneur en eau) et le dosage.

IDENTIFICATION

Le facteur VII de coagulation humain satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solubilité. Au contenu d'un récipient de la préparation à examiner, ajoutez le volume de liquide indiqué sur l'étiquette à la température recommandée et agitez doucement. La préparation se dissout complètement en 10 min au maximum en formant une solution limpide ou légèrement opalescente qui peut être colorée.

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 7,5.

Osmolalité (*2.2.35*) : au minimum 240 mosmol/kg.

Protéines totales. Diluez, si nécessaire, avec une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L, un volume exactement mesuré de la préparation à examiner pour obtenir une solution présumée contenir environ 15 mg de protéines dans 2 mL. Dans un tube à centrifugation à fond rond, introduisez 2,0 mL de cette solution. Ajoutez 2 mL d'une solution de *molybdate de sodium R* à 75 g/L et 2 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique exempt d'azote R* et de 30 volumes d'*eau R*. Agitez, centrifugez pendant 5 min, éliminez le surnageant et laissez s'égoutter le tube retourné sur un papier filtre. Effectuez le dosage de l'azote dans le culot de centrifugation après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*). Calculez la teneur en protéines en multipliant le résultat par 6,25.

Facteurs de coagulation activés (*2.6.22*). Pour chacune des dilutions, le temps de coagulation n'est pas inférieur à 150 s.

Héparine. Si de l'héparine a été ajoutée pendant la préparation, déterminez-en la quantité par le titrage de l'héparine dans les facteurs de coagulation (*2.7.12*). La préparation à examiner contient au maximum la quantité d'héparine indiquée sur l'étiquette et dans tous les cas ne contient pas plus de 0,5 UI d'héparine par unité internationale de facteur VII.

Thrombine. Si la préparation à examiner contient de l'héparine, déterminez la quantité de celle-ci comme prescrit dans l'essai de l'héparine et neutralisez-la par addition de *sulfate de protamine R* (10 µg de sulfate de protamine neutralisent 1 UI d'héparine). Utilisez 2 tubes à essai et dans chacun d'eux mélangez des volumes égaux de la préparation reconstituée et d'une solution de *fibrinogène R* à 3 g/L. Maintenez un des tubes à 37 °C pendant 6 h et l'autre à température ambiante pendant 24 h. Dans un 3e tube, mélangez un volume de la solution de fibrinogène avec un même volume d'une solution de *thrombine humaine R* à 1 UI/mL et placez le tube dans un bain-marie à 37 °C. Il ne se produit pas de coagulation dans les tubes contenant la préparation à examiner. Il se produit une coagulation dans les 30 s dans le tube qui contient de la thrombine.

Facteur II. Effectuez le dosage du facteur II de coagulation (*2.7.18*).

La teneur estimée n'est pas supérieure à 125 pour cent de la teneur déclarée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 90 pour cent ni supérieures à 111 pour cent de l'activité estimée.

Facteur IX. Effectuez le dosage du facteur IX de coagulation (*2.7.11*).

La teneur estimée n'est pas supérieure à 125 pour cent de la teneur déclarée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 125 pour cent de l'activité estimée.

Facteur X. Effectuez le dosage du facteur X de coagulation (*2.7.19*).

La teneur estimée n'est pas supérieure à 125 pour cent de la teneur déclarée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 90 pour cent ni supérieures à 111 pour cent de l'activité estimée.

Eau. Déterminée par une méthode appropriée telle que le semi-microdosage de l'eau (*2.5.12*), la perte à la dessiccation (*2.2.32*) ou la spectrophotométrie dans le proche infrarouge (*2.2.40*), la teneur en eau est comprise dans les limites approuvées par l'Autorité compétente.

Stérilité (*2.6.1*). La préparation à examiner satisfait à l'essai.

Pyrogènes (*2.6.8*) ou Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). La préparation à examiner satisfait à l'essai des pyrogènes ou, de préférence et sous réserve de justification et d'autorisation, à un essai *in vitro*, validé, tel que l'essai des endotoxines bactériennes.

Pour l'essai des pyrogènes, injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, un volume de préparation à examiner correspondant à au moins 30 UI de facteur VII.

Si l'essai utilisé est celui des endotoxines bactériennes, la préparation à examiner contient moins de 0,1 UI d'endotoxines par Unité Internationale de facteur VII.

DOSAGE

Dosage du facteur VII de coagulation (*2.7.10*).

L'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent, ni supérieure à 125 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 125 pour cent de l'activité estimée.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le nombre d'Unités Internationales de facteur VII par récipient,
– la teneur maximale en Unités Internationales de facteur II, facteur IX et facteur X, par récipient,
– la quantité de protéines par récipient,
– le nom et la quantité de toute substance ajoutée, y compris l'héparine, dans les cas appropriés,
– le nom et le volume du liquide à utiliser pour reconstituer la préparation,
– que la transmission d'agents infectieux ne peu être totalement exclue lors de l'administration de médicaments dérivés du sang ou du plasma humains.

01/2010:0275

FACTEUR VIII DE COAGULATION HUMAIN

Factor VIII coagulationis humanus

DÉFINITION

Le facteur VIII de coagulation humain est une préparation d'une fraction protéique du plasma contenant une glycoprotéine, le facteur VIII de coagulation, et selon la méthode de préparation, des quantités variables de facteur Willebrand. Il est préparé à partir de plasma humain conforme à la monographie *Plasma humain pour fractionnement (0853)*.

L'activité de la préparation, reconstituée selon les indications figurant sur l'étiquette, n'est pas inférieure à 20 UI de facteur VIII:C par millilitre.

PRODUCTION

La méthode de préparation comprend une ou plusieurs étapes dont il a été démontré qu'elles permettent d'éliminer ou d'inactiver les agents infectieux connus ; si des substances sont utilisées pour inactiver les virus, il convient de valider l'étape de purification ultérieure pour démontrer que la concentration de ces substances est ramenée à un niveau convenable et que les résidus éventuels ne compromettent pas l'innocuité de la préparation pour les patients.

L'activité spécifique n'est pas inférieure à 1 UI de facteur VIII:C par milligramme de protéines totales, avant l'ajout éventuel d'un stabilisant protéique.

La fraction contenant le facteur VIII est dissoute dans un liquide approprié. Des excipients tels qu'un stabilisant peuvent être ajoutés. Aucun conservateur antimicrobien n'est ajouté. La solution est filtrée sur un filtre retenant les bactéries, puis répartie aseptiquement dans les récipients finals et immédiatement congelée. Elle est ensuite cryodesséchée et les récipients sont fermés sous vide ou sous gaz inerte.

ÉTUDES DE VALIDATION

Produits ayant une activité de type facteur Willebrand annoncée. Dans le cas des produits destinés au traitement de la maladie de Willebrand, il doit être démontré que le procédé de fabrication donne un produit de composition constante en ce qui concerne le facteur Willebrand. Cette composition peut être déterminée de plusieurs façons. Par exemple, le nombre et la proportion des différents multimères du facteur Willebrand peuvent être déterminés par électrophorèse sur gel d'agarose (environ 1 pour cent d'agarose) en présence de dodécylsulfate de sodium (SDS), avec ou sans immunotransfert, par référence à un mélange de plasma humain normal. La révélation du profil multimérique peut être réalisée par une technique immunoenzymatique et une évaluation quantitative peut être effectuée par densitométrie ou par d'autres méthodes appropriées.

Produits présentant des flocons ou particules après reconstitution. Si quelques petits flocons ou particules subsistent après reconstitution de la préparation, il doit être démontré lors des études de validation que l'activité n'est pas significativement affectée après filtration de la préparation sur le filtre fourni.

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou solide friable, blanc ou jaune pâle, hygroscopique.

Reconstituez la préparation à examiner, comme indiqué sur l'étiquette, immédiatement avant d'effectuer l'identification, les essais (sauf ceux de solubilité et de teneur en eau) et le dosage.

IDENTIFICATION

Le facteur VIII de coagulation humain satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solubilité. Au contenu d'un récipient de la préparation à examiner, ajoutez le volume de liquide indiqué sur l'étiquette à la température recommandée et agitez doucement. La préparation se dissout complètement en moins de 10 min en formant une solution limpide ou légèrement opalescente, et incolore ou légèrement jaune.

Lorsque l'étiquette indique la présence possible dans le produit reconstitué de quelques petits flocons ou particules, reconstituez la préparation comme indiqué sur l'étiquette puis filtrez-la sur le filtre fourni. La solution filtrée est limpide ou légèrement opalescente.

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 7,5.

Osmolalité (*2.2.35*) : au minimum 240 mosmol/kg.

Protéines totales. Diluez, si nécessaire, avec une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L un volume exactement mesuré de la préparation à examiner pour obtenir une solution présumée contenir environ 15 mg de protéines dans 2 mL. Dans un tube à centrifugation à fond rond, introduisez 2,0 mL de cette solution. Ajoutez 2 mL d'une solution de *molybdate de sodium R* à 75 g/L et 2 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique exempt d'azote R* et de 30 volumes d'*eau R*. Agitez, centrifugez pendant 5 min, éliminez le surnageant et laissez s'égoutter le tube retourné sur un papier filtre. Effectuez le dosage de l'azote dans le culot de centrifugation après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*). Calculez la teneur en protéines en multipliant le résultat par 6,25. *Cette méthode peut ne pas être applicable*

à certains produits, notamment ceux ne contenant pas de stabilisant protéique tel que l'albumine ; une autre méthode validée de dosage des protéines doit alors être utilisée.

Hémagglutinines anti-A et anti-B (*2.6.20*). Diluez la préparation à examiner avec une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L jusqu'à une concentration de 3 UI d'activité facteur VIII:C par millilitre. Les dilutions au 1/64 ne présentent pas de signes d'agglutination.

Eau. Déterminée par une méthode appropriée telle que le semi-microdosage de l'eau (*2.5.12*), la perte à la dessiccation (*2.2.32*) ou la spectrophotométrie dans le proche infrarouge (*2.2.40*), la teneur en eau est comprise dans les limites approuvées par l'Autorité compétente.

Stérilité (*2.6.1*). La préparation à examiner satisfait à l'essai de stérilité.

Pyrogènes (*2.6.8*) ou Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). La préparation à examiner satisfait à l'essai des pyrogènes ou, de préférence et sous réserve de justification et d'autorisation, à un essai *in vitro*, validé, tel que l'essai des endotoxines bactériennes.

Pour l'essai des pyrogènes, injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, un volume de préparation à examiner correspondant à au moins 50 UI de facteur VIII:C.

Si l'essai utilisé est celui des endotoxines bactériennes, la préparation à examiner contient moins de 0,03 UI d'endotoxines par Unité Internationale de facteur VIII:C.

DOSAGE

Facteur VIII (*2.7.4*). L'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 120 pour cent de l'activité déclarée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 120 pour cent de l'activité estimée.

Facteur Willebrand (*2.7.21*). Effectuez le dosage du facteur Willebrand humain pour les préparations destinées au traitement de la maladie de Willebrand.

L'activité estimée n'est pas inférieure à 60 pour cent ni supérieure à 140 pour cent de l'activité déclarée.

En attendant que soit disponible un étalon international permettant le dosage du facteur Willebrand sur la base de la capacité de liaison au collagène, seul peut être utilisé le titrage d'activité de type cofacteur de la ristocétine.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le nombre d'Unités Internationales de facteur VIII:C et, dans les cas appropriés, de facteur Willebrand par récipient,

– la quantité de protéines par récipient,

– le nom et la quantité de toute substance ajoutée,

– le nom et le volume du liquide à utiliser pour reconstituer la préparation,

– dans les cas appropriés, la présence possible de quelques petits flocons ou particules dans la préparation reconstituée,

– que la transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue lors de l'administration de médicaments dérivés du sang ou du plasma humains.

01/2008:1643

FACTEUR VIII DE COAGULATION HUMAIN (ADNr)

Factor VIII coagulationis humanus (ADNr)

DÉFINITION

Le facteur VIII de coagulation humain (ADNr) est une préparation cryodesséchée de glycoprotéines possédant la même activité que le facteur VIII de coagulation dans le plasma humain. Il agit comme cofacteur de l'activation du facteur X par le facteur IXa en présence de phospholipides et d'ions calcium.

Le facteur VIII de coagulation humain circule dans le plasma sous forme, principalement, d'une protéine glycosylée à deux chaînes, une chaîne lourde (masse moléculaire relative d'environ 200 000) et une chaîne légère (masse moléculaire relative de 80 000), liées par des ions métalliques divalents. Le facteur VIII de coagulation humain (ADNr) peut être préparé sous forme de molécule entière (octocog alfa) ou d'une structure plus courte à 2 chaînes (masses moléculaires relatives de 90 000 et 80 000) obtenue par délétion du domaine B de la chaîne lourde (moroctocog alfa).

Le facteur VIII de coagulation humain (ADNr) à molécule entière comporte 25 sites de *N*-glycosylation potentiels : 19 dans le domaine B de la chaîne lourde, 3 dans la partie résiduelle de la chaîne lourde (masse moléculaire relative de 90 000) et 3 dans la chaîne légère (masse moléculaire relative de 80 000). Les différents produits existants sont caractérisés par leur taille moléculaire et leur modification post-traductionnelle et/ou autres modifications.

PRODUCTION

Le facteur VIII de coagulation humain (ADNr) est produit par la technique dite de l'ADN recombinant, en cultures de cellules de mammifères. La production est conduite dans des conditions visant à réduire autant que possible la contamination microbienne.

Le facteur VIII (ADNr) purifié en vrac peut contenir de l'albumine humaine ajoutée et/ou d'autres agents stabilisants, ainsi que d'autres substances auxiliaires permettant d'assurer, par exemple, le pH et l'osmolalité requis.

L'activité spécifique n'est pas inférieure à 2000 UI de facteur VIII:C par milligramme de protéines totales avant l'ajout éventuel d'un stabilisant protéique et varie selon la pureté du facteur VIII et le type de modification apportée à sa structure moléculaire.

La qualité de la préparation en vrac est contrôlée par comparaison à une ou plusieurs préparations de référence du fabricant.

PRÉPARATIONS DE RÉFÉRENCE DES FABRICANTS

Lors du développement, des préparations de référence sont établies pour la vérification ultérieure de la reproductibilité des lots en cours de production et pour le contrôle du vrac et de la préparation finale. Elles sont issues de lots représentatifs de facteur VIII (ADNr) purifié en vrac qui font l'objet d'une caractérisation complète par des essais comprenant ceux décrits ci-après et dont les propriétés anticoagulantes et autres propriétés fonctionnelles appropriées ont été déterminées et comparées, chaque fois que cela est possible, à l'étalon international de facteur VIII concentré. Les préparations de référence sont convenablement caractérisées en fonction de l'usage auquel elles sont destinées et sont conservées par quantités unitaires appropriées, dans des conditions assurant leur stabilité.

FACTEUR VIII (ADNr) PURIFIÉ EN VRAC

Le vrac purifié est conforme à une combinaison appropriée des essais suivants, pour la caractérisation de l'intégrité du facteur VIII (ADNr). Lorsqu'une substance ajoutée durant la préparation du vrac purifié interfère avec l'essai, celui-ci

Monographies F-H

est réalisé avant l'ajout de cette substance. Lorsque cela est possible, les essais de caractérisation peuvent alternativement être réalisés sur le produit fini.

Activité biologique spécifique ou rapport activité du facteur VIII/teneur en antigènes facteur VIII. Effectuez le dosage du facteur VIII de coagulation humain (*2.7.4*). Déterminez la teneur en protéine ou, en présence d'un stabilisant protéique, la teneur en antigènes facteur VIII par une méthode appropriée et calculez l'activité biologique spécifique ou le rapport de l'activité facteur VIII à la teneur en antigènes facteur VIII.

Composition de la fraction protéique. La composition de la fraction protéique est vérifiée par un ensemble de techniques de caractérisation appropriées pouvant comprendre la cartographie peptidique, les immunotransferts (Western blot), la CLHP, l'électrophorèse sur gel, l'électrophorèse capillaire, la spectrométrie de masse et d'autres techniques de contrôle de l'intégrité et de la pureté protéiques. La composition de la fraction protéique est comparable à celle de la préparation de référence du fabricant.

Distribution de taille moléculaire. En opérant par chromatographie d'exclusion (*2.2.30*), la distribution de taille moléculaire est comparable à celle de la préparation de référence du fabricant.

Cartographie peptidique (*2.2.55*). La protéine à examiner et la préparation de référence du fabricant ne présentent pas de différence significative.

Fraction glucidique/acides sialiques. La reproductibilité de lot à lot est contrôlée par détermination de la teneur en monosaccharides et du degré de sialylation ou par détermination du profil oligosaccharidique, qui doivent correspondre à ceux de la préparation de référence du fabricant.

LOT FINAL

Le produit fini satisfait aux exigences spécifiées sous Identification, Essai et Dosage.

Excipients : 80 pour cent à 120 pour cent de la valeur indiquée, déterminé le cas échéant par une méthode appropriée.

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou masse friable blanche ou légèrement jaune.

IDENTIFICATION

A. La préparation à examiner satisfait aux limites du dosage.

B. La distribution des bandes peptidiques caractéristiques correspond à celle de la préparation de référence du fabricant (SDS-PAGE ou immunotransfert).

ESSAI

Reconstituez la préparation comme indiqué sur l'étiquette, immédiatement avant d'effectuer les essais (sauf pour les essais de solubilité et de l'eau) et le dosage.

Solubilité. La préparation à examiner se dissout en 5 min à 20-25 °C en donnant une solution limpide ou faiblement opalescente.

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 7,5.

Osmolalité (*2.2.35*) : au minimum 240 mosmol/kg.

Eau. Déterminée par une méthode appropriée telle que le semi-microdosage (*2.5.12*), la perte à la dessiccation (*2.2.32*) ou la spectrophotométrie dans le proche infrarouge (*2.2.40*), la teneur en eau est comprise dans les limites approuvées par l'Autorité compétente.

Stérilité (*2.6.1*). La préparation à examiner satisfait à l'essai de stérilité.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 3 UI dans le volume qui contient 100 UI d'activité facteur VIII.

DOSAGE

Effectuez le dosage du facteur VIII de coagulation humain (*2.7.4*).

L'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 125 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 120 pour cent de l'activité estimée.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– la teneur en facteur VIII, en Unités Internationales,
– le nom et la quantité de tout excipient ajouté,
– la composition et le volume du liquide nécessaire pour reconstituer la préparation.

01/2011:1223

FACTEUR IX DE COAGULATION HUMAIN

Factor IX coagulationis humanus

DÉFINITION

Le facteur IX de coagulation humain est une fraction de protéines plasmatiques contenant du facteur IX de coagulation sanguine humain, obtenue par une méthode permettant de séparer le facteur IX des autres facteurs du complexe prothrombique (facteurs II, VII et X). Il est préparé à partir de plasma humain conforme à la monographie *Plasma humain pour fractionnement (0853)*.

L'activité de la préparation, reconstituée selon les indications figurant sur l'étiquette, n'est pas inférieure à 20 UI de facteur IX par millilitre.

PRODUCTION

La méthode de préparation permet de maintenir l'intégrité fonctionnelle du facteur IX, de réduire autant que possible l'activation des facteurs de coagulation (afin de limiter le pouvoir thrombogène potentiel), et comprend une ou plusieurs étapes dont il a été démontré qu'elles éliminent ou inactivent les agents infectieux connus ; si des substances sont utilisées pour inactiver les virus pendant la production, le procédé de purification ultérieur doit être validé de façon à démontrer que la concentration de ces substances est ramenée à un niveau approprié, et que les résidus éventuels ne sont pas susceptibles de compromettre l'innocuité de la préparation pour les patients.

L'activité spécifique n'est pas inférieure à 50 UI de facteur IX par milligramme de protéines totales, avant l'ajout éventuel d'un stabilisant protéique.

La fraction contenant le facteur IX est dissoute dans un liquide approprié. De l'héparine, de l'antithrombine et d'autres substances auxiliaires, par exemple un stabilisant, peuvent être ajoutées. Aucun conservateur antimicrobien n'est ajouté. La solution est filtrée sur un filtre retenant les bactéries, puis répartie aseptiquement dans les récipients finals et immédiatement congelée. Elle est ensuite cryodesséchée et les récipients sont fermés sous vide ou sous gaz inerte.

RÉGULARITÉ DE LA MÉTHODE DE PRODUCTION

La régularité de la méthode de production est évaluée au moyen de méthodes analytiques appropriées déterminées durant les études de développement et parmi lesquelles figurent habituellement :

– le dosage du facteur IX,
– la détermination des facteurs de coagulation activés,
– la détermination de l'activité des facteurs de coagulation II, VII et X, qui ne doit pas être supérieure à 5 pour cent de celle du facteur IX.

CARACTÈRES

Poudre ou solide friable, blanc ou jaune pâle, hygroscopique.

Reconstituez la préparation à examiner, comme indiqué sur l'étiquette, immédiatement avant d'effectuer l'identification, les essais (sauf ceux de solubilité et de teneur en eau) et le dosage.

IDENTIFICATION

Le facteur IX de coagulation humain satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solubilité. Au contenu d'un récipient de la préparation à examiner, ajoutez le volume de liquide indiqué sur l'étiquette à la température recommandée et agitez doucement. La préparation se dissout complètement en 10 min au maximum en formant une solution limpide ou légèrement opalescente et incolore.

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 7,5.

Osmolalité (*2.2.35*) : au minimum 240 mosmol/kg.

Protéines totales. Diluez, si nécessaire, avec une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L, un volume exactement mesuré de la préparation à examiner pour obtenir une solution présumée contenir environ 15 mg de protéines dans 2 mL. Dans un tube à centrifugation à fond rond, introduisez 2,0 mL de cette solution. Ajoutez 2 mL d'une solution de *molybdate de sodium R* à 75 g/L et 2 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique exempt d'azote R* et de 30 volumes d'*eau R*. Agitez, centrifugez pendant 5 min, éliminez le surnageant et laissez s'égoutter le tube retourné sur un papier filtre. Effectuez le dosage de l'azote dans le culot de centrifugation après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*). Calculez la teneur en protéines en multipliant le résultat par 6,25.

Cette méthode peut ne pas être applicable à certains produits, notamment ceux ne contenant pas de stabilisant protéique tel que l'albumine, et une autre méthode validée de dosage des protéines doit alors être utilisée.

Facteurs de coagulation activés (*2.6.22*). Si nécessaire, diluez la préparation à examiner pour obtenir une solution contenant 20 UI de facteur IX par millilitre. Pour chacune des dilutions, le temps de coagulation n'est pas inférieur à 150 s.

Héparine. Si de l'héparine a été ajoutée pendant la préparation, déterminez-en la quantité par le titrage de l'héparine dans les facteurs de coagulation (*2.7.12*). La préparation à examiner contient au maximum la quantité d'héparine indiquée sur l'étiquette et dans tous les cas ne contient pas plus de 0,5 UI d'héparine par Unité Internationale de facteur IX.

Eau. Déterminée par une méthode appropriée telle le semi-microdosage de l'eau (*2.5.12*), la perte à la dessiccation (*2.2.32*) ou la spectrophotométrie dans le proche infrarouge (*2.2.40*), la teneur en eau est comprise dans les limites approuvées par l'Autorité compétente.

Stérilité (*2.6.1*). La préparation à examiner satisfait à l'essai.

Pyrogènes (*2.6.8*) ou Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). La préparation à examiner satisfait à l'essai des pyrogènes ou, de préférence et sous réserve de justification et d'autorisation, à un essai *in vitro*, validé, tel que l'essai des endotoxines bactériennes.

Pour l'essai des pyrogènes, injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, un volume de préparation à examiner correspondant à au moins 50 UI de facteur IX.

Si l'essai utilisé est celui des endotoxines bactériennes, la préparation à examiner contient moins de 0,03 UI d'endotoxines par Unité Internationale de facteur IX.

DOSAGE

Effectuez le dosage du facteur IX de coagulation sanguine humain (*2.7.11*).

L'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 125 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 125 pour cent de l'activité estimée.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le nombre d'Unités Internationales de facteur IX par récipient,
– la quantité de protéines dans chaque récipient,
– le nom et la quantité de toute substance ajoutée, y compris l'héparine, dans les cas appropriés,
– le nom et le volume du liquide à utiliser pour reconstituer la préparation,
– que la transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue lors de l'administration de médicaments dérivés du sang ou du plasma humains.

01/2011:1644

FACTEUR XI DE COAGULATION HUMAIN

Factor XI coagulationis humanus

DÉFINITION

Le facteur XI de coagulation humain est une fraction de protéines plasmatiques contenant le facteur XI de coagulation. Il est préparé à partir de *Plasma humain pour fractionnement (0853)*.

L'activité de la préparation, reconstituée selon les indications figurant sur l'étiquette, n'est pas inférieure à 50 unités de facteur XI par millilitre.

PRODUCTION

La méthode de préparation comprend une ou plusieurs étapes dont la capacité à éliminer ou inactiver les agents infectieux connus a été établie ; si des substances sont utilisées en cours de production pour inactiver les virus, il convient de valider l'étape de purification ultérieure pour démontrer que la concentration de ces substances est ramenée à un niveau convenable et que les résidus éventuels ne compromettent pas l'innocuité de la préparation pour les patients.

Après préparation, la fraction contenant le facteur XI est dissoute dans un liquide approprié. Elle peut être additionnée d'héparine, d'inhibiteur de la C_1-estérase et d'antithrombine III. Aucun conservateur antimicrobien n'est ajouté. La solution est répartie dans les récipients définitifs et immédiatement congelée. Elle est ensuite cryodesséchée et les récipients sont fermés sous vide ou sous azote.

CARACTÈRES

Poudre ou solide friable, blanc ou sensiblement blanc.

Reconstituez la préparation à examiner, comme indiqué sur l'étiquette, immédiatement avant d'effectuer l'identification, les essais (sauf ceux de solubilité et de teneur en eau) et le dosage.

IDENTIFICATION

Le dosage sert également à identifier la préparation.

ESSAI

Solubilité. Au contenu d'un récipient, ajoutez le volume de liquide indiqué sur l'étiquette, à température ambiante. Agitez doucement pendant 10 min. La préparation à examiner se dissout complètement.

Monographies F-H

pH (*2.2.3*) : 6,8 à 7,4.

Osmolalité (*2.2.35*) : au minimum 240 mosmol/kg.

Protéines totales. Diluez, si nécessaire, avec une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L, un volume exactement mesuré de la préparation à examiner pour obtenir une solution présumée contenir environ 15 mg de protéines dans 2 mL. Dans un tube à centrifugation à fond rond, introduisez 2,0 mL de cette solution. Ajoutez 2 mL d'une solution de *molybdate de sodium R* à 75 g/L et 2 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique exempt d'azote R* et de 30 volumes d'*eau R*. Agitez, centrifugez pendant 5 min, éliminez le surnageant et laissez s'égoutter le tube retourné sur un papier filtre. Effectuez le dosage de l'azote dans le culot de centrifugation après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*). Calculez la teneur en protéines en multipliant le résultat par 6,25.

Facteurs de coagulation activés (*2.6.22*). Le temps de coagulation n'est inférieur à 150 s pour aucune des dilutions.

Héparine (*2.7.12*). S'il a été ajouté de l'héparine, la préparation à examiner ne contient pas plus de la quantité d'héparine indiquée sur l'étiquette et dans tous les cas ne contient pas plus de 0,5 UI d'héparine par unité de facteur XI.

Antithrombine III (*2.7.17*). S'il a été ajouté de l'antithrombine III, la préparation à examiner ne contient pas plus de la quantité d'antithrombine III indiquée sur l'étiquette.

Inhibiteur de la C_1-estérase. S'il a été ajouté de l'inhibiteur de la C_1-estérase, la préparation à examiner ne contient pas plus de la quantité d'inhibiteur de la C_1-estérase indiquée sur l'étiquette.

La teneur en inhibiteur de la C_1-estérase de la préparation à examiner est évaluée par comparaison de la capacité respective de cette préparation et d'une préparation de référence à inhiber la C_1-estérase. Après mélange de quantités variables de la préparation à examiner avec un excès de C_1-estérase, l'activité C_1-estérase résiduelle est déterminée à l'aide d'un substrat chromogène approprié. 1 unité de C_1-estérase correspond à l'activité de 1 mL de plasma humain normal.

Mode opératoire. Reconstituez la préparation selon les indications figurant sur l'étiquette. A l'aide d'une solution contenant 9 g/L de *chlorure de sodium R* et 10 g/L d'*albumine humaine R* ou 10 g/L d'*albumine bovine R*, préparez pour la préparation à examiner et pour la préparation de référence une série appropriée de 3 ou 4 dilutions indépendantes, à partir de 1 unité/mL de facteur XI. Chauffez toutes les solutions à 37 °C dans un bain-marie pendant 1-2 min avant emploi. Introduisez dans des tubes ou des plaques de microtitrage une quantité appropriée de C_1-estérase en solution et incubez à 37 °C. Ajoutez une quantité appropriée d'une des dilutions de la préparation de référence ou de la préparation à examiner et incubez à 37 °C pendant 5 min. Ajoutez une quantité appropriée d'un substrat chromogène, tel que le méthoxycarbonyl-L-lysyl(ϵ-benzyloxycarbonyl)-glycyl-L-arginine-4-nitroanilide. Mesurez la vitesse d'accroissement de l'absorbance ΔA/min à 405 nm. Effectuez un essai à blanc en remplaçant la C_1-estérase et le substrat par de la *solution tampon tris(hydroxyméthyl)aminométhane-chlorure de sodium pH 7,4 R*.

Calculez la teneur en inhibiteur de la C_1-estérase selon les méthodes statistiques habituelles (voir par exemple *5.3*).

Hémagglutinines anti-A et anti-B (*2.6.20*). Les dilutions au 1/64 ne présentent pas de signes d'agglutination.

Eau. Déterminée par une méthode appropriée telle que le semi-microdosage de l'eau (*2.5.12*), la perte à la dessiccation (*2.2.32*) ou la spectrophotométrie dans le proche infrarouge (*2.2.40*), la teneur en eau de la préparation à examiner est comprise dans les limites approuvées par l'Autorité compétente.

Stérilité (*2.6.1*). La préparation reconstituée satisfait à l'essai.

Pyrogènes (*2.6.8*) ou Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). La préparation à examiner satisfait à l'essai des pyrogènes ou, de préférence et sous réserve de justification et d'autorisation, à un essai *in vitro*, validé, tel que l'essai des endotoxines bactériennes.

Pour l'essai des pyrogènes, injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, un volume de préparation à examiner correspondant à 100 UI de facteur XI.

Si l'essai utilisé est celui des endotoxines bactériennes, la préparation à examiner contient moins de 0,1 UI d'endotoxines par Unité Internationale de facteur XI.

DOSAGE

Effectuez le dosage du facteur XI de coagulation humain (*2.7.22*).

L'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 120 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 125 pour cent de l'activité estimée.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le nombre d'unités par récipient,
– la quantité maximale de protéines par récipient,
– dans les cas appropriés, la quantité d'héparine par récipient,
– dans les cas appropriés, la quantité d'antithrombine III par récipient,
– dans les cas appropriés, la quantité d'inhibiteur de la C_1-estérase par récipient,
– le nom et le volume du liquide nécessaire pour reconstituer la préparation.

01/2011:2298

FACTEUR WILLEBRAND HUMAIN

Factor humanus von Willebrandi

DÉFINITION

Le facteur Willebrand humain est une préparation d'une fraction protéique du plasma contenant une glycoprotéine dite facteur Willebrand et, selon la méthode de préparation utilisée, des quantités variables de facteur VIII de coagulation. Il est préparé à partir de plasma humain conforme à la monographie *Plasma humain pour fractionnement (0853)*.

Cette monographie s'applique aux préparations formulées en fonction de leur activité de type facteur Willebrand.

L'activité de la préparation, reconstituée selon les indications figurant sur l'étiquette, n'est pas inférieure à 20 UI de facteur Willebrand par millilitre.

PRODUCTION

La méthode de préparation comprend des étapes dont il a été démontré qu'elles permettent d'éliminer ou inactiver les agents infectieux connus ; si des substances sont utilisées pour inactiver les virus, il convient de valider l'étape de purification ultérieure pour démontrer que la concentration de ces substances est ramenée à un niveau convenable et que les résidus éventuels ne compromettent pas l'innocuité de la préparation pour les patients.

L'activité spécifique n'est pas inférieure à 1 UI de facteur Willebrand par milligramme de protéines totales, avant l'ajout éventuel d'un stabilisant protéique.

La fraction contenant le facteur Willebrand est dissoute dans un liquide approprié. Des excipients tels qu'un stabilisant peuvent être ajoutés. Aucun conservateur antimicrobien n'est ajouté. La solution est filtrée sur filtre retenant les bactéries, puis répartie

aseptiquement dans les récipients finals et immédiatement congelée. Elle est ensuite cryodesséchée et les récipients sont fermés sous vide ou sous gaz inerte.

ÉTUDES DE VALIDATION

COMPOSITION. Il doit être démontré que le procédé de fabrication donne un produit de composition constante en ce qui concerne le facteur Willebrand, le facteur VIII et la proportion de facteur Willebrand et de facteur VIII.

Multimères du facteur Willebrand. La distribution des différents multimères du facteur Willebrand est déterminée par une méthode appropriée telle que l'électrophorèse sur gel d'agarose en présence de dodécylsulfate de sodium (SDS), avec ou sans immunotransfert, par comparaison à un étalon constitué de plasma humain normal approprié ; la révélation du profil multimérique peut par exemple être réalisée par une technique immunoenzymatique, et une évaluation quantitative peut être effectuée par densitométrie.

Activité facteur Willebrand (*2.7.21*). L'activité facteur Willebrand est estimée par détermination de l'activité de type cofacteur de la ristocétine et par une ou plusieurs autres méthodes appropriées telles que la détermination de l'activité de type liaison au collagène, à l'aide d'une préparation de référence appropriée.

Rapport entre l'activité et l'antigène du facteur Willebrand. La régularité du procédé de fabrication en ce qui concerne le rapport entre l'activité facteur Willebrand et l'antigène du facteur Willebrand est démontrée.

PRODUITS PRÉSENTANT DES PARTICULES APRÈS RECONSTITUTION. Si quelques particules subsistent après reconstitution de la préparation, il doit être démontré lors des études de validation que l'activité n'est pas significativement affectée après filtration de la préparation sur le filtre fourni.

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou solide friable, blanc ou jaune pâle, hygroscopique.

Reconstituez la préparation à examiner comme indiqué sur l'étiquette, immédiatement avant d'effectuer l'identification, les essais (sauf ceux de solubilité et de teneur en eau) et le dosage.

IDENTIFICATION

Le dosage du facteur Willebrand sert également à identifier la préparation.

ESSAI

Solubilité. Au contenu d'un récipient de la préparation à examiner, ajoutez le volume de liquide indiqué sur l'étiquette, à la température recommandée, et agitez doucement. La préparation se dissout complètement en moins de 10 min en formant une solution limpide ou légèrement opalescente, incolore ou légèrement jaune.

Lorsque l'étiquette indique la présence possible de quelques particules dans le produit reconstitué, reconstituez la préparation comme indiqué sur l'étiquette puis filtrez-la sur le filtre fourni. La solution filtrée est limpide ou légèrement opalescente.

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 7,5.

Osmolalité (*2.2.35*) : au minimum 240 mosmol/kg.

Protéines totales. Diluez, si nécessaire, un volume exactement mesuré de la préparation à examiner avec une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L de façon à obtenir une solution présumée contenir environ 15 mg de protéines dans 2 mL. Dans un tube à centrifugation à fond rond, introduisez 2,0 mL de cette solution. Ajoutez 2 mL d'une solution de *molybdate de sodium R* à 75 g/L et 2 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique exempt d'azote R* et de 30 volumes d'*eau R*. Agitez, centrifugez pendant 5 min, éliminez le surnageant et laissez s'égoutter le tube retourné sur un papier filtre. Effectuez le dosage de l'azote dans le culot de centrifugation après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*). Calculez la teneur en protéines en multipliant le résultat par 6,25. *Cette méthode peut ne pas être applicable à certains produits, notamment ceux ne contenant pas de stabilisant protéique ; une autre méthode validée de dosage des protéines doit alors être utilisée.*

Hémagglutinines anti-A et anti-B (*2.6.20*). Diluez la préparation à examiner avec une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L jusqu'à une concentration de 6 UI d'activité facteur Willebrand par millilitre. Les dilutions au 1/64 ne présentent pas de signes d'agglutination.

Eau. Déterminée par une méthode appropriée telle que le semi-microdosage de l'eau (*2.5.12*), la perte à la dessiccation (*2.2.32*) ou la spectrophotométrie dans le proche infrarouge (*2.2.40*), la teneur en eau est comprise dans les limites approuvées par l'Autorité compétente.

Stérilité (*2.6.1*). La préparation à examiner satisfait à l'essai.

Pyrogènes (*2.6.8*) ou Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). La préparation à examiner satisfait à l'essai des pyrogènes ou, de préférence et sous réserve de justification et d'autorisation, à un essai *in vitro*, validé, tel que l'essai des endotoxines bactériennes.

Pour l'essai des pyrogènes, injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, un volume de préparation à examiner correspondant à 100 UI de facteur Willebrand.

Si l'essai utilisé est celui des endotoxines bactériennes, la préparation à examiner contient moins de 0,05 UI d'endotoxines par Unité Internationale de facteur Willebrand.

Monographies F-H

DOSAGE

Facteur Willebrand (*2.7.21*). L'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 120 pour cent de l'activité déclarée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 120 pour cent de l'activité estimée.

En attendant que soit disponible un étalon international permettant le dosage du facteur Willebrand sur la base de la capacité de liaison au collagène, seul peut être utilisé le titrage d'activité de type cofacteur de la ristocétine.

Facteur VIII (*2.7.4*). Effectuez ce dosage lorsque la teneur en facteur VIII est supérieure à 10 UI de facteur VIII pour 100 UI d'activité facteur Willebrand. L'activité estimée n'est pas inférieure à 60 pour cent ni supérieure à 140 pour cent de l'activité déclarée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 120 pour cent de l'activité estimée.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

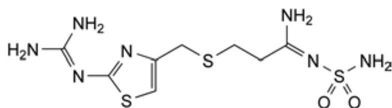
L'étiquette indique :

– le nombre d'Unités Internationales de facteur Willebrand par récipient,
– le nombre d'Unités Internationales de facteur VIII par récipient, ou l'existence d'une teneur en facteur VIII inférieure ou égale à 10 UI de facteur VIII pour 100 UI d'activité facteur Willebrand,
– la quantité de protéines par récipient,
– le nom et la quantité de toute substance ajoutée,
– le nom et le volume du liquide à utiliser pour reconstituer la préparation,
– dans les cas appropriés, la présence possible de quelques particules dans la préparation reconstituée,
– que la transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue lors de l'administration de médicaments dérivés du sang ou du plasma humains.

01/2008:1012

FAMOTIDINE

Famotidinum



$C_8H_{15}N_7O_2S_3$ M_r 337,5

[76824-35-6]

DÉFINITION

3-[[[2-[(Diaminométhylène)amino]thiazol-4-yl]méthyl]sulfanyl]-*N'*-sulfamoylpropanimidamide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou cristaux, blancs ou blanc-jaune.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acide acétique glacial, très peu soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans l'acétate d'éthyle. La famotidine se dissout dans les acides minéraux dilués.

La famotidine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *famotidine SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, mettez séparément en suspension 0,10 g de substance à examiner et 0,10 g de substance de référence dans 5 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition et laissez refroidir en grattant la paroi du tube avec une tige de verre pour amorcer la cristallisation. Filtrez, rincez les cristaux avec 2 mL d'*eau R* glacée et desséchez à l'étuve à 80 °C, sous une pression ne dépassant 670 Pa pendant 1 h. Enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,20 g de famotidine dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 50 g/L, en chauffant à 40 °C si nécessaire, et complétez à 20 mL avec le même acide. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 12,5 mg de famotidine dans la phase mobile A et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 2,5 mg d'*impureté D de famotidine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. A 1,0 mL de solution, ajoutez 0,50 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg de *famotidine pour conformité du système SCR* (famotidine contenant les impuretés A, B, C, D, E, F, G) dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 50 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 6 volumes de *méthanol R*, 94 volumes d'*acétonitrile R* et 900 volumes d'une solution d'*hexanesulfonate de sodium R* à 1,882 g/L préalablement ajustée à pH 3,5 avec de l'*acide acétique R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)	Débit (mL/min)
0 - 23	100 → 96	0 → 4	1
23 - 27	96	4	1 → 2
27 - 47	96 → 78	4 → 22	2
47 - 48	78 → 100	22 → 0	2
48 - 54	100	0	2 → 1

Détection : spectrophotomètre à 265 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport à la famotidine (temps de rétention = environ 21 min) : impureté D = environ 1,1 ; impureté C = environ 1,2 ; impureté G = environ 1,4 ; impureté F = environ 1,5 ; impureté A = environ 1,6 ; impureté B = environ 2,0 ; impureté E = environ 2,1.

Conformité du système :

– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) est semblable au chromatogramme fourni avec la *famotidine pour conformité du système SCR* ;
– *temps de rétention* : famotidine = 19-23 min dans tous les chromatogrammes ; impureté E = au maximum 48 min dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ;
– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à la famotidine et à l'impureté D dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,9 ; impureté B = 2,5 ; impureté C = 1,9 ; impureté F = 1,7 ; impureté G = 1,4 ;
– *impuretés A, G* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent), et au plus 3 de ces pics présentent une surface supérieure à celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impureté F* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour les pics éluant jusqu'à 25 min compris, et au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour les pics éluant après 25 min (0,1 pour cent) ;
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de famotidine satisfont à l'essai limite D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 80 °C sous une pression ne dépassant pas 670 Pa pendant 5 h sur 1,000 g de famotidine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de famotidine.

DOSAGE

Dissolvez 0,120 g de famotidine dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

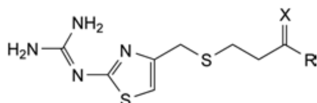
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 16,87 mg de $C_8H_{15}N_7O_2S_3$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.



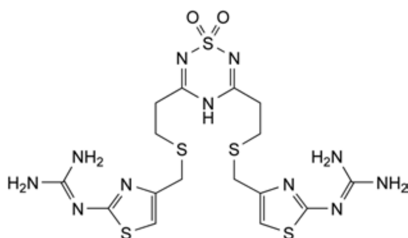
A. R = NH_2, X = NH : 3-[[[2-[(diaminométhylène)amino]thiazol-4-yl]méthyl]sulfanyl]propanimidamide,

C. R = NH-SO_2-NH_2, X = O : 3-[[[2-[(diaminométhylène)-amino]thiazol-4-yl]méthyl]sulfanyl]-*N*-sulfamoylpropanamide,

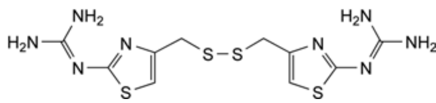
D. R = NH_2, X = O : 3-[[[2-[(diaminométhylène)amino]thiazol-4-yl]méthyl]sulfanyl]propanamide,

F. R = OH, X = O : acide 3-[[[2-[(diaminométhylène)amino]thiazol-4-yl]méthyl]sulfanyl]propanoïque,

G. R = NH-CN, X = NH : *N*-cyano-3-[[[2-[(diaminométhylène)-amino]thiazol-4-yl]méthyl]sulfanyl]propanimidamide,



B. 1,1-dioxyde de 3,5-bis[2-[[[2-[(diaminométhylène)amino]-thiazol-4-yl]méthyl]sulfanyl]éthyl]-4*H*-1,2,4,6-thiatriazine,

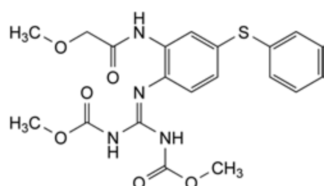


E. 2,2′-[disulfanediylbis(méthylènethiazole-4,2-diyl)]-diguanidine.

01/2008:2176
corrigé 6.0

FÉBANTEL POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Febantelum ad usum veterinarium



$C_{20}H_{22}N_4O_6S$ M_r 446,5

[58306-30-2]

DÉFINITION

N,N′-[[[2-[(Méthoxyacétyl)amino]-4-(phénylsulfanyl)phényl]-imino]méthylène]dicarbamate de diméthyle.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

La substance à examiner présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *fébantel SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*acétone R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R, tétrahydrofurane R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 50,0 mg de *fébantel SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *fébantel pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B et C) dans 1,0 mL de mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R1* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile : dissolvez 6,8 g de *phosphate monopotassique R* dans 1000 mL d'*eau pour chromatographie R*. Mélangez 350 mL d'*acétonitrile R* avec 650 mL de cette solution.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du fébantel.

Ordre d'élution : impureté A, impureté B, impureté C, fébantel.

Temps de rétention : fébantel = environ 32 min.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus aux impuretés A et B et au minimum 4,0 entre les pics dus aux impuretés B et C.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),

Monographies F-H

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,20 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de substance à examiner satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

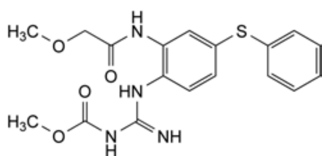
Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (b).

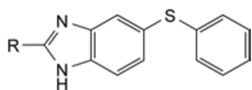
Calculez la teneur pour cent en $C_{20}H_{22}N_4O_6S$ à partir de la teneur déclarée du *fébantel SCR*.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. [[2-[(méthoxyacétyl)amino]-4-(phénylsulfanyl)phényl]-carbamimidoyl]carbamate de méthyle,



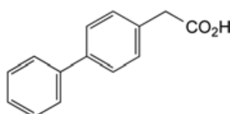
B. R = CH_2-OCH_3 : 2-(méthoxyméthyl)-5-(phénylsulfanyl)-1*H*-benzimidazole,

C. R = NH-CO-OCH_3 : [5-(phénylsulfanyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle (fenbendazole).

01/2008:2304

FELBINAC

Felbinacum



$C_{14}H_{12}O_2$ M_r 212,2
[5728-52-9]

DÉFINITION

Acide (biphényl-4-yl)acétique.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 164 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *felbinac SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Protégez les solutions de la lumière et procédez à l'injection dans les 20 min qui suivent la préparation.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de felbinac dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de felbinac SCR* et 5,0 mg de *biphényle R* (impureté B) dans du *méthanol R*, ajoutez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 45 volumes d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 0,1 pour cent *V/V* et 55 volumes de *méthanol R*.

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention du felbinac.

Rétention relative par rapport au felbinac (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 1,3 ; impureté B = environ 2,8.

Conformité du système : solution témoin :
– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus au felbinac et à l'impureté A.

Limites :
– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic dû au felbinac dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû au felbinac dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic dû au felbinac dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû au felbinac dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05 pour cent).

Chlorures : au maximum 110 ppm.

Dissolvez 1,0 g de felbinac dans 40 mL d'*acétone R*, ajoutez 6 mL d'une solution d'*acide nitrique R* à 10 pour cent *V/V*, complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R* et mélangez. Ajoutez en une seule fois 15,0 mL de cette solution à 1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M*, puis laissez reposer pendant 5 min à l'abri de la lumière. Examinez la solution horizontalement sur fond noir. S'il apparaît une opalescence, elle n'est pas plus prononcée que celle obtenue en traitant de la même manière 15,0 mL d'un mélange de 1,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,002 M*, 40 mL d'*acétone R* et 6 mL d'une solution d'*acide nitrique R* à 10 pour cent *V/V*, complété à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates : au maximum 130 ppm.

Dissolvez 1,5 g de felbinac dans 40 mL de *diméthylformamide R*, ajoutez 1 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 pour cent *V/V*, complétez à 50,0 mL avec du *diméthylformamide R* et mélangez. A 15,0 mL de cette solution, ajoutez 2,0 mL d'une solution de *chlorure de baryum R* à 120 g/L, puis laissez reposer pendant 5 min. S'il apparaît une opalescence, elle n'est

Monographies F-H

pas plus prononcée que celle d'une solution témoin préparée de la même manière mais en remplaçant la substance à examiner par 2,0 mL d'*acide sulfurique 0,001 M*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de felbinac.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de felbinac.

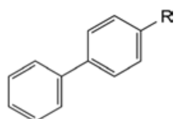
DOSAGE

Dissolvez 0,160 g de felbinac dans 50 mL de *méthanol R*. Titrez par l'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,1 M* correspond à 21,23 mg de $C_{14}H_{12}O_2$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



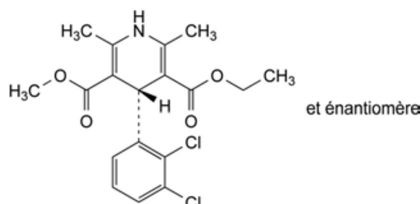
A. R = CO-CH_3 : 4-acétylbiphényle,

B. R = H : biphényle.

01/2008:1013
corrigé 6.0

FÉLODIPINE

Felodipinum



$C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$ M_r 384,3
[72509-76-3]

DÉFINITION

(4*RS*)-4-(2,3-Dichlorophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate d'éthyle et de méthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de félodipine dans du *méthanol R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 3 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Région spectrale : 220-400 nm.

Maximums d'absorption : à 238 nm et 361 nm.

Rapport d'absorbance : A_{361} / A_{238} = 0,34 à 0,36.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *félodipine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de félodipine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *félodipine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *nifédipine SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 5 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acétate d'éthyle R*, *cyclohexane R* (40:60 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogamme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa fluorescence et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,150 g de félodipine dans un mélange de 25 mL de *2-méthyl-2-propanol R* et de 25 mL de *solution d'acide perchlorique R*. Ajoutez 10 mL de *sulfate de cérium 0,1 M* et laissez reposer pendant 15 min. Ajoutez 3,5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et neutralisez avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Agitez avec 25 mL de *chlorure de méthylène R*. Evaporez la phase inférieure à siccité au bain-marie, sous azote (le résidu est également utilisé dans l'essai des substances apparentées). Dissolvez environ 20 mg du résidu dans du *méthanol R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec du *méthanol R*.

Région spectrale : 220-400 nm.

Maximum d'absorption : à 273 nm.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,00 g de félodipine dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*).

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,10, déterminé à 440 nm avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de félodipine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 50,0 mg du résidu obtenu dans l'identification D (impureté A) et 25,0 mg de *félodipine SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,125-0,15 m, Ø = 4 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 20 volumes de *méthanol R*, 40 volumes d'*acétonitrile R* et 40 volumes d'une solution tampon phosphate pH 3,0 contenant 0,8 g/L d'*acide phosphorique R* et 8 g/L de *phosphate monosodique R*.

Monographies F-H

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la félodipine.

Ordre d'élution : impureté B, impureté A, félodipine, impureté C.

Temps de rétention : félodipine = environ 12 min.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté A et à la félodipine.

Limites :

– *somme des impuretés B et C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que B et C* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,02 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de félodipine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de félodipine.

DOSAGE

Dissolvez 0,160 g de félodipine dans un mélange de 25 mL de *2-méthyl-2-propanol R* et de 25 mL de *solution d'acide perchlorique R*. Titrez par le *sulfate de cérium 0,1 M* en présence de 0,05 mL de *ferroïne R* jusqu'à disparition de la couleur rose. Procédez lentement à l'approche du point de fin de titrage.

1 mL de *sulfate de cérium 0,1 M* correspond à 19,21 mg de $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$.

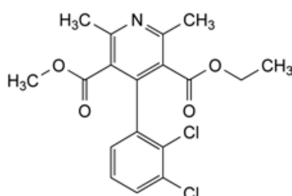
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

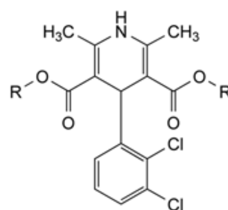
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, C.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A.*



A. 4-(2,3-dichlorophényl)-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de méthyle et d'éthyle,



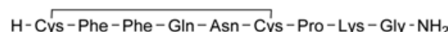
B. R = CH_3 : 4-(2,3-dichlorophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle,

C. R = C_2H_5 : 4-(2,3-dichlorophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle.

01/2008:1634
corrigé 7.0

FÉLYPRESSINE

Felypressinum



$C_{46}H_{65}N_{13}O_{11}S_2$ M_r 1039
[56-59-7]

DÉFINITION

(1,6)-Disulfure cyclique du L-cystéinyl-L-phénylalanyl-L-phénylalanyl-L-glutaminyl-L-asparaginyl-L-cystéinyl-L-prolyl-L-lysylglycinamide.

Nonapeptide de synthèse possédant une activité vasoconstrictrice. La félypressine existe sous forme d'acétate.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre et exempte d'acide acétique).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou paillettes, blanches ou sensiblement blanches.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent. La félypressine se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Analyse des acides aminés (*2.2.56*). Pour l'hydrolyse, utilisez la Méthode 1 et pour l'analyse, utilisez la Méthode 1.

Exprimez en moles la teneur de chacun des acides aminés. Calculez les proportions relatives en attribuant la valeur 1 à la somme, divisée par 7, du nombre de moles d'acide glutamique, d'acide aspartique, de proline, de lysine, de glycine et de phénylalanine. Les valeurs obtenues se situent dans les limites suivantes : acide aspartique : 0,9 à 1,1 ; acide glutamique : 0,9 à 1,1 ; proline : 0,9 à 1,1 ; glycine : 0,9 à 1,1 ; phénylalanine : 1,8 à 2,2 ; hémi-cystine : 1,8 à 2,2 ; lysine : 0,9 à 1,1.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 35 à – 29, déterminé à 25 °C (substance anhydre et exempte d'acide acétique).

Dissolvez 20,0 mg de félypressine dans une solution d'*acide acétique glacial R* à 1 pour cent *V/V* et complétez à 10,0 mL avec la même solution.

Monographies F-H

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) ; utilisez le procédé de normalisation. *Les solutions restent stables pendant 24 h à température ambiante ou pendant 1 semaine à 2-8 °C.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 5,0 mg de félypressine dans 5,0 mL de phase mobile A.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'une ampoule de *félypressine SCR* dans la phase mobile A de façon à obtenir une concentration de 0,2 mg/mL.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
- *température* : 50 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : dissolvez 3,62 g d'*hydroxyde de tétraméthylammonium R* dans 900 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ;
- *phase mobile B* : dissolvez 1,81 g d'*hydroxyde de tétraméthylammonium R* dans 450 mL d'une solution d'*acétonitrile pour chromatographie R* à 50 pour cent *V/V* ; ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 500 mL avec une solution d'*acétonitrile pour chromatographie R* à 50 pour cent *V/V* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	80 → 50	20 → 50
20 - 25	50	50

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 μL de solution à examiner (a) et 50 μL de solution témoin.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *félypressine SCR* pour identifier les pics dus aux impuretés A à F.

Rétention relative par rapport à la félypressine : impureté A = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,1 ; impureté F = environ 1,2 ; impureté C = environ 1,3 ; impureté D = environ 1,4 ; impureté E = environ 2,1.

Conformité du système : solution témoin :

- *temps de rétention* : félypressine = environ 7,5 min ;
- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté C et à l'impureté D.

Limites :

- *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 pour cent,
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 pour cent,
- *total* : au maximum 3,0 pour cent,
- *limite d'exclusion* : 0,05 pour cent.

Acide acétique (*2.5.34*) : 9,0 pour cent à 13,0 pour cent.

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de félypressine dans un mélange de 5 volumes de phase mobile B et de 95 volumes de phase mobile A, puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de phases mobiles.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 7,0 pour cent.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 100 UI/mg, si la félypressine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec la modification suivante.

Injection : 10 μL de solution à examiner (b) et de solution témoin.

Calculez la teneur en félypressine ($C_{46}H_{65}N_{13}O_{11}S_2$) à partir de la surface des pics et de la teneur déclarée en $C_{46}H_{65}N_{13}O_{11}S_2$ de la *félypressine SCR*.

CONSERVATION

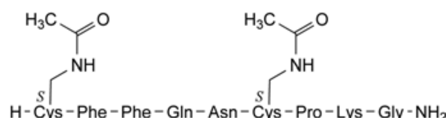
En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

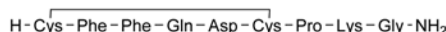
L'étiquette indique la masse de peptide par récipient.

IMPURETÉS

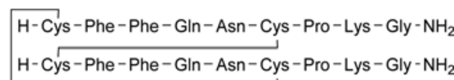
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.



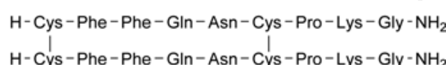
A. S^1,S^6-bis[(acétylamino)méthyl]-(félypressine réduite),



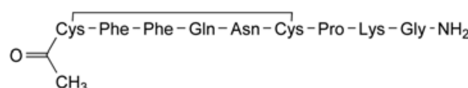
B. [5-acide aspartique]félypressine,



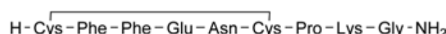
C. (1,6′),(1′,6)-bis(disulfure) de la bis(félypressine réduite),



D. (1,1′),(6,6′)-bis(disulfure) de la bis(félypressine réduite),



E. N^1-acétylfélypressine,

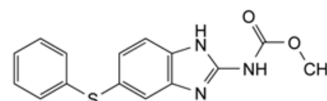


F. [4-acide glutamique]félypressine.

01/2008:1208
corrigé 7.0

FENBENDAZOLE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Fenbendazolum ad usum veterinarium



$C_{15}H_{13}N_3O_2S$ M_r 299,4

[43210-67-9]

DÉFINITION

[5-(Phénylsulfanyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le diméthylformamide, très peu soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *fenbendazole SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans 10,0 mL de *méthanol chlorhydrique R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *fenbendazole SCR* dans 10,0 mL de *méthanol chlorhydrique R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 200,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol chlorhydrique R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté A de fenbendazole SCR* dans 100,0 mL de *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol chlorhydrique R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté B de fenbendazole SCR* dans 100,0 mL de *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol chlorhydrique R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 10,0 mg de *fenbendazole SCR* et 10,0 mg de *mébendazole SCR* dans 100,0 mL de *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol chlorhydrique R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acide acétique anhydre R, méthanol R, eau R* (1:30:70 *V/V/V*),
– *phase mobile B* : *acide acétique anhydre R, eau R, méthanol R* (1:30:70 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	100 → 0	0 → 100
10 - 40	0	100

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 10 µL.

Temps de rétention : fenbendazole = environ 19 min.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus au fenbendazole et au mébendazole.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 2,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impureté B* : au maximum 2,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de substance à examiner satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R* en chauffant doucement si nécessaire. Refroidissez et titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

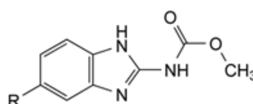
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 29,94 mg de $C_{15}H_{13}N_3O_2S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



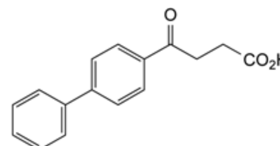
A. R = H : (1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamate de méthyle,

B. R = Cl : (5-chloro-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamate de méthyle.

01/2008:1209
corrigé 7.0

FENBUFÈNE

Fenbufenum



$C_{16}H_{14}O_3$ M_r 254,3

[36330-85-5]

DÉFINITION

Acide 4-(biphényl-4-yl)-4-oxobutanoïque.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline fine, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'acétone, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 186 °C à 189 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *fenbufène SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de fenbufène dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *fenbufène SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *kétoprofène SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. A 5 mL de cette solution, ajoutez 5 mL de solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique anhydre R, acétate d'éthyle R, hexane R* (5:25:75 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *diméthylformamide R*, phase mobile A (40:60 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de fenbufène dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *fenbufène SCR* et 6 mg de *kétoprofène SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 32 volumes d'*acétonitrile R* et 68 volumes d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique glacial R* et de 55 volumes d'*eau R,*

– *phase mobile B* : mélangez 45 volumes d'*acétonitrile R* et 55 volumes d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique glacial R* et de 55 volumes d'*eau R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	100	0
15 - 20	100 → 0	0 → 100
20 - 35	0	100

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au ketoprofène et au fenbufène.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),

– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de fenbufène satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de fenbufène.

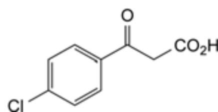
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de fenbufène.

DOSAGE

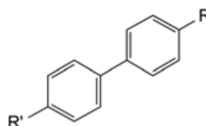
Dissolvez 0,200 g de fenbufène dans 75 mL d'*acétone R* préalablement neutralisée en présence de *solution de phénolphtaléine R1* et ajoutez 50 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 25,43 mg de $C_{16}H_{14}O_3$.

IMPURETÉS



A. acide 3-(4-chlorophényl)-3-oxopropanoïque,



B. R = CO-CH=CH-CO_2H, R′ = H : acide 4-(biphényl-4-yl)-4-oxobut-2-énoïque,

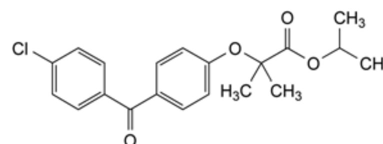
C. R = R′ = H : biphényle,

D. R = CO-CH_2-CH_2-CO_2H, R′ = OH : acide 4-(4′-hydroxybiphényl-4-yl)-4-oxobutanoïque.

01/2008:1322

FÉNOFIBRATE

Fenofibratum



$C_{20}H_{21}ClO_4$ M_r 360,8

[49562-28-9]

DÉFINITION

2-[4-(4-Chlorobenzoyl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de 1-méthyléthyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 79 °C à 82 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *fénofibrate SCR*.

ESSAI

Solution S. A 5,0 g de fénofibrate, ajoutez 25 mL d'*eau distillée R* et chauffez à 50 °C pendant 10 min. Refroidissez et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Filtrez. Le filtrat obtenu est la solution S.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,50 g de fénofibrate dans l'*acétone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Acidité. Dissolvez 1,0 g de fénofibrate dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* préalablement neutralisé en présence de 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de fénofibrate dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *fénofibrate SCR* dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *fénofibrate SCR*, 5,0 mg d'*impureté A de fénofibrate SCR*, 5,0 mg d'*impureté B de fénofibrate SCR* et 10,0 mg d'*impureté G de fénofibrate SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*eau R* acidifiée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R* et 70 volumes d'*acétonitrile R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 286 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et de solution témoin (b).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du fénofibrate.

Rétention relative par rapport au fénofibrate : impureté A = environ 0,34 ; impureté B = environ 0,36 ; impureté C = environ 0,50 ; impureté D = environ 0,65 ; impureté E = environ 0,80 ; impureté F = environ 0,85 ; impureté G = environ 1,35.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés A et B.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impureté G* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû au fénofibrate dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic dû au fénofibrate dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû au fénofibrate dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,01 pour cent).

Halogénures exprimés en chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

A 5 mL de solution S, ajoutez 10 mL d'*eau distillée R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm, déterminé avec la solution S.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de fénofibrate satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C sur 1,000 g de fénofibrate.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de fénofibrate.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : 5 µL de solution à examiner et de solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *répétabilité* : écart-type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

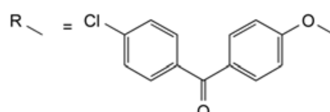
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

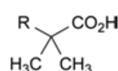
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, G.

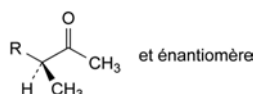
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: C, D, E, F.*



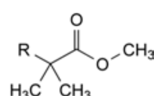
A. R-H : (4-chlorophényl)(4-hydroxyphényl)méthanone,



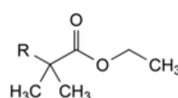
B. acide 2 [4-(4-chlorobenzoyl)phénoxy]-2-méthylpropanoïque (acide fénofibrique),



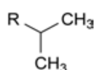
C. (3*RS*)-3-[4-(4-chlorobenzoyl)phénoxy]butan-2-one,



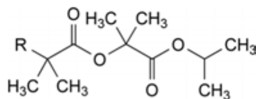
D. 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de méthyle,



E. 2-[4-(4-chlorobenzoyl)phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle,



F. (4-chlorophényl)[4-(1-méthyléthoxy)phényl]méthanone,

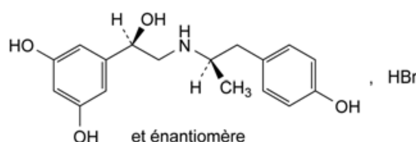


G. 2-[[2-[4-(4-chlorobenzoyl)phénoxy]-2-méthylpropanoyl]oxy]-2-méthylpropanoate de 1-méthyléthyle.

01/2008:0901

FÉNOTÉROL (BROMHYDRATE DE)

Fenoteroli hydrobromidum



$C_{17}H_{22}BrNO_4$ M_r 384,3

[1944-12-3]

DÉFINITION

Bromhydrate de (1*RS*)-1-(3,5-dihydroxyphényl)-2-[[(1*RS*)-2-(4-hydroxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthanol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de bromhydrate de fénotérol dans de l'*acide chlorhydrique dilué R1* et complétez à 50,0 mL avec le même acide. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique dilué R1*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 275 nm.

Epaulement : à environ 280 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 80 à 86.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *bromhydrate de fénotérol SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de bromhydrate de fénotérol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *bromhydrate de fénotérol SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, eau R, méthanol exempt d'aldéhyde R* (1,5:10:90 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *permanganate de potassium R* à 10 g/L.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez environ 10 mg de bromhydrate de fénotérol dans une solution de *tétraborate de disodium R* à 20 g/L et complétez à 50 mL avec la même solution. Ajoutez 1 mL de solution d'*aminopyrazolone R* à 10 g/L, 10 mL de solution de *ferricyanure de potassium R* à 2 g/L et 10 mL de *chlorure de méthylène R*. Agitez et laissez reposer jusqu'à séparation. Il se développe une coloration brun-rouge dans la couche inférieure.

E. Le bromhydrate de fénotérol donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,00 g de bromhydrate de fénotérol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,2 à 5,2 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 24,0 mg de bromhydrate de fénotérol dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 24,0 mg de *bromhydrate de fénotérol SCR* (contenant l'impureté A) dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *fénotérol pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés B et C) dans 1,0 mL d'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile. Dissolvez 24 g de *phosphate disodique R* dans 1000 mL d'*eau R*. Mélangez 69 volumes de cette solution avec 1 volume d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 9 g/L, ajustez à pH 8,5 avec de l'*acide phosphorique R* et ajoutez 35 volumes de *méthanol R2*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du fénotérol.

Rétention relative par rapport au fénotérol (temps de rétention = environ 7 min) : impureté A = environ 1,3 ; impureté B = environ 2,0 ; impureté C = environ 2,2.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3 entre les pics dus au fénotérol et à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés B et C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté B par 0,6 ;
– *impureté A* : au maximum 4,0 pour cent, calculé à partir de la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et en tenant compte de la teneur déclarée en impureté A du *bromhydrate de fénotérol SCR* ;

Monographies F-H

– *impureté C* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent) ;
– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent) ;
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez le résidu obtenu dans l'essai des cendres sulfuriques dans 2,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de bromhydrate de fénotérol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bromhydrate de fénotérol.

Monographies F-H

DOSAGE

Dissolvez 0,600 g de bromhydrate de fénotérol dans 50 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*acide nitrique dilué R*, 25,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et 2 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2*. Agitez et titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* jusqu'à obtention d'une couleur orange. Effectuez un titrage à blanc.

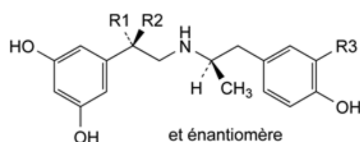
1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 38,43 mg de $C_{17}H_{22}BrNO_4$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C.*



A. R1 = OH, R2 = R3 = H : (1*RS*)-1-(3,5-dihydroxyphényl)-2-[[(1*SR*)-2-(4-hydroxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthanol,

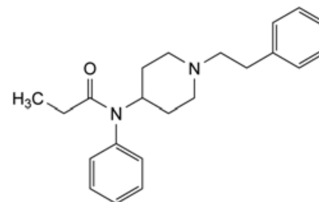
B. R1 + R2 = O, R3 = H : 1-(3,5-dihydroxyphényl)-2-[[(1*RS*)-2-(4-hydroxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthanone,

C. R1 = H, R2 = OH, R3 = CH_3 : (1*RS*)-1-(3,5-dihydroxyphényl)-2-[[(1*RS*)-2-(4-hydroxy-3-méthylphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthanol.

01/2008:1210
corrigé 6.0

FENTANYL

Fentanylum



$C_{22}H_{28}N_2O$ M_r 336,5
[437-38-7]

DÉFINITION

N-Phényl-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]propanamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

Le fentanyl présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du fentanyl de la Ph. Eur.*

Si le spectre obtenu à l'état solide présente des différences, dissolvez la substance à examiner dans un volume minimal d'*éthanol anhydre R*, évaporez à siccité dans un courant d'air à température ambiante et enregistrez un nouveau spectre à partir du résidu.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de fentanyl dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Pour la préparation *in situ* du produit de dégradation (impureté D), dissolvez 10 mg de fentanyl dans 10,0 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 4 h. Neutralisez avec 10,0 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Evaporez à siccité au bain-marie. Refroidissez et reprenez le résidu dans 10 mL de *méthanol R*. Filtrez.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile :
– *phase mobile A* : solution de *carbonate d'ammonium R* à 5 g/L dans un mélange de 10 volumes de *tétrahydrofurane R* et de 90 volumes d'*eau R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	90 → 40	10 → 60
15 - 20	40	60

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Equilibrage : avec de l'*acétonitrile R* pendant au moins 30 min puis avec la phase mobile à la composition initiale pendant au moins 5 min.

Injection : 10 µL ; injectez du *méthanol R* comme blanc.

Temps de rétention : fentanyl = environ 10 min ; impureté D = environ 12 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 8,0 entre les pics dus au fentanyl et à l'impureté D ; si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile ou ajustez la programmation du temps pour le gradient linéaire d'élution.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 50 °C sur 1,000 g de fentanyl.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de fentanyl dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 33,65 mg de $C_{22}H_{28}N_2O$.

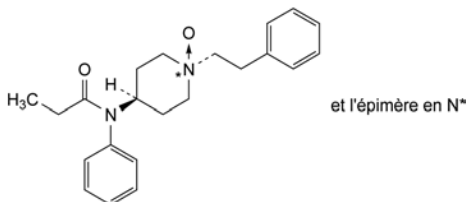
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

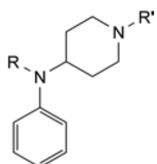
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *E, F, G.*



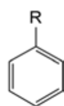
A. *N*-phényl-*N*-[*cis,trans*-1-oxydo-1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]propanamide,



B. R = $CO-C_2H_5$, R′ = H : *N*-phényl-*N*-(pipéridin-4-yl)propanamide,

C. R = $CO-CH_3$, R′ = $CH_2-CH_2-C_6H_5$: *N*-phényl-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]acétamide,

D. R = H, R′ = $CH_2-CH_2-C_6H_5$: *N*-phényl-1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-amine,



E. R = CHO : benzaldéhyde,

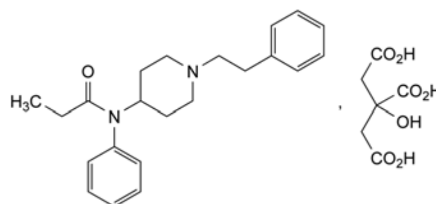
F. R = NH_2 : aniline (phénylamine),

G. R = $NH-CO-C_2H_5$: *N*-phénylpropanamide.

01/2008:1103
corrigé 6.0

FENTANYL (CITRATE DE)

Fentanyli citras



$C_{28}H_{36}N_2O_8$ M_r 528,6
[990-73-8]

DÉFINITION

Dihydrogéno-2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate de *N*-phényl-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]propanamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 152 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du citrate de fentanyl de la Ph. Eur.*

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,2 g de citrate de fentanyl dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de citrate de fentanyl dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Pour la préparation *in situ* du produit de dégradation (impureté D), dissolvez 10 mg de citrate de fentanyl dans 10,0 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 4 h. Neutralisez avec 10,0 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Evaporez à siccité au bain-marie. Refroidissez et reprenez le résidu dans 10 mL de *méthanol R*. Filtrez.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *carbonate d'ammonium R* à 5 g/L dans un mélange de 10 volumes de *tétrahydrofurane R* et de 90 volumes d'*eau R,*

– *phase mobile B* : *acétonitrile R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	90 → 40	10 → 60
15 - 20	40	60

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Equilibrage : avec de l'*acétonitrile R* pendant au moins 30 min, puis avec la phase mobile à la composition initiale pendant au moins 5 min.

Injection : 10 μL ; injectez du *méthanol R* comme blanc.

Temps de rétention : fentanyl = environ 10 min ; impureté D = environ 12 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 8,0 entre les pics dus au fentanyl et à l'impureté D ; si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile ou ajustez la programmation du temps pour le gradient linéaire d'élution.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),

– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dont le temps de rétention relatif par rapport au pic principal est inférieur ou égal à 0,05.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C sur 1,000 g de citrate de fentanyl.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de citrate de fentanyl dans 50 mL d'un mélange d'un volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéïne R*.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 52,86 mg de $C_{28}H_{36}N_2O_8$.

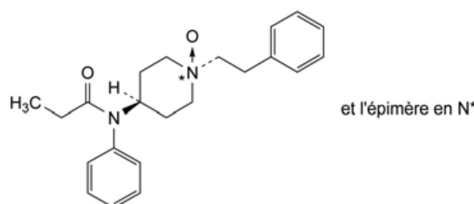
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

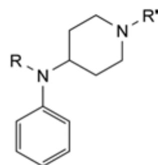
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *E.*



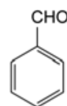
A. *N*-phényl-*N*-[*cis,trans*-1-oxydo-1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]propanamide,



B. R = CO-C_2H_5, R′ = H : *N*-phényl-*N*-(pipéridin-4-yl)propanamide,

C. R = CO-CH_3, R′ = CH_2-CH_2-C_6H_5 : *N*-phényl-*N*-[1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-yl]acétamide,

D. R = H, R′ = CH_2-CH_2-C_6H_5 : *N*-phényl-1-(2-phényléthyl)pipéridin-4-amine,

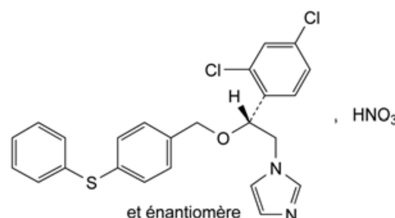


E. benzaldéhyde.

01/2008:1211
corrigé 6.0

FENTICONAZOLE (NITRATE DE)

Fenticonazoli nitras



$C_{24}H_{21}Cl_2N_3O_4S$ M_r 518,4
[73151-29-8]

DÉFINITION

Nitrate de 1-[(2*RS*)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-[[4-(phénylsulfanyl)benzyl]oxy]éthyl]-1*H*-imidazole.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylformamide et dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Première identification : C, D.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 134 °C à 137 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de nitrate de fenticonazole dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 252 nm.

Monographies F-H

Epaulement : à environ 270 nm.

Minimum d'absorption : à 236 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 260 à 280.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *nitrate de fenticonazole SCR*.

D. Le nitrate de fenticonazole donne la réaction des nitrates (*2.3.1*).

ESSAI

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 0,10 g de nitrate de fenticonazole dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de nitrate de fenticonazole dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). A 5 mL de solution à examiner, ajoutez 5,0 mg d'*impureté D de fenticonazole SCR*, dissolvez dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5-10 µm).

Phase mobile : mélangez 70 volumes d'*acétonitrile R1* et 30 volumes de solution tampon phosphate préparée en dissolvant 3,4 g de *phosphate monopotassique R* dans 900 mL d'*eau R*, en ajustant à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*, puis en complétant à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 229 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 5,5 fois le temps de rétention du fenticonazole.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté D et au fenticonazole dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 5 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'ion nitrate (qui correspond au volume mort de la colonne).

Toluène. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*) : utilisez la méthode des ajouts dosés.

Solution à examiner. Dispersez 0,2 g de nitrate de fenticonazole dans un flacon de 10 mL avec 5 mL d'*eau R*.

Solution témoin. Mélangez 4 mg de *toluène R* avec de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant. Introduisez 5 mL de cette solution dans un flacon de 10 mL.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(cyanopropyl)(7)(phényl)(7)-(méthyl)(86)siloxane R* (épaisseur du film 1,2 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Rapport de division : 1:25.

Pression de tête de colonne : 40 kPa.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

– *température d'équilibrage* : 90 °C,
– *temps d'équilibrage* : 1 h.

Température :

– *colonne* : 80 °C,
– *chambre à injection* : 180 °C,
– *détecteur* : 220 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 mL de phase gazeuse.

Limite :

– *toluène* : au maximum 100 ppm.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C sur 1,000 g de nitrate de fenticonazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nitrate de fenticonazole.

DOSAGE

Dissolvez 0,450 g de nitrate de fenticonazole dans 50 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide acétique anhydre R* et de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

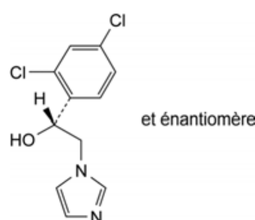
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 51,84 mg de $C_{24}H_{21}Cl_2N_3O_4S$.

CONSERVATION

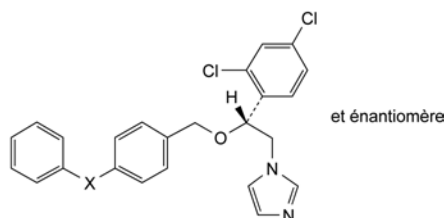
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E*.



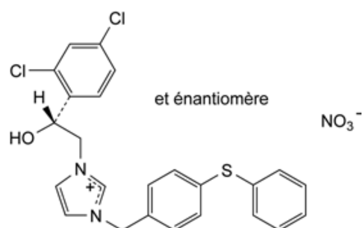
A. (*RS*)-1-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)éthanol,



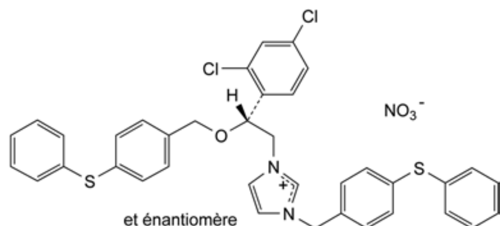
B. X = SO : 1-[(2*RS*)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-[[4-(phénylsulfinyl)benzyl]oxy]éthyl]-1*H*-imidazole,

C. X = SO_2 : 1-[(2*RS*)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-[[4-(phénylsulfonyl)benzyl]oxy]éthyl]-1*H*-imidazole,

Monographies F-H



D. nitrate de (*RS*)-1-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-3-[4-(phénylsulfanyl)benzyl]imidazolium,



E. nitrate de (*RS*)-1-[2-(2,4-dichlorophényl)-2-[4-(phénylsulfanyl)benzyloxy]éthyl]-3-[4-(phénylsulfanyl)benzyl]imidazolium.

Monographies F-H

01/2008:1515

FERRIQUE (CHLORURE) HEXAHYDRATÉ

Ferri chloridum hexahydricum

$FeCl_3,6H_2O$ M_r 270,3
[10025-77-1]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : masses cristallines ou cristaux jaune-orange ou jaune-brun, très hygroscopiques.

Solubilité : très soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, facilement soluble dans le glycérol.

IDENTIFICATION

A. La substance à examiner donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

B. La substance à examiner donne la réaction (c) du fer (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10 g de substance à examiner dans de l'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Acidité. Dans une capsule en polyéthylène appropriée, dissolvez 3,0 g de *fluorure de potassium R* dans 15 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* jusqu'à apparition d'une coloration rose. Ajoutez 10 mL de solution S et laissez reposer pendant 3 h. Filtrez et prélevez 12,5 mL du filtrat. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,30 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Chlore libre. Chauffez 5 mL de solution S. Les vapeurs ne bleuissent pas le *papier amidonné ioduré R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm.

Chauffez au bain-marie 15 mL de solution S et ajoutez 5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. Laissez refroidir et filtrez. Neutralisez le filtrat au *papier tournesol bleu R* avec de l'*acide chlorhydrique R1* et évaporez jusqu'à réduction du volume à 15 mL.

Ions ferreux : au maximum 50 ppm.

A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*eau R*, 0,05 mL de *solution de ferricyanure de potassium R* puis 4 mL d'*acide phosphorique R*. Dans les 10 min qui suivent, la coloration bleue de la solution n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions avec 10 mL d'*eau R* et 1 mL d'une solution de *sulfate ferreux R* à 0,250 g/L récemment préparée.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans 10 mL d'*acide chlorhydrique R1*. Ajoutez 2 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R*, puis évaporez jusqu'à réduction du volume à 5 mL. Laissez refroidir, complétez à 20 mL avec de l'*acide chlorhydrique R1* et versez la solution dans une ampoule à décantation. Agitez avec 3 fois 20 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Séparez la phase inférieure, réduisez le volume de moitié en évaporant et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Neutralisez 10 mL de la solution au *papier tournesol rouge R* avec de l'*ammoniaque diluée R1* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dans une fiole conique à bouchon rodé, dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans 20 mL d'*eau R*. Ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 2 g d'*iodure de potassium R*. Laissez reposer la fiole bouchée à l'abri de la lumière pendant 1 h. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 5 mL de *solution d'amidon R*, ajoutés vers la fin du titrage.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 27,03 mg de $FeCl_3,6H_2O$.

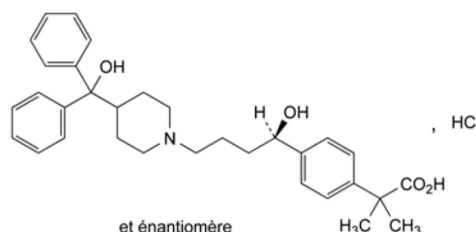
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:2280

FEXOFÉNADINE (CHLORHYDRATE DE)

Fexofenadini hydrochloridum



$C_{32}H_{40}ClNO_4$ M_r 538,1
[153439-40-8]

DÉFINITION

Chlorhydrate d'acide 2-[4-[(1*RS*)-1-hydroxy-4-[4-(hydroxydiphénylméthyl)pipéridin-1-yl]butyl]phényl]-2-méthylpropanoïque.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, très peu soluble dans l'acétone.

Le chlorhydrate de fexofénadine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de fexofénadine SCR.*

Si les spectres obtenus dans l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveau spectres à partir des résidus.

B. Dissolvez 30 mg de chlorhydrate de fexofénadine dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R* ; traitez aux ultrasons si nécessaire, et complétez à 2 mL avec le même mélange de solvants. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Impureté B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de fexofénadine dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté B de fexofénadine SCR* dans la solution à examiner et complétez à 2,0 mL avec la solution à examiner.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice BC pour séparation des composés chiraux R1* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 80 volumes d'une solution tampon préparée de la façon suivante : prélevez 1,15 mL d'*acide acétique glacial R*, ajoutez de l'*eau pour chromatographie R*, ajustez à pH 4,0 ± 0,1 avec de l'*ammoniaque diluée R1* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,2 fois le temps de rétention de la fexofénadine.

Rétention relative par rapport à la fexofénadine (temps de rétention = environ 20 min) : impureté B = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (a) :
- *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à la fexofénadine et à l'impureté B.

Limites :
- *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté B par 1,3,
- *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon. Dissolvez 6,64 g de *phosphate monosodique monohydraté R* et 0,84 g de *perchlorate de sodium R* dans de l'*eau pour chromatographie R*, ajustez à pH 2,0 ± 0,1 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*.

Mélange de solvants. Mélangez des volumes égaux d'*acétonitrile pour chromatographie R* et de solution tampon.

Solution à examiner (a). Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate de fexofénadine dans 25,0 mL de mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 3,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *chlorhydrate de fexofénadine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 3,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 1 mg d'*impureté A de fexofénadine SCR* et 1 mg d'*impureté C de fexofénadine SCR* dans 20 mL de solution témoin (a) et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice phénylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 350 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 650 volumes de solution tampon ; ajoutez 3 volumes de *triéthylamine R* et mélangez.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b) et (c).

Rétention relative par rapport à la fexofénadine (temps de rétention = environ 9 min) : impureté A = environ 1,7 ; impureté D = environ 2,3 ; impureté C = environ 3,2.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention de la fexofénadine pour la solution à examiner (a) et la solution témoin (c), 2 fois le temps de rétention de la fexofénadine pour la solution témoin (b).

Conformité du système : solution témoin (c) :
- *résolution* : au minimum 10 entre les pics dus à la fexofénadine et à l'impureté A.

Limites :
- *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 1,4,
- *impuretés A, C, D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
- *impuretés non spécifiés* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de fexofénadine dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec 5 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,5 pour cent.

Dissolvez 1,000 g de chlorhydrate de fexofénadine dans du *méthanol anhydre R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant. Utilisez 1,0 mL de cette solution.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de fexofénadine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la fexofénadine.

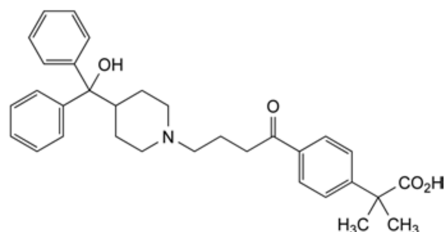
Calculez la teneur pour cent en chlorhydrate de fexofénadine en tenant compte de la teneur déclarée du *chlorhydrate de fexofénadine SCR*.

IMPURETÉS

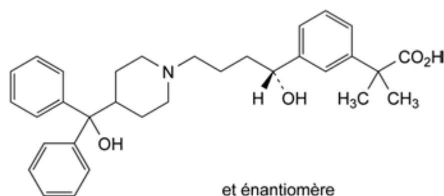
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour

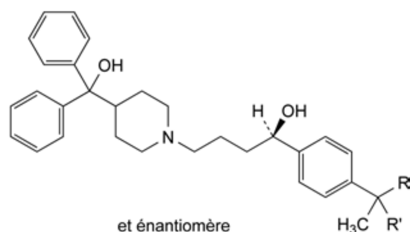
démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *E, F, G.*



A. acide 2-[4-[4-[4-(hydroxydiphénylméthyl)pipéridin-1-yl]butanoyl]phényl]-2-méthylpropanoïque,



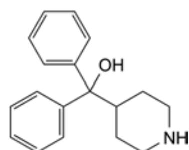
B. acide 2-[3-[(1*RS*)-1-hydroxy-4-[4-(hydroxydiphénylméthyl)-pipéridin-1-yl]butyl]phényl]-2-méthylpropanoïque,



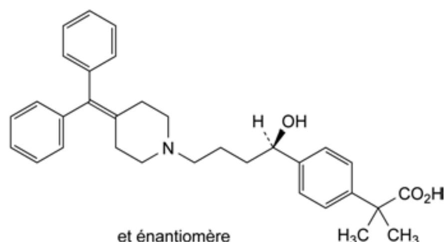
C. R = H, R′ = CH_3 : (1*RS*)-4-[4-(hydroxydiphénylméthyl)-pipéridin-1-yl]-1-[4-(1-méthyléthyl)phényl]butan-1-ol,

D. R = CO-OCH_3, R′ = CH_3 : 2-[4-[(1*RS*)-1-hydroxy-4-[4-(hydroxydiphénylméthyl)pipéridin-1-yl]butyl]phényl]-2-méthylpropanoate de méthyle,

F. R = CO_2H, R′ = H : acide 2-[4-[1-hydroxy-4-[4-(hydroxy-diphénylméthyl)pipéridin-1-yl]butyl]phényl]propanoïque,



E. diphényl(pipéridin-4-yl)méthanol,



G. acide 2-[4-[(1*RS*)-4-[4-(diphénylméthylidène)pipéridin-1-yl]-1-hydroxybutyl]phényl]-2-méthylpropanoïque.

01/2011:0024

FIBRINOGÈNE HUMAIN

Fibrinogenum humanum

DÉFINITION

Le fibrinogène humain contient le constituant soluble du plasma humain qui, par addition de thrombine, est transformé en fibrine. Le fibrinogène est obtenu à partir de *Plasma humain pour fractionnement (0853)*. La préparation peut contenir des excipients, tels que des sels, des substances tampons et des stabilisants.

La préparation reconstituée dans le volume du solvant indiqué sur l'étiquette contient au minimum 10 g/L de fibrinogène.

PRODUCTION

La méthode de préparation comprend une ou plusieurs étapes dont il a été démontré qu'elles éliminent ou inactivent les agents connus d'infection ; si des substances sont utilisées pour inactiver les virus pendant la production, le procédé de purification ultérieur doit être validé de façon à démontrer que la concentration de ces substances est ramenée à un niveau approprié, tel que les résidus éventuels ne compromettent pas la sécurité de la préparation pour les patients.

Aucun antibiotique n'est ajouté au plasma utilisé et la préparation ne contient pas de conservateur antimicrobien. La préparation est cryodesséchée.

La méthode de préparation est telle que l'activité spécifique (teneur en fibrinogène par rapport à la teneur en protéines totales) est de 80 pour cent au minimum. La teneur en fibrinogène est déterminée par une méthode appropriée telle que celle décrite sous Dosage et la teneur en protéines totales par une méthode appropriée telle que celle décrite sous Protéines totales dans *Solution d'albumine humaine (0255)*. Si un stabilisant protéique (par exemple, l'albumine humaine) est ajouté à la préparation, l'exigence pour l'activité spécifique s'applique au fibrinogène avant l'addition du stabilisant ; l'albumine peut également être obtenue en même temps que le fibrinogène pendant le procédé de fractionnement ; une détermination spécifique de l'albumine est alors effectuée par une méthode immunochimique appropriée (*2.7.1*) et la quantité d'albumine déterminée est soustraite de la quantité de protéines totales pour le calcul de l'activité spécifique.

CARACTÈRES

Poudre ou solide friable, blanc ou jaune pâle, hygroscopique.

IDENTIFICATION

Le fibrinogène humain satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solubilité. Au contenu d'un récipient, ajoutez le volume de solvant indiqué sur l'étiquette. Le fibrinogène se dissout à une température de 20-25 °C en 30 min en donnant une solution presque incolore et légèrement trouble.

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 7,5.

Osmolalité (*2.2.35*) : au minimum 240 mosmol/kg.

Stabilité de la solution. Laissez reposer la préparation reconstituée à une température de 20-25 °C. Il n'apparaît aucun signe de gélification au cours des 60 min qui suivent la reconstitution.

Eau. Déterminée par une méthode appropriée telle que le semi-microdosage de l'eau (*2.5.12*), la perte à la dessiccation (*2.2.32*) ou la spectrophotométrie dans le proche infrarouge (*2.2.40*), la teneur en eau est comprise dans les limites approuvées par l'Autorité compétente.

Stérilité (*2.6.1*). La préparation reconstituée satisfait à l'essai.

Pyrogènes (*2.6.8*) ou Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). La préparation à examiner satisfait à l'essai des pyrogènes ou, de préférence et sous réserve de justification et d'autorisation, à un essai *in vitro*, validé, tel que l'essai des endotoxines bactériennes.

Pour l'essai des pyrogènes, injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, un volume de préparation à examiner correspondant à au moins 30 mg de fibrinogène.

Si l'essai utilisé est celui des endotoxines bactériennes, la préparation à examiner contient moins de 0,03 UI d'endotoxines par milligramme de fibrinogène.

DOSAGE

Mélangez 0,2 mL de la préparation reconstituée et 2 mL d'une solution tampon appropriée (pH 6,6-6,8) contenant une quantité suffisante de thrombine (environ 3 UI/mL) et de calcium (0,05 mol/L). Maintenez le mélange à 37 °C pendant 20 min, séparez le précipité par centrifugation (5000 *g*, 20 min) et lavez soigneusement à l'aide d'une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L. Déterminez la teneur en azote après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*) et calculez la quantité de fibrinogène (protéines coagulables) en multipliant le résultat par 6,0. La teneur n'est pas inférieure à 70 pour cent ni supérieure à 130 pour cent de la quantité indiquée sur l'étiquette.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– la quantité de fibrinogène dans le récipient,
– le nom et le volume du solvant à utiliser pour reconstituer la préparation,
– dans les cas appropriés, le nom et la quantité de stabilisant protéique dans la préparation.

07/2010:2206
corrigé 7.0

FILGRASTIM (SOLUTION CONCENTRÉE DE)

Filgrastimi solutio concentrata

```
MTPLGPASSL  PQSFLLKCLE  QVRKIQGDGA  ALQEKLCATY
KLCHPEELVL  LGHSLGIPWA  PLSSCPSQAL  QLAGCLSQLH
SGLFLYQGLL  QALEGISPEL  GPTLDTLQLD  VADFATTIWQ
QMEELGMAPA  LQPTQGAMPA  FASAFQRRAG  GVLVASHLQS
FLEVSYRVLR  HLAQP
```

$C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_{9}$ M_r 18 799
[121181-53-1]

DÉFINITION

Solution d'une protéine de même structure primaire que le facteur de stimulation des colonies de granulocytes mais comptant un acide aminé supplémentaire, une méthionine *N*-terminale (r-met HU G-CSF). Contrairement à la protéine naturelle, le filgrastim n'est pas glycosylé. Le G-CSF humain est produit et sécrété par les cellules endothéliales, les monocytes et diverses autres cellules participant à l'immunité. Cette protéine stimule la prolifération et la différenciation des progéniteurs de leucocytes en granulocytes matures.

Teneur : au minimum 0,9 mg de protéine par millilitre.

Activité : au minimum $1,0 \times 10^8$ UI par milligramme de protéine.

PRODUCTION

La solution concentrée de filgrastim est produite par la méthode dite de l'ADN recombinant (ADNr), avec des bactéries comme cellules hôtes.

Sauf dérogation accordée par l'Autorité compétente, les essais suivants sont effectués sur chaque lot du produit final en vrac, avant sa libération.

Protéines issues de la cellule hôte : la limite est approuvée par l'Autorité compétente.

ADN issu de la cellule hôte ou du vecteur : la limite est approuvée par l'Autorité compétente.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore ou légèrement jaunâtre.

IDENTIFICATION

A. La préparation à examiner satisfait aux exigences spécifiées sous Dosage.

B. Examinez les électrophorégrammes obtenus dans l'essai des impuretés de charge différente de celle du filgrastim.

Résultats : la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position à la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des impuretés de masse moléculaire supérieure à celle du filgrastim.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Examinez les électrophorégrammes obtenus sous conditions réductrices et non réductrices dans l'essai des impuretés de masse moléculaire différente de celle du filgrastim.

Résultats : la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (a) est semblable quant à sa position à la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b).

E. Cartographie peptidique (*2.2.55*).

CLIVAGE SÉLECTIF DES LIAISONS PEPTIDIQUES

Solution à examiner. Dans un tube de polypropylène, introduisez 50 µL de *solution tampon phosphate de sodium pH 8,0 (0,02 M) R*. Ajoutez un volume de préparation à examiner correspondant à 25 µg de protéine, puis 25 µL d'une solution de *glutamyl endopeptidase pour cartographie peptidique R* à 0,1 mg/mL. Complétez à 1 mL avec de l'*eau R*, bouchez le tube et incubez à environ 37 °C pendant 18 h. Ajoutez 125 µL d'une solution de *chlorhydrate de guanidine R* à 764 g/L (8 M) et mélangez soigneusement. Ajoutez 10 µL d'une solution de *dithiothréitol R* à 154,2 g/L (1 M) et mélangez soigneusement. Placez le tube bouché dans de l'eau bouillante pendant 1 min. Laissez refroidir à température ambiante.

Solution témoin. Préparez la solution témoin simultanément et de la même manière que la solution à examiner, mais en utilisant du *filgrastim SCR* à la place de la préparation à examiner.

SÉPARATION CHROMATOGRAPHIQUE. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 2,1 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 20 nm,
– *température* : 60 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : diluez 0,5 mL d'*acide trifluoracétique R* dans 950 mL d'*eau R* ; ajoutez 50 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* et mélangez ;
- *phase mobile B* : diluez 0,5 mL d'*acide trifluoracétique R* dans 50 mL d'*eau R* ; ajoutez 950 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* et mélangez ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 8	97 → 94	3 → 6
8 - 25	94 → 66	6 → 34
25 - 40	66 → 10	34 → 90
40 - 45	10	90

Débit : 0,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 10 μL.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin est semblable au chromatogramme de l'hydrolysat de filgrastim fourni avec le *filgrastim SCR*.

Résultats : le profil du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Impuretés de masse moléculaire supérieure à celle du filgrastim. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution A. Dissolvez 4,1 g d'*acétate de sodium R* dans 400 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 4,0 avec de l'*acide acétique R* et complétez à 500 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec la solution A de façon à obtenir une concentration de 0,4 mg/mL.

Solution témoin. Diluez du *filgrastim SCR* avec la solution A de façon à obtenir une concentration de 0,4 mg/mL.

Solution pour essai de résolution. Prélevez une fraction de la solution témoin et agitez pendant environ 30 s à l'aide d'un mélangeur de type vortex.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice hydrophile pour chromatographie R* (5 μm) de qualité appropriée au fractionnement des protéines globulaires de masse moléculaire relative comprise entre 10 000 et 500 000,
- *température* : 30 °C.

Phase mobile. Dissolvez 7,9 g de *bicarbonate d'ammonium R* dans 1000 mL d'*eau R* et ajustez à pH 7,0 avec de l'*acide phosphorique R*, puis complétez à 2000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 20 μL.

Rétention relative par rapport au monomère de filgrastim (temps de rétention = environ 19 min) : agrégats = environ 0,60 ; oligomère 1 de filgrastim = environ 0,75 ; oligomère 2 de filgrastim = environ 0,80 ; dimère de filgrastim = environ 0,85.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

- *temps de rétention* : monomère de filgrastim = 17 min à 20 min,
- *résolution* : au minimum 3 entre les pics dus au dimère de filgrastim et au monomère de filgrastim.

Calculez la teneur pour cent en dimère, oligomères et agrégats.

Limite :

- *total des pics de temps de rétention inférieur à celui du pic principal* : au maximum 2 pour cent.

Impuretés de masse moléculaire différente de celle du filgrastim. Électrophorèse sur gel de polyacrylamide (*2.2.31*), sous conditions réductrices et non réductrices.

Dimensions du gel : 1 mm d'épaisseur.

Gel de séparation : 13 pour cent d'acrylamide.

Tampon pour échantillons (conditions non réductrices). Mélangez des volumes égaux d'*eau R* et de *tampon concentré pour échantillons SDS-PAGE R*.

Tampon pour échantillons (conditions réductrices). Mélangez des volumes égaux d'*eau R* et de *tampon concentré pour échantillons SDS-PAGE sous conditions réductrices R* contenant, comme agent réducteur, du 2-mercaptoéthanol.

Solution à examiner (a). Diluez la préparation à examiner avec le tampon pour échantillons de façon à obtenir une concentration de 100 μg/mL.

Solution à examiner (b). A 0,20 mL de solution à examiner (a), ajoutez 0,20 mL de tampon pour échantillons.

Solution à examiner (c). Prélevez 0,20 mL de solution à examiner (b) et complétez à 1 mL avec le tampon pour échantillons.

Solution à examiner (d). Prélevez 0,20 mL de solution à examiner (c) et complétez à 1 mL avec le tampon pour échantillons.

Solution à examiner (e). A 0,20 mL de solution à examiner (d), ajoutez 0,20 mL de tampon pour échantillons.

Solution témoin (a). Solution de marqueurs de masse moléculaire appropriée à l'étalonnage des gels de polyacrylamide au SDS sur l'intervalle de masse moléculaire 14,4-94 kDa.

Solution témoin (b). Diluez du *filgrastim SCR* avec le tampon pour échantillons de façon à obtenir une concentration de 100 μg/mL.

Traitement des échantillons : faites bouillir pendant 5 min.

Dépôt : 20 μL.

Détection : coloration à l'argent.

Conformité du système :

- solution témoin (a) : les critères de validation sont satisfaits,
- une bande est visible dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (e),
- il existe une gradation de l'intensité de coloration entre les électrophorégrammes obtenus avec les solutions à examiner (a) à (e).

Limite : solution à examiner (a) :

- *impuretés de masse moléculaire inférieure ou supérieure à celle du filgrastim* : aucune bande n'est plus intense que la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (d) (2,0 pour cent).

Impuretés de charge différente de celle du filgrastim. Focalisation isoélectrique (*2.2.54*).

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 0,3 mg/mL.

Solution témoin (a). Diluez du *filgrastim SCR* avec de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 0,3 mg/mL.

Solution témoin (b). Diluez du *filgrastim SCR* avec de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 0,03 mg/mL.

Solution témoin (c). Utilisez une solution d'étalonnage du point isoélectrique (pI), intervalle de pI 2,5-6,5, préparée suivant les instructions du fabricant.

Focalisation :

- *gradient de pH* : 4,5-8,0,
- *catholyte* : solution d'*hydroxyde de sodium R* à 1 M,

- *anolyte* : solution d'*acide glutamique R* à 0,04 M dans une solution d'*acide phosphorique R* à 0,0025 pour cent *V/V*,
- *dépôt* : 20 μL.

Détection : comme décrit dans la méthode *2.2.54*.

Conformité du système :

- dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (c), les marqueurs isoélectriques appropriés sont répartis sur toute la longueur du gel,
- dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a), le pI de la bande principale est compris entre 5,7 et 6,3.

Limite :

- *toute impureté* : aucune bande n'est plus intense que la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) (10 pour cent).

Protéines apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution A. Solution tampon acétate de sodium pH 4,0 (0,1 M) contenant 0,1 mg/mL de *polysorbate 80 R* et 50 mg/mL de *sorbitol SCR*.

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec de la solution A de façon à obtenir une concentration de 0,2 mg/mL.

Solution témoin (a). Diluez du *filgrastim SCR* avec de la solution A de façon à obtenir une concentration de 0,2 mg/mL.

Solution témoin (b). A 500 μL de solution témoin (a) ajoutez 2,0 μL d'une solution de peroxyde d'hydrogène à 4,5 g/L. Mélangez et incubez à 25 °C pendant 30 min, puis ajoutez 1,5 mg de *L-méthionine R*.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice butylsilylé pour chromatographie R* (5 μm) présentant un diamètre de pores de 30 nm,
- *température* : 60 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : prélevez 1,0 mL d'*acide trifluoracétique R* et complétez à 900 mL avec de l'*eau R*, puis ajoutez 100 mL d'*acétonitrile R*,
- *phase mobile B* : prélevez 1,0 mL d'*acide trifluoracétique R* et complétez à 200 mL avec de l'*eau R*, puis ajoutez 800 mL d'*acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 35	34 → 27	66 → 73
35 - 50	27 → 10	73 → 90
50 - 60	10 → 34	90 → 66

Débit : 0,6 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 50 μL.

Rétention relative par rapport au filgrastim (temps de rétention = environ 28 min) : forme oxydée 1 = environ 0,85 ; forme oxydée 2 = environ 0,95 ; formes désamidées = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à la forme oxydée 1 et à la forme oxydée 2.

Limites :

- *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 2,0 pour cent,
- *total* : au maximum 3,5 pour cent.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 2 UI dans le volume qui contient 1,0 mg de protéine.

DOSAGE

Protéine. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des protéines apparentées, avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur en filgrastim ($C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$) en tenant compte de la teneur déclarée en $C_{845}H_{1339}N_{223}O_{243}S_9$ du *filgrastim SCR*.

Activité. L'activité de la préparation à examiner est calculée par comparaison des dilutions respectives de la préparation à examiner et de l'étalon international de filgrastim (ou d'une préparation de référence étalonnée en Unités Internationales).

L'Unité Internationale est l'activité d'une quantité définie de l'étalon international approprié. La correspondance en Unités Internationales de l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Réalisez le dosage par une méthode appropriée telle que la méthode décrite ici, qui utilise la conversion d'un sel de tétrazolium (MTS) comme technique de coloration. Des méthodes alternatives comme la mesure de l'ATP intracellulaire par bioluminescence, à l'aide de luciférase, se sont avérées convenir pour quantifier la prolifération cellulaire et peuvent être utilisées comme méthodes de dosage sous réserve de validation appropriée. Les conditions du dosage (par exemple, concentration cellulaire, temps d'incubation et étapes de dilutions) sont alors adaptées en conséquence.

Utilisez une lignée cellulaire établie réagissant au filgrastim. Les cellules M-NFS-60 (ATCC No. CRL-1838) se sont avérées appropriées. Mettez les cellules à incuber avec différentes dilutions de la préparation à examiner et de la préparation de référence de filgrastim. Incuber ensuite avec une solution de *sel de tétrazolium R*. En présence de déshydrogénases cellulaires, ce colorant cytochimique est réduit en dérivé formazan coloré, qui est quantifié par spectrophotométrie.

Introduisez 50 μL de milieu de dilution dans chaque puits d'une plaque de microtitrage à 96 puits. Ajoutez 50 μL supplémentaires de milieu de dilution dans les puits destinés aux blancs. Dans les autres puits, ajoutez 50 μL des différentes solutions utilisées dans l'essai (préparation à examiner et préparation de référence à une concentration d'environ 800 UI/mL, plus une série de 10 dilutions au 1/2 permettant d'établir une courbe d'étalonnage), en prévoyant 3 puits pour chaque préparation. Préparez une suspension de cellules M-NFS-60 contenant 7×10^5 cellules par millilitre. Immédiatement avant l'emploi, ajoutez du 2-mercaptoéthanol jusqu'à concentration finale de 0,1 mM, puis introduisez dans chaque puits 50 μL de la suspension cellulaire, en veillant à maintenir l'uniformité de la suspension.

Incubez la plaque à 36,0-38,0 °C pendant 44-48 h dans un incubateur humidifié, en présence de 6 ± 1 pour cent de CO_2. Ajoutez dans chaque puits 20 μL d'une solution stérile de *sel de tétrazolium R* à 5,0 g/L, puis incubez à nouveau pendant 4 h. Évaluez la quantité de formazan formé en mesurant l'absorbance à 490 nm à l'aide d'un lecteur de plaques de microtitrage.

Calculez l'activité de la préparation à examiner par une méthode statistique appropriée, par exemple le modèle en lignes parallèles (*5.3*).

L'activité estimée n'est ni inférieure à 80 pour cent, ni supérieure à 125 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 74 pour cent ni supérieures à 136 pour cent de l'activité estimée.

ÉTIQUETAGE

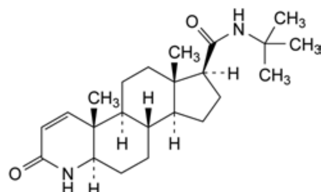
L'étiquette indique :

- la teneur, en milligrammes de protéine par millilitre,
- l'activité, en Unités Internationales par milligramme de protéine.

01/2008:1615
corrigé 6.0

FINASTÉRIDE

Finasteridum



$C_{23}H_{36}N_2O_2$ M_r 372,6
[98319-26-7]

DÉFINITION

N-(1,1-Diméthyléthyl)-3-oxo-4-aza-5α-androst-1-ène-17β-carboxamide.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol et dans le chlorure de méthylène.

Le finastéride présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *finastéride SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 12,0 à + 14,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de finastéride dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 25,0 mg de finastéride dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,100 g de finastéride dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *finastéride SCR* dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 50,0 mg de *finastéride pour conformité du système SCR* dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*.

Colonne :
- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) avec un rapport surface spécifique (m^2g^{-1})/taux de carbone inférieur à 20,
- *température* : 60 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R, tétrahydrofurane R, eau R* (10:10:80 *V/V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 15 µL ; injectez la solution à examiner (b) et les solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du finastéride.

Rétention relative par rapport au finastéride (temps de rétention = environ 28 min) : impureté A = environ 0,94 ; impureté B = environ 1,22 ; impureté C = environ 1,36.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A, et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au finastéride.

Limites :
- *impureté A* : au maximum 0,3 pour cent, calculé à partir de la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) et en tenant compte de la teneur déclarée en impureté A du *finastéride pour conformité du système SCR,*
- *impureté B* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent),
- *impureté C* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,6 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de finastéride.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées.

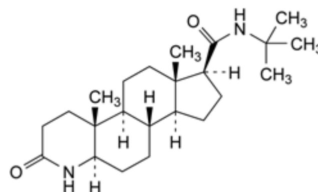
Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{23}H_{36}N_2O_2$.

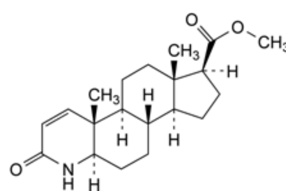
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

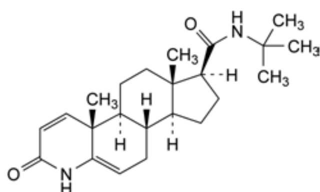


A. *N*-(1,1-diméthyléthyl)-3-oxo-4-aza-5α-androstane-17β-carboxamide (dihydrofinastéride),



B. 3-oxo-4-aza-5α-androst-1-ène-17β-carboxylate de méthyle (Δ-1-aza ester),

Monographies F-H

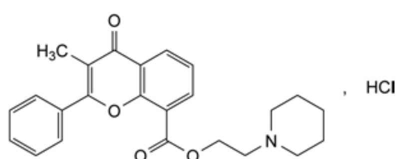


C. *N*-(1,1-diméthyléthyl)-3-oxo-4-azaandrosta-1,5-diène-17β-carboxamide (Δ-1,5-aza amide).

01/2008:1692

FLAVOXATE (CHLORHYDRATE DE)

Flavoxati hydrochloridum



$C_{24}H_{26}ClNO_4$ M_r 427,9

[3717-88-2]

DÉFINITION

Chlorhydrate du 3-méthyl-4-oxo-2-phényl-4*H*-1-benzopyrane-8-carboxylate de 2-(pipéridin-1-yl)éthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de flavoxate SCR*.

B. Le chlorhydrate de flavoxate donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez des solutions récemment préparées.*

Mélange de solvants. Mélangez 20 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 0,4 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R* et 80 volumes d'*acétonitrile R*.

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de chlorhydrate de flavoxate dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 6,0 mg d'*impureté A de flavoxate SCR* et 3,0 mg d'*impureté B de flavoxate SCR* dans le mélange de solvants, ajoutez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate dipotassique R* à 0,435 g/L ajustée à pH 7,5 avec de l'*acide phosphorique R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	20	80
10 - 20	20 → 10	80 → 90
20 - 25	10	90

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport au flavoxate (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté B et au flavoxate.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total des impuretés non spécifiées* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de chlorhydrate de flavoxate satisfont à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de flavoxate.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de flavoxate.

DOSAGE

Afin d'éviter un échauffement trop important du milieu réactionnel, mélangez soigneusement pendant le titrage et arrêtez le titrage immédiatement après le point de fin de titrage.

Dissolvez 0,350 g de chlorhydrate de flavoxate dans 10 mL d'*acide formique anhydre R*, ajoutez 40 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 42,79 mg de $C_{24}H_{26}ClNO_4$.

CONSERVATION

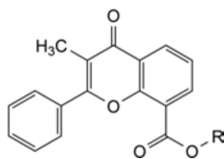
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour

démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C*.



A. R = H : acide 3-méthyl-4-oxo-2-phényl-4*H*-1-benzopyrane-8-carboxylique,

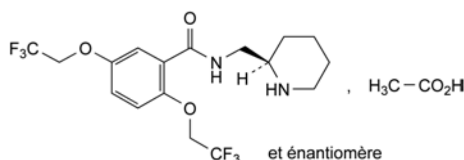
B. R = C_2H_5 : 3-méthyl-4-oxo-2-phényl-4*H*-1-benzopyrane-8-carboxylate d'éthyle,

C. R = $CH(CH_3)_2$: 3-méthyl-4-oxo-2-phényl-4*H*-1-benzopyrane-8-carboxylate de 1-méthyléthyle.

01/2008:1324

FLÉCAÏNIDE (ACÉTATE DE)

Flecainidi acetas



$C_{19}H_{24}F_6N_2O_5$ M_r 474,4
[54143-56-5]

DÉFINITION

Acétate de *N*-[(*RS*)-(pipéridin-2-ylméthyl)]-2,5-bis(2,2,2-trifluoroéthoxy)benzamide.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, très hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre. L'acétate de flécaïnide est facilement soluble dans l'acide acétique dilué et il est pratiquement insoluble dans l'acide chlorhydrique dilué.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 146 °C à 152 °C, avec un intervalle de fusion d'au maximum 3 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg d'acétate de flécaïnide dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 298 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 61 à 65.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acétate de flécaïnide SCR*.

D. L'acétate de flécaïnide donne la réaction (b) des acétates (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,25 g d'acétate de flécaïnide dans de l'*eau R*, ajoutez 0,05 mL d'*acide acétique glacial R* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 6,7 à 7,1.

Dissolvez 0,25 g d'acétate de flécaïnide dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Impureté B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g d'acétate de flécaïnide dans du *méthanol R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*impureté B de flécaïnide SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 100 mL avec le même solvant (solution A). Dissolvez 0,10 g d'*acétate de flécaïnide SCR* dans la solution A et complétez à 2 mL avec la même solution.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : mélange récemment préparé de 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 95 volumes d'*acétone R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'étuve à 100-105 °C jusqu'à évaporation complète de l'ammoniac.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm pour déterminer la position de la tache de flécaïnide. Pulvérisez ensuite une solution récemment préparée de *ninhydrine R* à 2 g/L dans du *méthanol R* et chauffez à 100-110 °C pendant 2-5 min. Examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Limite :

– *impureté B* : s'il apparaît une tache due à l'impureté B elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,2 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,25 g d'acétate de flécaïnide dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg d'*acétate de flécaïnide SCR* et 25 mg d'*impureté A de flécaïnide SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 2 mL d'*ammoniaque concentrée R*, 4 mL de *triéthylamine R* et 985 mL d'*eau R* ; ajoutez 6 mL d'*acide phosphorique R* et ajustez à pH 2,8 avec de l'*ammoniaque concentrée R* ;

– *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 12	90 → 30	10 → 70
12 - 17	30	70
17 - 19	30 → 90	70 → 10
19 - 21	90	10

Si une ligne de base appropriée ne peut être obtenue, utilisez une autre qualité de triéthylamine.

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 300 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4 entre les pics dus au flécaïnide et à l'impureté A.

Limites :

– *impuretés A, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),

– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,02 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,01 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'acétate de flécaïnide satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,6 kPa pendant 2 h sur 1,000 g d'acétate de flécaïnide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acétate de flécaïnide dans un creuset de platine.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g d'acétate de flécaïnide dans 25 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

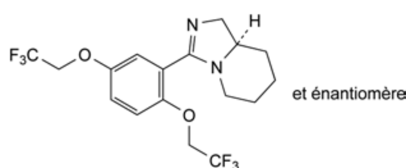
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 47,44 mg de $C_{19}H_{24}F_6N_2O_5$.

CONSERVATION

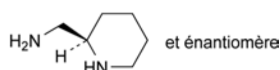
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

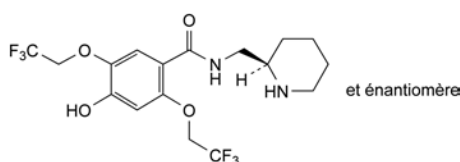
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E.*



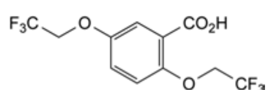
A. (8a*RS*)-3-[2,5-bis(2,2,2-trifluoroéthoxy)phényl]-1,5,6,7,8,8a-hexahydroimidazo[1,5-*a*]pyridine,



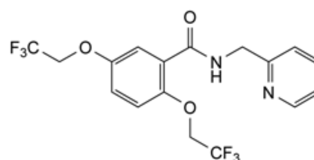
B. (*RS*)-(pipéridin-2-yl)méthanamine,



C. (*RS*)-4-hydroxy-*N*-(pipéridin-2-ylméthyl)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroéthoxy)benzamide,



D. acide 2,5-bis(2,2,2-trifluoroéthoxy)benzoïque,

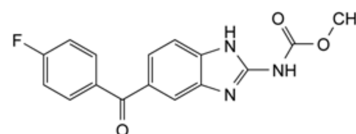


E. *N*-(pyridin-2-ylméthyl)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroéthoxy)-benzamide.

01/2008:1721
corrigé 7.0

FLUBENDAZOLE

Flubendazolum



$C_{16}H_{12}FN_3O_3$ M_r 313,3

[31430-15-6]

DÉFINITION

[5-(4-Fluorobenzoyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

Le flubendazole présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), sans recristallisation.

Comparaison : *flubendazole SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de flubendazole dans du *diméthylformamide R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *flubendazole pour conformité du système SCR* dans du *diméthylformamide R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *diméthylformamide R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *diméthylformamide R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm),

– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*acétate d'ammonium R* à 7,5 g/L,

– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	90 → 75	10 → 25
15 - 30	75 → 45	25 → 55
30 - 32	45 → 10	55 → 90
32 - 37	10	90

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 250 nm.

Injection : 10 µL.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *flubendazole pour conformité du système SCR.*

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,4 ; impureté C = 1,3 ; impureté D = 1,3 ; impureté G = 1,4,

– *impuretés A, B, C, D, E, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),

– *impureté F* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

– *toute autre impureté avec une rétention relative comprise entre 1,2 et 1,3* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),

– *total* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de flubendazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de flubendazole.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de flubendazole dans 3 mL d'*acide formique anhydre R* et ajoutez 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R.* Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

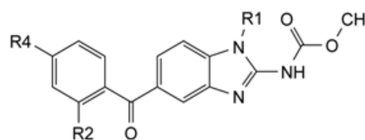
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 31,33 mg de $C_{16}H_{12}FN_3O_3$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.

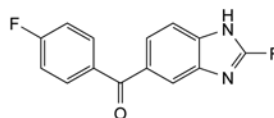


A. R1 = R2 = H, R4 = NH-CHO : [5-[4-(formylamino)benzoyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle,

E. R1 = R4 = H, R2 = F : [5-(2-fluorobenzoyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle,

F. R1 = CH_3, R2 = H, R4 = F : [5-(4-fluorobenzoyl)-1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle,

G. R1 = R2 = H, R4 = O-$CH(CH_3)_2$: [5-[4-(1-méthyléthoxy)-benzoyl]-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle,



B. R = NH_2 : (2-amino-1*H*-benzimidazol-5-yl)(4-fluorophényl)méthanone,

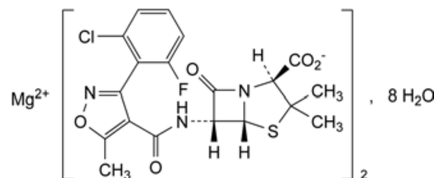
C. R = OH : (4-fluorophényl)(2-hydroxy-1*H*-benzimidazol-5-yl)méthanone,

D. R = H : (1*H*-benzimidazol-5-yl)(4-fluorophényl)méthanone.

07/2008:2346

FLUCLOXACILLINE MAGNÉSIQUE OCTAHYDRATÉE

Flucloxacillinum magnesicum octahydricum



$C_{38}H_{32}Cl_2F_2MgN_6O_{10}S_2,8H_2O$ M_r 1074
[58486-36-5]

DÉFINITION

Bis[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate] de magnésium octahydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *flucloxacilline magnésique octahydratée SCR.*

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de flucloxacilline magnésique octahydratée dans 5 mL d'*eau R.*

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *flucloxacilline sodique SCR* dans 5 mL d'*eau R.*

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *cloxacilline sodique SCR*, 25 mg de *dicloxacilline sodique SCR* et 25 mg de *flucloxacilline sodique SCR* dans 5 mL d'*eau R.*

Monographies F-H

Plaque : *plaque au gel de silice silanisé pour CCM R*.

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*acétone R* et 70 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 154 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez la plaque aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 3 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. La flucloxacilline magnésique octahydratée donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,5.

Dissolvez 0,25 g de flucloxacilline magnésique octahydratée dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 163 à + 175 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de flucloxacilline magnésique octahydratée dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de flucloxacilline magnésique octahydratée dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *flucloxacilline sodique SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Pour la préparation *in situ* de l'impureté A, ajoutez 1 mL de *solution de carbonate de sodium R* à 10 mg de flucloxacilline magnésique octahydratée, complétez à 25 mL avec de l'*eau R* et placez dans un four à 70 °C pendant 20 min.

Solution témoin (d). Prélevez 1 mL de solution témoin (c) et complétez à 10 mL avec une solution de *phosphate dipotassique R* à 27 g/L préalablement ajustée à pH 3,5 avec de l'*acide phosphorique dilué R*.

Solution témoin (e). Pour la préparation *in situ* de l'impureté B, ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* à 10 mL de solution témoin (c), complétez à 25 mL avec de l'*eau R* et placez dans un four à 70 °C pendant 1 h. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 5 mL avec une solution de *phosphate dipotassique R* à 27 g/L préalablement ajustée à pH 7,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Solution témoin (f). Prélevez 2 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la solution témoin (e).

Solution témoin (g). Dissolvez 1,5 mg d'*impureté C de flucloxacilline SCR* dans 1 mL de phase mobile et complétez à 50 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (h). Dissolvez 1 mg d'*impureté D de flucloxacilline SCR* dans 100 mL de phase mobile.

Solution témoin (i). Dissolvez 1 mg d'*impureté E de flucloxacilline SCR* dans 100 mL de phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 25 volumes d'*acétonitrile R1* et 75 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 2,7 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 20 µL de la solution à examiner (a) et des solutions témoins (b), (d), (e), (f), (g), (h) et (i).

Enregistrement : 7 fois le temps de rétention de la flucloxacilline.

Identification des impuretés : utilisez les chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (d), (e), (g), (h) et (i) pour identifier les pics dus respectivement aux impuretés A, B, C, D et E.

Rétention relative par rapport à la flucloxacilline (temps de rétention = environ 8 min) : impureté C = environ 0,2 ; impureté A (isomère 1) = environ 0,3 ; impureté A (isomère 2) = environ 0,5 ; impureté D = environ 0,6 ; impureté B (isomère 1) = environ 0,8 ; impureté B (isomère 2) = environ 0,9 ; impureté E = environ 6.

Conformité du système : solution témoin (f) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre le 2nd pic dû à l'impureté B (isomère 2) et le pic dû à la flucloxacilline.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 3,3,
– *impureté A* (somme des 2 isomères) : pour la somme des surfaces des 2 pics, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),
– *impureté B* (somme des 2 isomères) : pour la somme des surfaces des 2 pics, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impuretés D, E* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,8 pour cent *m/m*.

Eau (*2.5.12*) : 12,0 pour cent à 15,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de flucloxacilline magnésique octahydratée.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec les modifications suivantes.

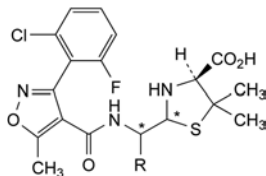
Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{38}H_{32}Cl_2F_2MgN_6O_{10}S_2$ en tenant compte de la teneur déclarée en *flucloxacilline sodique SCR* et en multipliant par 0,9773.

Monographies F-H

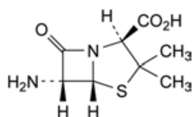
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

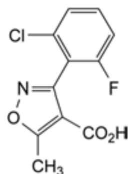


A. R = CO_2H : acide (4*S*)-2-[carboxy[[[3-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]-méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques de flucloxacilline),

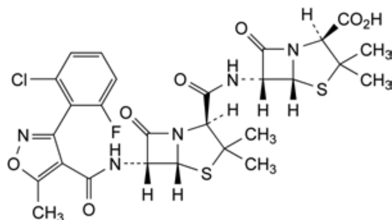
B. R = H : acide (2*RS*,4*S*)-2-[[[[3-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénilloïques de flucloxacilline),



C. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),



D. acide 3-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-méthylisoxazole-4-carboxylique,

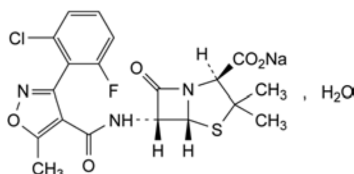


E. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (amide de flucloxacilline et de 6-APA).

01/2008:0668
corrigé 6.0

FLUCLOXACILLINE SODIQUE

Flucloxacillinum natricum



$C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S,H_2O$ M_r 493,9

DÉFINITION

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(2-Chloro-6-fluorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptane-2-carboxylate de sodium monohydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *flucloxacilline sodique SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de flucloxacilline sodique dans 5 mL d'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *flucloxacilline sodique SCR* dans 5 mL d'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *cloxacilline sodique SCR*, 25 mg de *dicloxacilline sodique SCR* et 25 mg de *flucloxacilline sodique SCR* dans 5 mL d'*eau R*.

Plaque : *plaque au gel de silice silanisé pour CCM R*.

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*acétone R* et 70 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 154 g/L ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 3 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 150 mm et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez environ 2 mg de flucloxacilline sodique. Humectez avec 0,05 mL d'*eau R* et ajoutez 2 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R*. Mélangez le contenu du tube en tournant ; la solution présente une coloration jaune-vert pâle. Immergez le tube dans un bain-marie pendant 1 min ; il se développe une coloration jaune.

D. La flucloxacilline sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de flucloxacilline sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 430 nm est au maximum de 0,04.

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 158 à + 168 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de flucloxacilline sodique dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de flucloxacilline sodique dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Monographies F-H

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *flucloxacilline sodique SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *flucloxacilline sodique SCR* et 5 mg de *cloxacilline sodique SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 25 volumes d'*acétonitrile R1* et 75 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 2,7 g/L ajustée à pH 5,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 20 μL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention de la flucloxacilline.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à la cloxacilline (1er pic) et à la flucloxacilline (2e pic).

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Méthode B*) : au maximum 20 ppm.

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,8 pour cent *m/m*.

Eau (*2.5.12*) : 3,0 pour cent à 4,5 pour cent, déterminé sur 0,300 g de flucloxacilline sodique.

Pyrogènes (*2.6.8*). La flucloxacilline sodique destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes satisfait à l'essai. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 1 mL d'une solution contenant 20 mg de flucloxacilline sodique par millilitre d'*eau pour préparations injectables R*.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

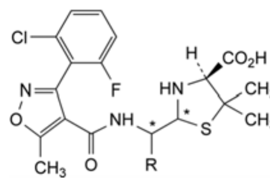
Calculez la teneur pour cent en $C_{19}H_{16}ClFN_3NaO_5S$ en tenant compte de la teneur déclarée de la *flucloxacilline sodique SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à une température ne dépassant pas 25 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

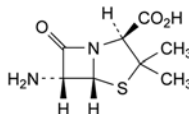
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

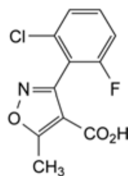


A. R = CO_2H : acide (4*S*)-2-[carboxy[[[3-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques de la flucloxacilline),

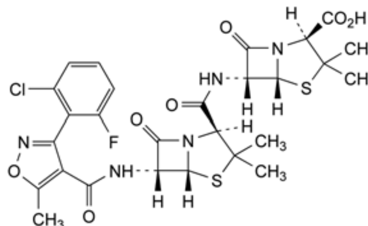
B. R = H : acide (2*RS*,4*S*)-2-[[[[3-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénilloïques de la flucloxacilline),



C. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),



D. acide 3-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-méthylisoxazole-4-carboxylique,

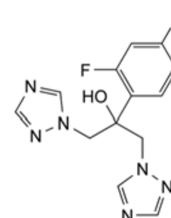


E. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique.

01/2008:2287
corrigé 6.0

FLUCONAZOLE

Fluconazolum



$C_{13}H_{12}F_2N_6O$ M_r 306,3
[86386-73-4]

DÉFINITION

2-(2,4-Difluorophényl)-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

Monographies F-H

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'acétone.

Le fluconazole présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *fluconazole SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal de *chlorure de méthylène R*, évaporez à siccité au bain-marie et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de fluconazole dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de fluconazole dans la phase mobile, traitez aux ultrasons si nécessaire et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *fluconazole pour identification des pics SCR* (contenant l'impureté A) dans la phase mobile, traitez aux ultrasons si nécessaire et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 3,0 mg d'*impureté B de fluconazole SCR* dans la phase mobile, traitez aux ultrasons si nécessaire et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 2,0 mg d'*impureté C de fluconazole SCR* dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R1* (5 µm),
- *température* : 40 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R*, solution de *formiate d'ammonium R* à 0,63 g/L (14:86 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention du fluconazole.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *fluconazole pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté A. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté B et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier le pic dû à l'impureté C.

Rétention relative par rapport au fluconazole (temps de rétention = environ 11 min) : impureté B = environ 0,4 ; impureté A = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (d) :

- *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté C et au fluconazole.

Limites :

- *impureté A* : au maximum 0,8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent) ;
- *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent) ;
- *impureté C* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent) ;
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
- *total* : au maximum 1,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de fluconazole dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et 85 volumes de *méthanol R* puis complétez à 20,0 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec de la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de fluconazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de fluconazole.

DOSAGE

Dissolvez 0,125 g de fluconazole dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 15,32 mg de $C_{13}H_{12}F_2N_6O$.

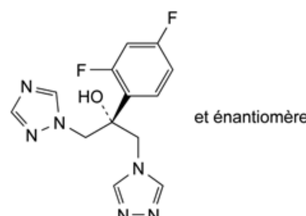
CONSERVATION

En récipient étanche.

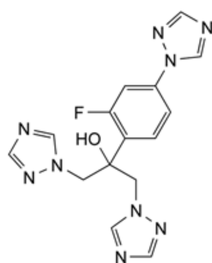
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.

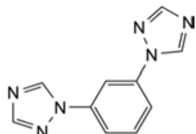
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: D, E, F, G, H, I.*



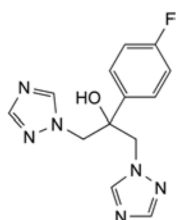
A. (2*RS*)-2-(2,4-difluorophényl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-3-(4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)propan-2-ol,



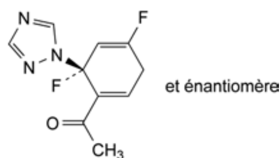
B. 2-[2-fluoro-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)phényl]-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol,



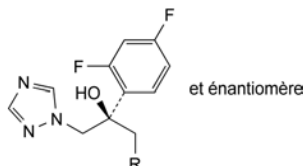
C. 1,1′-(1,3-phénylène)di-1*H*-1,2,4-triazole,



D. 2-(4-fluorophényl)-1,3-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol,

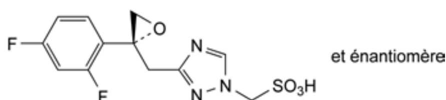


E. 1-[(6*RS*)-4,6-difluoro-6-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)cyclohexa-1,4-diényl]éthanone,

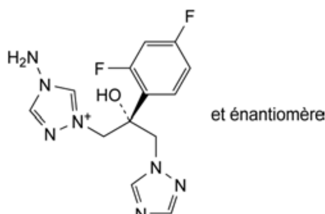


F. R = OH : (2*RS*)-2-(2,4-difluorophényl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propane-1,2-diol,

H. R = Br : (2*RS*)-1-bromo-2-(2,4-difluorophényl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol,



G. acide [3-[[(2*RS*)-2-(2,4-difluorophényl)oxiran-2-yl]méthyl]-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]méthanesulfonique,

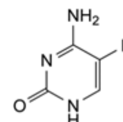


I. 4-amino-1-[(2*RS*)-2-(2,4-difluorophényl)-2-hydroxy-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-4*H*-1,2,4-triazolium.

01/2011:0766

FLUCYTOSINE

Flucytosinum



$C_4H_4FN_3O$ M_r 129,1

[2022-85-7]

DÉFINITION

4-Amino-5-fluoropyrimidin-2(1*H*)-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *flucytosine SCR.*

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Mélange de solvants: *eau R, méthanol R* (10:15 *V/V*).
Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de flucytosine dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.
Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *flucytosine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R.*
Phase mobile : *acide formique anhydre R, eau R, méthanol R, acétate d'éthyle R* (1:15:25:60 *V/V/V/V*).
Dépôt : 10 μL.
Développement : sur les 2/3 de la plaque, dans une cuve non saturée, avec la phase mobile. Laissez ensuite évaporer les solvants.
Détection : placez au fond d'une cuve à chromatographie un cristallisoir contenant un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique R1*, de 1 volume d'*eau R* et de 2 volumes d'une solution de *permanganate de potassium R* à 15 g/L. Fermez la cuve et laissez reposer pendant 15 min. Introduisez la plaque desséchée dans la cuve et fermez celle-ci. Laissez la plaque en contact avec les vapeurs de chlore pendant 5 min. Retirez la plaque et exposez-la à un courant d'air froid jusqu'à ce que l'excès de réactif soit éliminé et qu'un échantillon de la couche de gel de silice située au-dessous des points de dépôt ne soit plus coloré en bleu par addition d'une goutte de *solution amidonnée d'iodure de potassium R.* Pulvérisez une *solution amidonnée d'iodure de potassium R.* Examinez à la lumière du jour.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Mélangez environ 5 mg de flucytosine et 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu sensiblement blanc (normalement en moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R,* 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. Au filtrat, ajoutez un mélange récemment

Monographies F-H

préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution par rapport à un blanc préparé de la même manière. La solution vire du rouge au jaune.

D. A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,15 mL d'*eau de brome R* et agitez. La solution se décolore.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g de flucytosine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 ou J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants. Dissolvez 13,6 g de *phosphate monopotassique R* dans 950 mL d'*eau R*. Ajoutez 50 mL de *méthanol R* et mélangez uniformément.

Solution à examiner. Dissolvez 15,0 mg de flucytosine dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Mélangez bien, puis traitez aux ultrasons pendant 5 min. Mélangez uniformément. Traitez aux ultrasons pendant 5 min. Mélangez uniformément.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 15,0 mg de *fluorouracile SCR* (impureté A) dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Mélangez bien, puis traitez aux ultrasons pendant 5 min. Mélangez uniformément. Traitez aux ultrasons pendant 5 min. Mélangez uniformément. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *flucytosine pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté B) dans 0,5 mL de mélange de solvants et ajoutez 0,5 mL de solution témoin (b).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 13,6 g de *phosphate monopotassique R* dans 950 mL d'*eau R*. Filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm). Ajustez à pH 2,0 avec l'*acide phosphorique R* et ajoutez 50 mL de *méthanol R*. Mélangez uniformément.

Débit : 1,1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 15 fois le temps de rétention de la flucytosine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Rétention relative par rapport à la flucytosine (temps de rétention = environ 2 min) : impureté A = environ 1,7 ; impureté B = environ 13,3.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la flucytosine et à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ;
– *rapport signal/bruit* : au minimum 50 pour le pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ;
– *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 pour le pic dû à la flucytosine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté B par 0,6 ;
– *impureté A* : au maximum 1,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,15 pour cent) ;
– *impureté B* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ;
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,03 pour cent).

Fluorures : au maximum 200 ppm.

Potentiométrie (*2.2.36, Procédé I*). *Préparez et conservez toutes les solutions dans des récipients de matière plastique.*

Solution tampon. Dissolvez 58 g de *chlorure de sodium R* dans 500 mL d'*eau R*. Ajoutez 57 mL d'*acide acétique glacial R* et 200 mL d'une solution d'*acide cyclohexylènedinitrilotétraacétique R* à 100 g/L dans l'*hydroxyde de sodium 1 M*. Ajustez le pH à 5,0-5,5 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 200 g/L et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de flucytosine dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Dissolvez 4,42 g de *fluorure de sodium R*, préalablement desséché à 120 °C pendant 2 h, dans 300 mL d'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant (solution (a) : 1,9 g/L en fluorure). Préparez 3 solutions de référence en diluant la solution (a) au 1/100, au 1/1000 et au 1/10 000 respectivement.

Electrode indicatrice : sélective de l'ion fluorure.

Electrode de référence : argent-chlorure d'argent.

A 20,0 mL de chacune des solutions de référence, ajoutez 10,0 mL de solution tampon et agitez à l'aide d'un agitateur magnétique. Introduisez les électrodes dans la solution et laissez 5 min sous agitation constante.

Calculez la teneur en fluorures à l'aide de la courbe d'étalonnage.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de flucytosine satisfait à l'essai C. Utilisez un creuset de platine. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de flucytosine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé dans un creuset de platine sur 1,0 g de flucytosine.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de flucytosine dans 40 mL d'*acide acétique anhydre R* et ajoutez 100 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 12,91 mg de $C_4H_4FN_3O$.

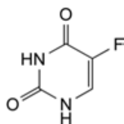
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

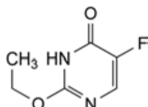
Monographies F-H

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. 5-fluoropyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (fluorouracile),

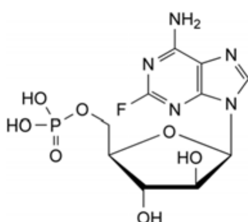


B. 2-éthoxy-5-fluoropyrimidin-4(3*H*)-one.

01/2008:1781

FLUDARABINE (PHOSPHATE DE)

Fludarabini phosphas



$C_{10}H_{13}FN_5O_7P$ M_r 365,2

[75607-67-9]

DÉFINITION

2-Fluoro-9-(5-*O*-phosphono-β-D-arabinofuranosyl)-9*H*-purin-6-amine.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylformamide, très peu soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *phosphate de fludarabine SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

A l'aide d'ultrasons dissolvez 50 mg de phosphate de fludarabine dans 5,0 mL de *diméthylformamide R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 10,0 à + 14,0 (substance anhydre).

A l'aide d'ultrasons dissolvez 0,100 g de phosphate de fludarabine dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation. *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. A l'aide d'ultrasons, dissolvez 20 mg de phosphate de fludarabine dans 50 mL d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). A l'aide d'ultrasons, dissolvez 20 mg de *phosphate de fludarabine SCR* dans 50 mL d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). A l'aide d'ultrasons, dissolvez 20 mg de phosphate de fludarabine dans 20 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Chauffez au bain-marie à 80 °C pendant 15 min, refroidissez à température ambiante, mélangez et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à blanc : *acide chlorhydrique 0,02 M*.

A. Impuretés éluées en début de chromatogramme.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 60 volumes de *méthanol R* et 940 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 1,36 g/L.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm et à 292 nm.

Injection : 10 μL ; injectez les solutions et enregistrez les chromatogrammes à 260 nm.

Enregistrement : 4,5 fois le temps de rétention du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Identification des impuretés : identifiez les pics des impuretés dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner par comparaison avec la figure 1781.-1. De plus, injectez la solution à examiner et la solution témoin (a) et enregistrez les chromatogrammes à 292 nm pour identifier les impuretés A et B, la réponse étant plus élevée à 292 nm qu'à 260 nm.

Rétention relative par rapport au phosphate de fludarabine (temps de rétention = environ 9 min) : impureté A = environ 0,26 ; impureté B = environ 0,34 ; impureté C = environ 0,42.

Conformité du système : solution témoin (b) à 292 nm :
- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés A et B.

Limites : à 260 nm :
- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 4,0 ; impureté B = 2,5 ; impureté C = 1,9 ;
- *impureté A* : au maximum 0,8 pour cent ;
- *impureté B* : au maximum 0,2 pour cent ;
- *impureté C* : au maximum 0,4 pour cent ;
- *toute autre impureté éluant avant le phosphate de fludarabine* : au maximum 0,1 pour cent ;
- *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics éluant après le phosphate de fludarabine.

B. Impuretés éluées en fin de chromatogramme.

Mêmes conditions que celles prescrites pour l'essai A, avec les modifications suivantes.

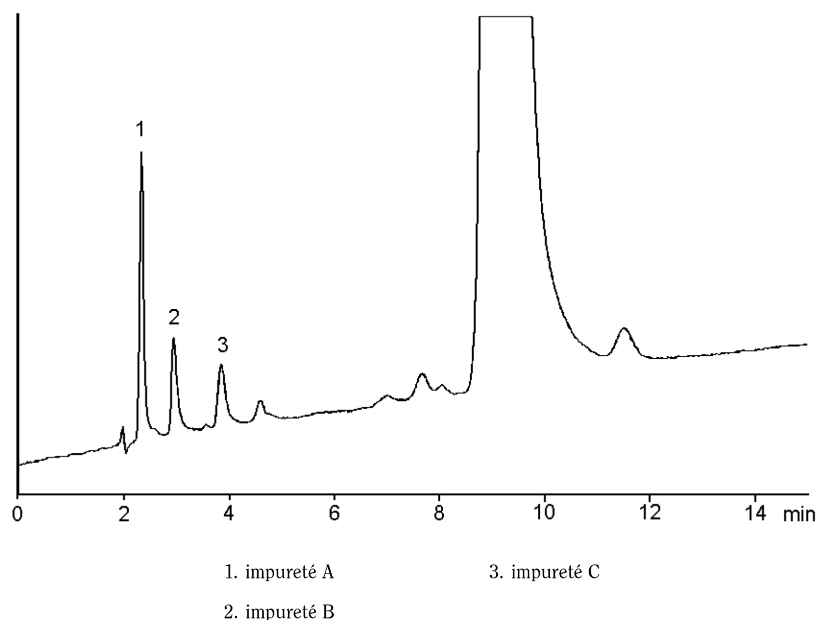
Phase mobile : mélangez 200 volumes de *méthanol R* et 800 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 1,36 g/L.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 8 fois le temps de rétention du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Identification des impuretés : identifiez les pics des impuretés dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner par comparaison avec la figure 1781.-2.



1. impureté A
2. impureté B
3. impureté C

Figure 1781.-1. – *Chromatogramme pour l'essai A des substances apparentées du phosphate de fludarabine, à 260 nm : solution témoin (a).*

Rétention relative par rapport au phosphate de fludarabine (temps de rétention = environ 2,5 min) : impureté D = environ 1,5 ; impureté E = environ 1,9 ; impureté G = environ 2,2 ; impureté H = environ 2,4 ; impureté F = environ 2,5.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté G et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté H.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté D = 0,5 ; impureté E = 0,6 ; impureté F = 1,8 ;
– *impureté D* : au maximum 0,1 pour cent ;
– *impureté E* : au maximum 0,2 pour cent ;
– *impureté F* : au maximum 0,2 pour cent ;
– *toute autre impureté éluant après le phosphate de fludarabine* : au maximum 0,1 pour cent ;
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics éluant avant le phosphate de fludarabine.

Total des impuretés éluant avant le phosphate de fludarabine dans l'essai A, à l'exception des impuretés A, B et C, et des impuretés éluant après le phosphate de fludarabine dans l'essai B, à l'exception des impuretés D, E et F : au maximum 0,5 pour cent.

Total de toutes les impuretés éluant avant le phosphate de fludarabine dans l'essai A et après le phosphate de fludarabine dans l'essai B : au maximum 2,0 pour cent.

Ethanol (*2.4.24, Système A*) : au maximum 1,0 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de phosphate de fludarabine par chauffage dans 10 mL d'*eau R*. Laissez refroidir, puis ajoutez de l'*ammoniaque R* jusqu'à ce que la solution soit légèrement alcaline au papier tournesol. Ajustez à pH 3,0-4,0 avec de l'*acide acétique dilué R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de phosphate de fludarabine finement pulvérisé. Agitez la substance dans 15 mL de *méthanol anhydre R* anhydre pendant environ 15 s avant de commencer le titrage.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai A des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Solution à examiner. A l'aide d'ultrasons, dissolvez 24,0 mg de phosphate de fludarabine dans 50 mL d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 25,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. A l'aide d'ultrasons, dissolvez 24,0 mg de *phosphate de fludarabine SCR* dans 50 mL d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 25,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm.

Injection : 10 µL.

Calculez la teneur pour cent en $C_{10}H_{13}FN_5O_7P$ en utilisant les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin, et la teneur déclarée du *phosphate de fludarabine SCR*.

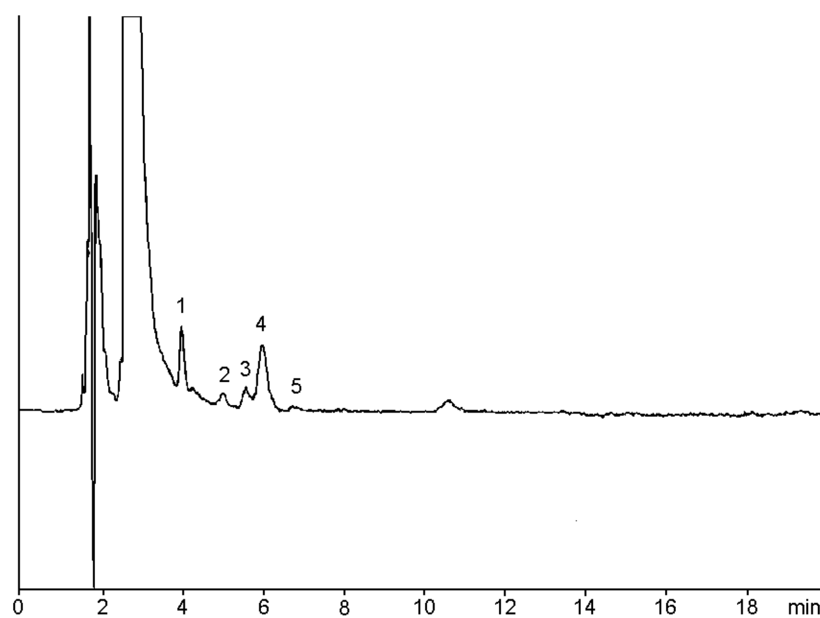
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température de 2 °C à 8 °C.

IMPURETÉS

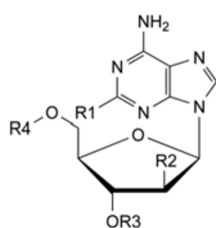
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: H, I, J.*



1. impureté D
2. impureté E
3. impureté G
4. impureté H
5. impureté F

Figure 1781.-2. – *Chromatogramme pour l'essai B des substances apparentées du phosphate de fludarabine, à 260 nm : solution témoin (a).*



A. R1 = R2 = OH, R3 = H, R4 = PO_3H_2 : 6-amino-9-(5-*O*-phosphono-β-D-arabinofuranosyl)-9*H*-purin-2-ol,

C. R1 = F, R2 = OH, R3 = R4 = PO_3H_2 : 9-(3,5-di-*O*-phosphono-β-D-arabinofuranosyl)-2-fluoro-9*H*-purin-6-amine,

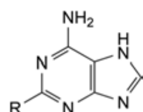
E. R1 = F, R2 = OH, R3 = R4 = H : 9-β-D-arabinofuranosyl-2-fluoro-9*H*-purin-6-amine,

F. R1 = O-C_2H_5, R2 = OH, R3 = H, R4 = PO_3H_2 : 2-éthoxy-9-(5-*O*-phosphono-β-D-arabinofuranosyl)-9*H*-purin-6-amine,

G. R1 = F, R2 = Cl, R3 = H, R4 = PO_3H_2 : 9-(2-chloro2-désoxy-5-*O*-phosphono-β-D-arabinofuranosyl)-2-fluoro-9*H*-purin-6-amine,

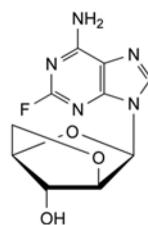
I. R1 = NH_2, R2 = OH, R3 = H, R4 = PO_3H_2 : 9-(5-*O*-phosphono-β-D-arabinofuranosyl)-9*H*-purine-2,6-diamine,

J. R1 = OCH_3, R2 = OH, R3 = H, R4 = PO_3H_2 : 2-méthoxy-9-(5-*O*-phosphono-β-D-arabinofuranosyl)-9*H*-purin-6-amine,



B. R = OH : 6-amino-7*H*-purin-2-ol,

D. R = F : 2-fluoro-7*H*-purin-6-amine,

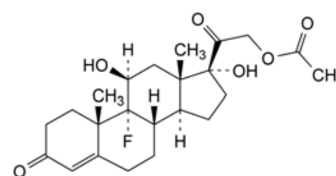


H. 9-(2,5-anhydro-β-D-arabinofuranosyl)-2-fluoro-9*H*-purin-6-amine.

01/2008:0767
corrigé 6.0

FLUDROCORTISONE (ACÉTATE DE)

Fludrocortisoni acetas



$C_{23}H_{31}FO_6$ M_r 422,5
[514-36-3]

DÉFINITION

Acétate de 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-3,20-dioxoprégn-4-én-21-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol anhydre.

Monographies F-H

Monographies F-H

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acétate de fludrocortisone SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*acétone R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'acétate de fludrocortisone dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*acétate de fludrocortisone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*acétate de cortisone SCR* dans 5 mL de solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R*.

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 25 mg d'acétate de fludrocortisone dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant (solution A). Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution à examiner (b). Dans un tube de verre de 15 mL à bouchon rodé ou muni d'un capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 2 mL de solution A. Ajoutez 10 mL de *solution méthanolique saturée de bicarbonate de potassium R* et faites passer immédiatement un courant d'*azote R* à travers la solution pendant 5 min. Fermez le tube. Chauffez au bain-marie à 45 °C, à l'abri de la lumière, pendant 2 h 30 min. Laissez refroidir.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*acétate de fludrocortisone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant (solution B). Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Dans un tube de verre de 15 mL à bouchon rodé ou muni d'un capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 2 mL de solution B. Ajoutez 10 mL de *solution méthanolique saturée de bicarbonate de potassium R* et faites passer immédiatement un courant d'*azote R* à travers la solution pendant 5 min. Fermez le tube. Chauffez au bain-marie à 45 °C, à l'abri de la lumière, pendant 2 h 30 min. Laissez refroidir.

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R*.

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante.

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante. La tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (b) et la solution témoin (b) présente un R_F nettement inférieur à celui de la tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (a) et la solution témoin (a).

D. Mélangez environ 5 mg d'acétate de fludrocortisone et 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement en moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R*, 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. Au filtrat, ajoutez un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution à celle d'un blanc préparé de la même manière. La coloration de la solution à examiner vire du rouge au jaune.

E. Environ 10 mg d'acétate de fludrocortisone donnent la réaction de l'acétyle (*2.3.1*).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 148 à + 156 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g d'acétate de fludrocortisone dans du *dioxane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg d'acétate de fludrocortisone dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,0 mg d'*acétate de fludrocortisone SCR* et 2,0 mg d'*acétate d'hydrocortisone SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,2 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R*.

Phase mobile : *tétrahydrofurane R, eau R* (35:65 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 30 min.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'acétate de fludrocortisone.

Temps de rétention : acétate d'hydrocortisone = environ 8,5 min ; acétate de fludrocortisone = environ 10 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,0 entre les pics dus à l'acétate d'hydrocortisone et à l'acétate de fludrocortisone ; si nécessaire, ajustez légèrement la concentration en tétrahydrofurane dans la phase mobile (une augmentation de la concentration en tétrahydrofurane diminue le temps de rétention).

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *total* : au maximum 0,75 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,025 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g d'acétate de fludrocortisone.

DOSAGE

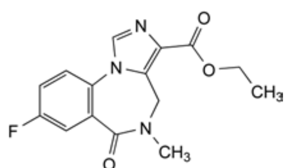
Dissolvez 10,0 mg d'acétate de fludrocortisone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 238 nm.

Calculez la teneur en $C_{23}H_{31}FO_6$ en prenant 405 comme valeur de l'absorbance spécifique.

01/2008:1326
corrigé 6.0

FLUMAZÉNIL

Flumazenilum



$C_{15}H_{14}FN_3O_3$ M_r 303,3
[78755-81-4]

DÉFINITION

8-Fluoro-5-méthyl-6-oxo-5,6-dihydro-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazépine-3-carboxylate d'éthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans le méthanol.

F : 198 °C à 202 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : spectre de référence du flumazénil de la Ph. Eur.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,10 g de flumazénil dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Impureté C : au maximum 1 pour cent.

Dissolvez 0,10 g de flumazénil dans 0,5 mL de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec du *butanol R*. A 5,0 mL de cette solution, ajoutez 2,0 mL de *solution de ninhydrine R* puis chauffez au bain-marie à 95 °C pendant 15 min. S'il apparaît une coloration violet-bleu dans la solution, elle n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé en même temps et de la même manière avec 5,0 mL d'une *solution de diméthylformamide diéthylacétal R* à 0,1 g/L dans le *butanol R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de flumazénil dans 5 mL de *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,0 mg d'*impureté B de flumazénil SCR* et 2,0 mg de flumazénil dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : à 800 mL d'*eau R* ajustée à pH 2,0 avec de l'*acide phosphorique R*, ajoutez 130 mL de *méthanol R* et 70 mL de *tétrahydrofurane R* puis mélangez.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du flumazénil.

Rétention relative par rapport au flumazénil (temps de rétention = environ 14 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté D = environ 0,5 ; impureté E = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté F = environ 2,4.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté B et au flumazénil.

Limites :

– *impureté B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de flumazénil.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de flumazénil dans un creuset de platine.

DOSAGE

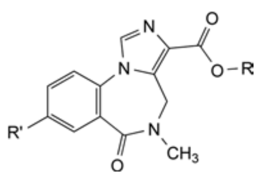
Dissolvez 0,250 g de flumazénil dans 50 mL d'un mélange de 2 volumes d'*anhydride acétique R* et de 3 volumes d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 30,33 mg de $C_{15}H_{14}FN_3O_3$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, C.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, D, E, F.*

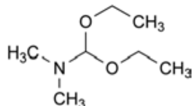


A. R = H, R′ = F : acide 8-fluoro-5-méthyl-6-oxo-5,6-dihydro-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazépine-3-carboxylique,

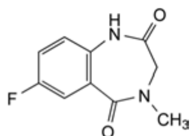
B. R = C_2H_5, R′ = OH : 8-hydroxy-5-méthyl-6-oxo-5,6-dihydro-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazépine-3-carboxylate d'éthyle,

E. R = C_2H_5, R′ = H : 5-méthyl-6-oxo-5,6-dihydro-4*H*-imidazo-[1,5-*a*][1,4]benzodiazépine-3-carboxylate d'éthyle,

F. R = C_2H_5, R′ = Cl : 8-chloro-5-méthyl-6-oxo-5,6-dihydro-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazépine-3-carboxylate d'éthyle,



C. diéthoxy-*N*,*N*-diméthylméthanamine,

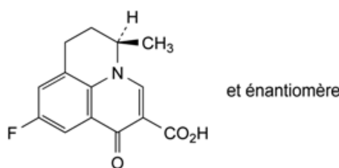


D. 7-fluoro-4-méthyl-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione.

07/2010:1517

FLUMÉQUINE

Flumequinum



$C_{14}H_{12}FNO_3$ M_r 261,3

[42835-25-6]

DÉFINITION

Acide (*RS*)-9-fluoro-5-méthyl-1-oxo-6,7-dihydro-1*H*,5*H*-benzo-[*i*,*j*]quinolizine-2-carboxylique.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre microcristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le chlorure de méthylène, très peu soluble dans le méthanol. La fluméquine est facilement soluble dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *fluméquine SCR.*

B. Angle de rotation optique (voir Essai).

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de fluméquine dans 10 mL de *chlorure de méthylène R.*

Solution témoin. Dissolvez 5 mg de *fluméquine SCR* dans 10 mL de *chlorure de méthylène R.*

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque R, eau R, éthanol à 96 pour cent R* (10:10:90 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Mélangez environ 5 mg de fluméquine et 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement en moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R*, 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. Au filtrat, ajoutez un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution à celle d'une solution à blanc préparée de la même manière. La solution à examiner vire du rouge au jaune et la solution à blanc reste rouge.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,00 g de fluméquine dans de l'*hydroxyde de sodium 0,5 M* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 35,0 mg de fluméquine dans du *diméthylformamide R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté B de fluméquine SCR* dans 2,0 mL d'une solution de *fluméquine SCR* à 50 µg/mL dans du *diméthylformamide R.*

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec du *diméthylformamide R.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *méthanol R,* solution de *phosphate monopotassique R* à 1,36 g/L (49:51 *V/V*).

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 313 nm.

Injection : 10 µL ; injectez du *diméthylformamide R* comme blanc.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la fluméquine.

Rétention relative par rapport à la fluméquine (temps de rétention = environ 13 min) : impureté A = environ 0,67 ; impureté B = environ 0,85.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté B et à la fluméquine.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de fluméquine satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin en utilisant 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de fluméquine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de fluméquine dans un creuset de platine.

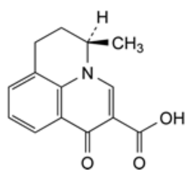
DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de fluméquine dans 50 mL de *diméthylformamide R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 26,13 mg de $C_{14}H_{12}FNO_3$.

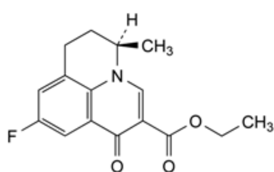
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



et énantiomère

A. acide (*RS*)-5-méthyl-1-oxo-6,7-dihydro-1*H*,5*H*-benzo[*i,j*]-quinolizine-2-carboxylique (défluorofluméquine),



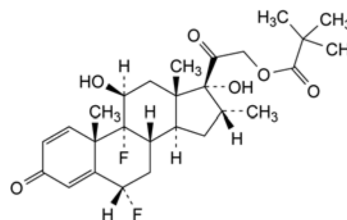
et énantiomère

B. (*RS*)-9-fluoro-5-méthyl-1-oxo-6,7-dihydro-1*H*,5*H*-benzo[*i,j*]-quinolizine-2-carboxylate d'éthyle (ester éthylique de fluméquine).

01/2008:1327
corrigé 6.0

FLUMÉTASONE (PIVALATE DE)

Flumetasoni pivalas



$C_{27}H_{36}F_2O_6$ M_r 494,6
[2002-29-1]

DÉFINITION

2,2-Diméthylpropanoate de 6a,9-difluoro-11β,17-dihydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

Le pivalate de flumétasone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *pivalate de flumétasone SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*acétone R*, évaporez à siccité au bain-marie et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de pivalate de flumétasone dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *pivalate de flumétasone SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acétate de désoxycortone SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R.*

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R.* Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Monographies F-H

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

C. A 2 mL d'un mélange de 0,5 mL d'*eau R* et de 1,5 mL d'*acide sulfurique R*, ajoutez environ 2 mg de pivalate de flumétasone et agitez pour dissoudre. En 5 min, il se développe une coloration rose. Ajoutez cette solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez. La coloration s'atténue et la solution obtenue est limpide.

D. Mélangez environ 5 mg de pivalate de flumétasone et 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement en moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R*, 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. A un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*, ajoutez 1,0 mL du filtrat. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution à celle d'un blanc préparé de la même manière. La solution à examiner est jaune et la solution à blanc est rouge.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,50 g de pivalate de flumétasone dans de l'*acétone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 69 à + 77 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de pivalate de flumétasone dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *pivalate de dexaméthasone SCR* (impureté C) dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution, ajoutez 5,0 mL de solution à examiner, mélangez et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *tétrahydrofurane R, acétonitrile R, eau R, méthanol R* (5:30:30:35 *V/V/V/V*).

Débit : 0,6 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du pivalate de flumétasone.

Rétention relative par rapport au pivalate de flumétasone : impureté C = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,8 entre les pics dus au pivalate de flumétasone et à l'impureté C ; si nécessaire, ajustez la teneur en tétrahydrofurane dans la phase mobile.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum 0,75 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),

– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,025 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 0,500 g de pivalate de flumétasone.

DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg de pivalate de flumétasone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 239 nm.

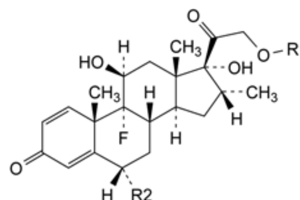
Calculez la teneur en $C_{27}H_{36}F_2O_6$ en prenant 336 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D.*



A. R1 = H, R2 = F : 6α,9-difluoro-11β,17,21-trihydroxy-16α-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione (flumétasone),

B. R1 = CO-CH_3, R2 = F : acétate de 6α,9-difluoro-11β,17-dihydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle (acétate de flumétasone),

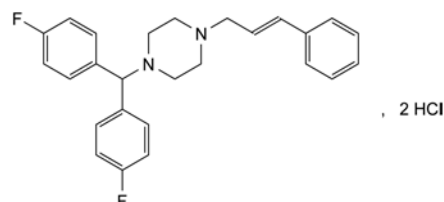
C. R1 = CO-$C(CH_3)_3$, R2 = H : 2,2-diméthylpropanoate de 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle (pivalate de dexaméthasone),

D. R1 = CO-$C(CH_3)_3$, R2 = Cl : 2,2-diméthylpropanoate de 6α-chloro-9-fluoro-11β,17-dihydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle (pivalate de chlordexaméthasone).

01/2008:1722
corrigé 7.0

FLUNARIZINE (DICHLORHYDRATE DE)

Flunarizini dihydrochloridum



$C_{26}H_{28}Cl_2F_2N_2$ M_r 477,4

[30484-77-6]

DÉFINITION

Dichlorhydrate de 1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-4-[(2*E*)-3-phénylprop-2-ényl]pipérazine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

F : environ 208 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du dichlorhydrate de flunarizine de la Ph. Eur.*

B. Dissolvez 25 mg de dichlorhydrate de flunarizine dans 2 mL de *méthanol R* et ajoutez 0,5 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de dichlorhydrate de flunarizine dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *dichlorhydrate de flunarizine pour conformité du système SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 1,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution contenant 23,8 g/L d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* et 7 g/L d'*acétate d'ammonium R,*

– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 12	80 → 40	20 → 60
12 - 15	40	60

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 µL.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la flunarizine,

– le chromatogramme obtenu est concordant avec le chromatogramme fourni avec le *dichlorhydrate de flunarizine pour conformité du système SCR.*

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 1,5,

– *impuretés A, D* : pour chaque impureté, au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),

– *impureté B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),

– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),

– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de dichlorhydrate de flunarizine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dichlorhydrate de flunarizine dans un creuset en platine.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de dichlorhydrate de flunarizine dans 70 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé au deuxième point d'inflexion. Effectuez un titrage à blanc.

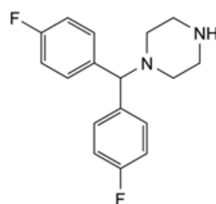
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 23,87 mg de $C_{26}H_{28}Cl_2F_2N_2$.

CONSERVATION

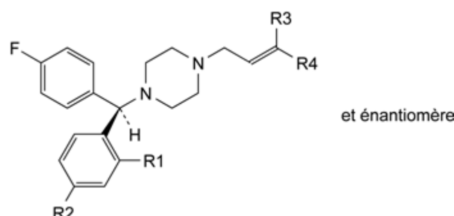
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



A. 1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]pipérazine,



B. R1 = R2 = R3 = H, R4 = C_6H_5 : 1-[(*RS*)-(4-fluorophényl)phénylméthyl]-4-[(2*E*)-3-phénylprop-2-ényl]pipérazine,

C. R1 = F, R2 = R3 = H, R4 = C_6H_5 : 1-[(*RS*)-(2-fluorophényl)(4-fluorophényl)méthyl]-4-[(2*E*)-3-phénylprop-2-ényl]pipérazine,

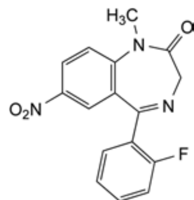
D. R1 = R4 = H, R2 = F, R3 = C_6H_5 : 1-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-4-[(2*Z*)-3-phénylprop-2-ényl]pipérazine.

Monographies F-H

01/2008:0717
corrigé 6.0

FLUNITRAZÉPAM

Flunitrazepamum



$C_{16}H_{12}FN_3O_3$ M_r 313,3
[1622-62-4]

DÉFINITION

5-(2-Fluorophényl)-1-méthyl-7-nitro-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du flunitrazépam de la Ph. Eur.*

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 100,0 mg de flunitrazépam dans 10 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 4 mg de flunitrazépam et 4 mg de *nitrazépam R* dans 5 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *méthanol R, acétonitrile R, eau R* (50:305:645 *V/V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention du flunitrazépam.

Rétention relative par rapport au flunitrazépam (temps de rétention = environ 11 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,6 ; impureté C = environ 2,3 ; impureté D = environ 4,0.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus au nitrazépam et au flunitrazépam.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 2,44,
– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de flunitrazépam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de flunitrazépam.

DOSAGE

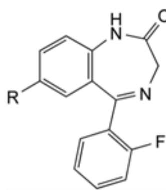
Dissolvez 0,250 g de flunitrazépam dans 20 mL d'*acide acétique anhydre R* et ajoutez 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 31,33 mg de $C_{16}H_{12}FN_3O_3$.

CONSERVATION

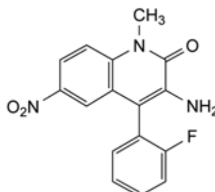
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

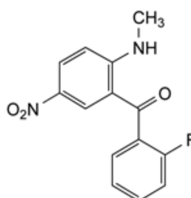


A. R = NH_2 : 7-amino-5-(2-fluorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one (7-aminodéméthylflunitrazépam),

B. R = NO_2 : 5-(2-fluorophényl)-7-nitro-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one (déméthylflunitrazépam),



C. 3-amino-4-(2-fluorophényl)-1-méthyl-6-nitroquinoléin-2(1*H*)-one,



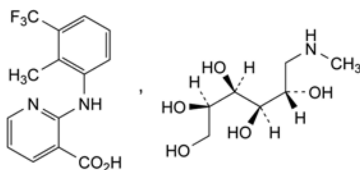
D. (2-fluorophényl)[2-(méthylamino)-5-nitrophényl]méthanone.

Monographies F-H

01/2008:1696
corrigé 6.0

FLUNIXINE MÉGLUMINE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Flunixini megluminum ad usum veterinarium



$C_{21}H_{28}F_3N_3O_7$ M_r 491,5
[42461-84-7]

DÉFINITION

Acide 2-[[2-méthyl-3-(trifluorométhyl)phényl]amino]pyridine-3-carboxylique, 1-désoxy-1-(méthylamino)-D-glucitol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 9,0 à – 12,0 (substance desséchée), déterminé avec la solution S (voir Essai)

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *flunixine méglumine SCR*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 7,0 à 9,0 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté B de flunixine SCR* dans 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*acide 2-chloronicotinique R* (impureté A) dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. A 2,0 mL de cette solution, ajoutez 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 50 mg d'*impureté C de flunixine SCR* dans la phase mobile et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Colonne :
- *dimensions* : l = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 300 volumes d'*eau R* et 700 volumes d'*acétonitrile R* puis ajoutez 0,25 volumes d'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de la flunixine.

Rétention relative par rapport à la flunixine (temps de rétention = environ 3,1 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté C = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté D = environ 4,2.

Conformité du système : solution témoin (a) :
- *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à l'impureté B et à la flunixine.

Limites :
- *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 1,9,
- *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
- *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
- *impuretés C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à la flunixine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à la flunixine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
- *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic dû à la flunixine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic dû à la flunixine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

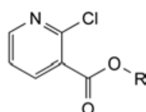
DOSAGE

Dissolvez 0,175 g de substance à examiner dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 24,57 mg de $C_{21}H_{28}F_3N_3O_7$.

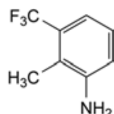
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

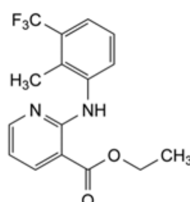


A. R = H : acide 2-chloropyridine-3-carboxylique,

C. R = C_2H_5 : 2-chloropyridine-3-carboxylate d'éthyle,



B. 2-méthyl-3-(trifluorométhyl)aniline,



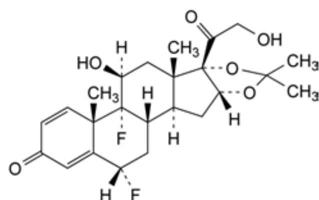
D. 2-[[2-méthyl-3-(trifluorométhyl)phényl]amino]pyridine-3-carboxylate d'éthyle.

Monographies F-H

01/2008:0494
corrigé 6.0

FLUOCINOLONE (ACÉTONIDE DE)

Fluocinoloni acetonidum



$C_{24}H_{30}F_2O_6$ M_r 452,5

[67-73-2]

DÉFINITION

6α,9-Difluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-méthyléthylidènedioxy)prégna-1,4-diène-3,20-dione.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et dans l'éthanol.

L'acétonide de fluocinolone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acétonide de fluocinolone SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) est semblable quant à son temps de rétention au pic dû à l'*acétonide de fluocinolone SCR* dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 100 à + 104 (substance desséchée).

Dissolvez 0,100 g d'acétonide de fluocinolone dans de l'*éthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'acétonide de fluocinolone dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg d'*acétonide de fluocinolone SCR* et 2,5 mg d'*acétonide de triamcinolone R* dans 45 mL d'*acétonitrile R*, et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de la solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 450 mL d'*acétonitrile R* et 500 mL d'*eau R*, puis laissez le mélange s'équilibrer ; complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R* et mélangez à nouveau.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 238 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de l'acétonide de fluocinolone.

Temps de rétention : acétonide de triamcinolone = environ 8,5 min ; acétonide de fluocinolone = environ 10 min.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'acétonide de triamcinolone et à l'acétonide de fluocinolone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent), et 1 seul au plus de ces pics présente une surface supérieure à 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h, sur 1,000 g d'acétonide de fluocinolone.

DOSAGE

Effectuez le dosage en maintenant les solutions à l'abri de la lumière.

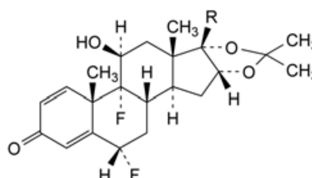
Dissolvez 50,0 mg d'acétonide de fluocinolone dans de l'*alcool R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*alcool R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum à 238 nm.

Calculez la teneur en $C_{24}H_{30}F_2O_6$ en prenant 355 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

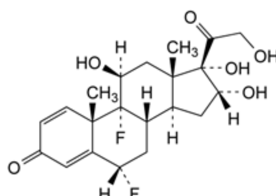
IMPURETÉS



A. R = CO-CO_2H : acide 6α,9-difluoro-11β-hydroxy-16α,17-(1-méthyléthylidènedioxy)-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-oïque,

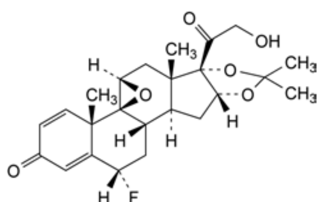
B. R = CO_2H : acide 6α,9-difluoro-11β-hydroxy-16α,17-(1-méthyléthylidènedioxy)-3-oxoandrosta-1,4-diène-17β-carboxylique,

D. R = CO-CH = O : 6α,9-difluoro-11β-hydroxy-16α,17-(1-méthyléthylidènedioxy)-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-al,

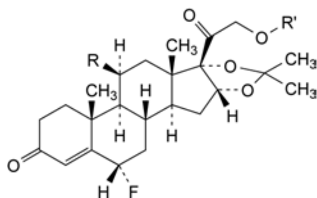


C. 6α,9-difluoro-11β,16α,17,21-tétrahydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione (fluocinolone),

Monographies F-H



E. 9,11β-époxy-6α-fluoro-21-hydroxy-16α,17-(1-méthyléthylidènedioxy)-9β-prégna-1,4-diène-3,20-dione,



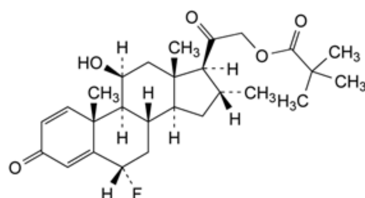
F. R = R′ = H : 6α-fluoro-21-hydroxy-16α,17-(1-méthyléthylidènedioxy)prégn-4-ène-3,20-dione,

G. R = OH, R′ = CO-CH_3 : acétate de 6α-fluoro-11β-hydroxy-16α,17-(1-méthyléthylidènedioxy)-3,20-dioxoprégn-4-én-21-yle.

01/2008:1212
corrigé 6.0

FLUOCORTOLONE (PIVALATE DE)

Fluocortoloni pivalas



$C_{27}H_{37}FO_5$ M_r 460,6
[29205-06-9]

DÉFINITION

2,2-Diméthylpropanoate de 6α-fluoro-11β-hydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène et dans le dioxane, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *pivalate de fluocortolone SCR.*

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:9 *V/V*).
Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de pivalate de fluocortolone dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.
Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *pivalate de fluocortolone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.
Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *noréthistérone SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).
Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*
Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R.*
Dépôt : 5 µL.
Développement : sur un parcours de 15 cm.
Séchage : à l'air.
Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.
Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).
Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* et chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.
Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).
Conformité du système : solution témoin (b) :
– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

C. A environ 1 mg de pivalate de fluocortolone, ajoutez 2 mL d'un mélange de 2 volumes d'*acide acétique glacial R* et 3 volumes d'*acide sulfurique R.* Chauffez au bain-marie pendant 1 min ; il apparaît une coloration rouge. Ajoutez 5 mL d'*eau R* ; la coloration vire au rouge-violet.

D. Mélangez environ 5 mg de pivalate de fluocortolone et 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement en moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R*, 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. Au filtrat, ajoutez un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R.* Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution à celle d'une solution à blanc préparée de la même manière. La solution à examiner est jaune et la solution à blanc est rouge.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 100 à + 105 (substance desséchée).

Dissolvez 0,25 g de pivalate de fluocortolone dans du *dioxane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de pivalate de fluocortolone dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R.*

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de *pivalate de fluocortolone SCR* et 2 mg d'*hexanoate de prednisolone SCR* dans de l'*acétonitrile R*, puis complétez à 100 mL avec le même solvant.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *méthanol R, acétonitrile R, eau R* (25:30:32 *V/V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 243 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du pivalate de fluocortolone.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au pivalate de fluocortolone et à l'hexanoate de prednisolone.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent),
– *total* : au maximum 2,0 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,025 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,025 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de pivalate de fluocortolone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de pivalate de fluocortolone.

Monographies F-H

DOSAGE

Dissolvez 30,0 mg de pivalate de fluocortolone dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 242 nm.

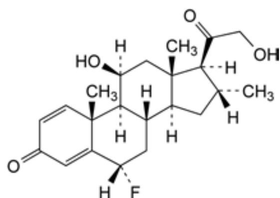
Calculez la teneur en $C_{27}H_{37}FO_5$ en prenant 350 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

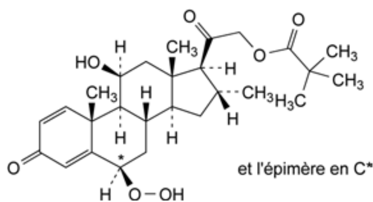
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

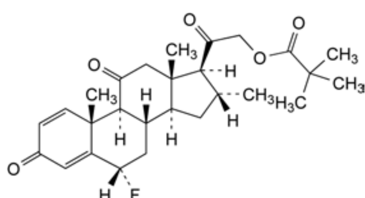
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D*.



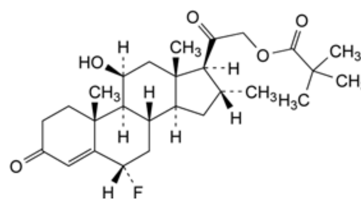
A. 6α-fluoro-11β,21-dihydroxy-16α-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione (fluocortolone),



B. 2,2-diméthylpropanoate de 6-hydroperoxy-11β-hydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle,



C. 2,2-diméthylpropanoate de 6α-fluoro-16α-méthyl-3,11,20-trioxoprégna-1,4-dién-21-yle,

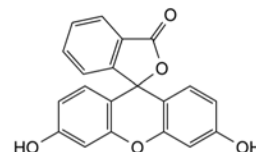


D. 2,2-diméthylpropanoate de 6α-fluoro-11β-hydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégn-4-én-21-yle.

01/2008:2348
corrigé 7.0

FLUORESCÉINE

Fluoresceinum



$C_{20}H_{12}O_5$ M_r 332.3
[2321-07-5]

DÉFINITION

3′,6′-Dihydroxy-3*H*-spiro[isobenzofurane-1,9′-xanthén]-3-one.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, rouge-orange.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent chaud. La fluorescéine se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *fluorescéine SCR*.

Dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*éthanol à 96 pour cent R*, évaporez à siccité et enregistrez les spectres à partir des résidus.

B. Prélevez 0,1 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution présente une fluorescence vert-jaune. La fluorescence disparaît par addition de 0,1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et réapparaît par addition de 0,2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

C. L'absorption de 0,05 mL de la solution obtenue dans l'identification B (avant l'addition d'*acide chlorhydrique dilué R*) sur un papier filtre donne une tache jaune qui, exposée aux vapeurs de brome pendant 1 min, puis aux vapeurs d'ammoniaque, devient rose foncé.

D. Mettez en suspension 0,5 g de fluorescéine dans 50 mL d'*eau R* et agitez pendant 10 min. La fluorescéine ne se dissout pas complètement.

ESSAI

Solution S. Mettez en suspension 1,0 g de fluorescéine dans 35,0 mL d'*eau R* et ajoutez goutte à goutte en agitant, 4,5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*. Ajustez à pH 8,5-9,0 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R* pour obtenir une solution limpide.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et colorée en jaune orangé avec une fluorescence vert-jaune.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile pour chromatographie R*, phase mobile A (30:70 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dispersez 50,0 mg de fluorescéine dans 15,0 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Traitez aux ultrasons et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 250,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dispersez 50,0 mg de *fluorescéine SCR* dans 15,0 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Traitez aux ultrasons et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 250,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*acide phtalique SCR* (impureté B) et 10,0 mg de *résorcinol SCR* (impureté A) dans le mélange de solvants puis complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (e). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté C de fluorescéine SCR* dans 1 mL de mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R3* (5 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 0,610 g de *phosphate monopotassique R* dans de l'*eau pour chromatographie R*, ajustez à pH 2,0 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau pour chromatographie R* ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	85 → 20	15 → 80
20 - 29	20	80

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b), (c), (d) et (e).

Identification de l'impureté C : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) pour identifier le pic dû à l'impureté C.

Rétention relative par rapport à la fluorescéine (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,42 ; impureté B = environ 0,48 ; impureté C = environ 0,86.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés A et B.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 1,9,
– *impureté C* : au maximum 1,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,6 pour cent),
– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A, B et C* : au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,25 pour cent.

A 10,0 mL de solution S, ajoutez 90,0 mL d'*eau R* et 3,0 mL d'*acide nitrique dilué R*, laissez reposer pendant au moins 30 min puis filtrez. Prélevez 10,0 mL de filtrat et complétez à 15,0 mL avec de l'*eau R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de fluorescéine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

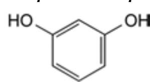
Calculez la teneur pour cent en $C_{20}H_{12}O_5$ à partir de la teneur déclarée de la *fluorescéine SCR*.

CONSERVATION

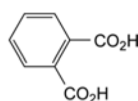
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

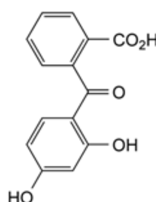
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. benzène-1,3-diol (résorcinol),



B. acide benzène-1,2-dicarboxylique (acide phtalique),

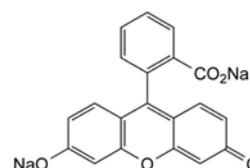


C. acide 2-(2,4-dihydroxybenzoyl)benzoïque.

01/2008:1213
corrigé 6.0

FLUORESCÉINE SODIQUE

Fluoresceinum natricum



$C_{20}H_{10}Na_2O_5$ M_r 376.3

[518-47-8]

DÉFINITION

2-(3-Oxo-6-oxydo-3*H*-xanthén-9-yl)benzoate de disodium.

Teneur : 95,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, rouge-orange, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'hexane et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Prélevez 0,1 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution présente une fluorescence vert-jaune. La fluorescence disparaît par addition de 0,1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et réapparaît par addition de 0,2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *spectre de référence de la fluorescéine sodique de la Ph. Eur.*

C. L'absorption de 0,05 mL de la solution obtenue dans l'identification A (avant l'addition d'*acide chlorhydrique dilué R*) sur un papier filtre donne une tache jaune qui, exposée aux vapeurs de brome pendant 1 min, puis aux vapeurs d'ammoniac, devient rose foncé.

D. Dans un creuset de porcelaine, calcinez 0,1 g de fluorescéine sodique. Dissolvez le résidu dans 5 mL d'*eau R* et filtrez. 2 mL de filtrat donnent la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de fluorescéine sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et colorée en jaune-orange avec une fluorescence vert-jaune.

pH (*2.2.3*) : 7,0 à 9,0 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,100 g de fluorescéine sodique dans un mélange de 30 volumes d'*acétonitrile R* et de 70 volumes de phase mobile A puis complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 250,0 mL avec un mélange de 30 volumes d'*acétonitrile R* et de 70 volumes de phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez 55,0 mg de *diacétylfluorescéine SCR* dans un mélange de 1 mL d'*hydroxyde de sodium 2,5 M* et de 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, chauffez au bain-marie pendant 20 min en mélangeant fréquemment, refroidissez et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 250,0 mL avec un mélange de 30 volumes d'*acétonitrile R* et de 70 volumes de phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*acide phtalique R* (impureté B) et 10,0 mg de *résorcinol R* (impureté A) dans un mélange de 30 volumes d'*acétonitrile R* et de 70 volumes de phase mobile A puis complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 30 volumes d'*acétonitrile R* et de 70 volumes de phase mobile A.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20,0 mL avec un mélange de 30 volumes d'*acétonitrile R* et de 70 volumes de phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 0,610 g de *phosphate monopotassique R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant ; ajustez à pH 2,0 avec de l'*acide phosphorique R* ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	85 → 20	15 → 80
20 - 29	20	80
29 - 30	20 → 85	80 → 15
30 - 35	85	15

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b) et (c).

Rétention relative par rapport à la fluorescéine (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et à l'impureté B.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 1,6,
– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface des pics correspondants dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A, B, C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,25 pour cent.

A 10 mL de solution S, ajoutez 90 mL d'*eau R* et 1 mL d'*acide nitrique dilué R*, laissez reposer pendant au moins 10 min puis filtrez. Prélevez 10 mL de filtrat et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 1,0 pour cent.

A 5 mL de solution S, ajoutez 90 mL d'*eau distillée R* et 2,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, puis complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R*. Filtrez.

Zinc. Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique R1* puis filtrez. Au filtrat ajoutez 0,1 mL de *solution de ferrocyanure de potassium R*. Il ne se produit immédiatement ni trouble ni précipité.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de fluorescéine sodique.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{20}H_{10}Na_2O_5$ sodique en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et la teneur déclarée de la *diacétylfluorescéine SCR*.

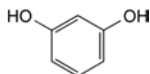
1 mg de *diacétylfluorescéine SCR* correspond à 0,9037 mg de $C_{20}H_{10}Na_2O_5$.

CONSERVATION

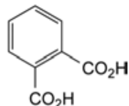
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

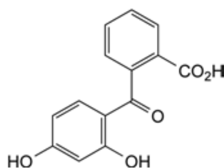
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. benzène-1,3-diol (résorcinol),



B. acide benzène-1,2-dicarboxylique (acide phtalique),

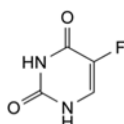


C. acide 2-(2,4-dihydroxybenzoyl)benzoïque.

01/2008:0611

FLUOROURACILE

Fluorouracilum



$C_4H_3FN_2O_2$ M_r 130,1

[51-21-8]

DÉFINITION

5-Fluoropyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *fluorouracile SCR*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g de fluorouracile dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 ou J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 5,0 pour la solution S.

Impuretés F et G. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de fluorouracile dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté F de fluorouracile SCR* dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R* et complétez à 200,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg d'*urée R* (impureté G) dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour chromatographie R*.

Phase mobile : *méthanol R, eau R, acétate d'éthyle R* (15:15:70 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : au 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection :

– *impureté F* : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm ;
– *impureté G* : pulvérisez avec un mélange de 200 mL d'une solution de *diméthylaminobenzaldéhyde R* à 10 g/L dans de l'*éthanol anhydre R* et de 20 mL d'*acide chlorhydrique R* ; séchez dans un four à 80 °C pendant 3-4 min puis examinez à la lumière du jour (l'impureté G donne une tache jaune et le fluorouracile n'est pas révélé par la pulvérisation).

Conformité du système : le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées après les 2 détections.

Limites :

– *impureté F* : s'il apparaît une tache due à l'impureté F, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,25 pour cent).
– *impureté G* : s'il apparaît une tache due à l'impureté G elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de fluorouracile dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté C de fluorouracile SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de fluorouracile SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté B de fluorouracile SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (f). A 1 mL de solution témoin (a), ajoutez 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (g). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés de fluorouracile SCR* (contenant les impuretés D et E) dans 1,0 mL de phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : solution de *phosphate monopotassique R* à 6,805 g/L ajustée à pH 5,7 ± 0,1 avec de l'*hydroxyde de potassium 5 M*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 266 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du fluorouracile.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés de fluorouracile SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (g) pour identifier les pics dus aux impuretés D et E.

Rétention relative par rapport au fluorouracile (temps de rétention = environ 6 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté D = environ 1,6 ; impureté E = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin (f) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus à l'impureté C et au fluorouracile.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté D = 1,5 ; impureté E = 1,3 ;
– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent) ;
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent) ;
– *impureté C* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de fluorouracile satisfait à l'essai C. Utilisez un creuset de platine. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 80 °C pendant 4 h sur 1,000 g de fluorouracile.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de fluorouracile dans un creuset de platine.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de fluorouracile dans 80 mL de *diméthylformamide R*, en chauffant doucement. Refroidissez et titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* en présence de 0,25 mL d'une solution de *bleu de thymol R* à 10 g/L dans du *diméthylformamide R*. Effectuez un titrage à blanc.

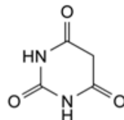
1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 13,01 mg de $C_4H_3FN_2O_2$.

CONSERVATION

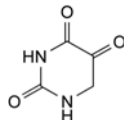
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

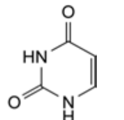
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.



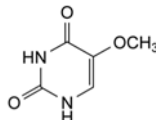
A. pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione (acide barbiturique),



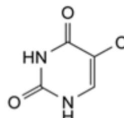
B. dihydropyrimidine-2,4,5(3*H*)-trione (acide isobarbiturique ou 5-hydroxyuracile),



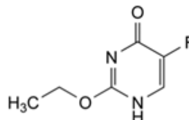
C. pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (uracile),



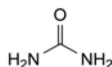
D. 5-méthoxypyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (5-méthoxyuracile),



E. 5-chloropyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (5-chlorouracile),



F. 2-éthoxy-5-fluoropyrimidin-4(1*H*)-one (2-éthoxy-5-fluorouracile),

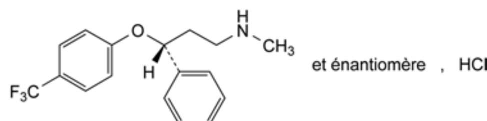


G. carbamide (urée).

01/2011:1104

FLUOXÉTINE (CHLORHYDRATE DE)

Fluoxetini hydrochloridum



$C_{17}H_{19}ClF_3NO$ M_r 345,8

[56296-78-7]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (3*RS*)-*N*-méthyl-3-phényl-3-[4-(trifluorométhyl)phénoxy]propan-1-amine.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de fluoxétine SCR*.

B. Le chlorhydrate de fluoxétine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate de fluoxétine dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,5.

Dissolvez 0,20 g de chlorhydrate de fluoxétine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,05° à + 0,05°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 55 mg de chlorhydrate de fluoxétine dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 22 mg de *chlorhydrate de fluoxétine SCR* dans 10,0 mL d'*acide sulfurique 0,5 M*. Chauffez à environ 85 °C pendant 3 h. Laissez refroidir. La solution obtenue contient des quantités notables d'impureté A et contient normalement aussi du 4-trifluorométhylphénol. A 0,4 mL de cette solution, ajoutez 28,0 mg de *chlorhydrate de fluoxétine SCR*, environ 1 mg d'*impureté B de fluoxétine SCR* et environ 1 mg d'*impureté C de fluoxétine SCR*, puis complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 8 volumes de *méthanol R*, 30 volumes de *tétrahydrofurane R* et 62 volumes d'une solution de *triéthylamine R* préparée comme suit : à 10 mL de *triéthylamine R*, ajoutez 980 mL d'*eau R*, mélangez et ajustez à pH 6,0 avec de l'*acide phosphorique R* (environ 4,5 mL) puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la fluoxétine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport à la fluoxétine : impureté A = environ 0,24 ; impureté B = environ 0,27 ; impureté C = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin :

– *temps de rétention* : fluoxétine = 10 min à 18 min ; 4-trifluorométhylphénol : au maximum 35 min ; si aucun pic dû au 4-trifluorométhylphénol n'est visible, injectez une solution de *4-trifluorométhylphénol R* à 0,02 pour cent dans la phase mobile ;
– *rapport pic/vallée* : au minimum 11, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la fluoxétine. Si nécessaire, diminuez le volume de méthanol et augmentez le volume de solution de triéthylamine dans la phase mobile.

Limite : solution à examiner (b) :

– *impureté C* : au maximum 0,0015 fois la surface du pic principal (0,15 pour cent).

Limites : solution à examiner (a) :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 0,0125 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) (0,25 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,005 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 0,025 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,0025 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) (0,05 pour cent).

Acétonitrile. Chromatographie gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de fluoxétine dans du *diméthylformamide R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. A 1,0 g d'*acétonitrile R*, ajoutez du *diméthylformamide R*, mélangez et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 1000,0 mL avec du *diméthylformamide R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 1 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 10 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 2	35
	2 - 14,33	35 → 220
	14,33 - 24,33	220
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL ; injectez du *diméthylformamide R* comme blanc.

Vérifiez que le chromatogramme obtenu avec le *diméthylformamide R* ne présente pas de pic dont le temps de rétention est le même que celui de l'acétonitrile.

Limite :

– *acétonitrile* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate de fluoxétine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de chlorhydrate de fluoxétine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de fluoxétine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Solution à examiner. Dissolvez 55,0 mg de chlorhydrate de fluoxétine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 55,0 mg de *chlorhydrate de fluoxétine SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Détection : spectrophotomètre à 227 nm.

Temps de rétention : fluoxétine = 10 min à 18 min ; si nécessaire, ajustez les volumes de méthanol et de solution de triéthylamine dans la phase mobile.

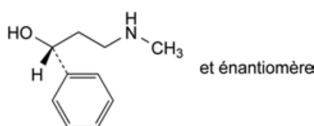
Conformité du système : solution témoin :

– *facteur de symétrie* : au maximum 2,0, calculé à 10 pour cent de la hauteur du pic dû à la fluoxétine.

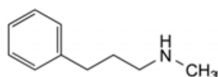
Calculez la teneur en $C_{17}H_{19}ClF_3NO$ à partir de la teneur déclarée du *chlorhydrate de fluoxétine SCR*.

IMPURETÉS

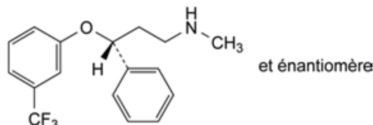
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. (1*RS*)-3-(méthylamino)-1-phénylpropan-1-ol,



B. *N*-méthyl-3-phénylpropan-1-amine,

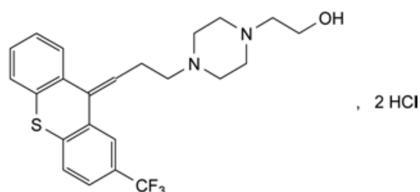


C. (3*RS*)-*N*-méthyl-3-phényl-3-[3-(trifluorométhyl)phénoxy]-propan-1-amine.

01/2008:1693
corrigé 6.0

FLUPENTIXOL (DICHLORHYDRATE DE)

Flupentixoli dihydrochloridum



$C_{23}H_{27}Cl_2F_3N_2OS$ M_r 507,4
[2413-38-9]

DÉFINITION

Dichlorhydrate de 2-[4-[3-[(*EZ*)-2-(trifluorométhyl)-9*H*-thioxanthén-9-ylidène]propyl]pipérazin-1-yl]éthanol.

Teneur :

– dichlorhydrate de flupentixol : 98,0 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée),
– isomère *Z* : 42,0 pour cent à 52,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *dichlorhydrate de flupentixol SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
   Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de dichlorhydrate de flupentixol dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
   Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *dichlorhydrate de flupentixol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
   Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*
   Phase mobile : *eau R, diéthylamine R, méthyléthylcétone R* (1:4:95 *V/V/V*).
   Dépôt : 2 µL.
   Développement : 2 fois sur un parcours de 15 cm.
   Séchage : à l'air.
   Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.
   Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Un dédoublement de cette tache peut être observé dans les 2 chromatogrammes.
   Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* ; chauffez à 110 °C pendant 5 min et laissez refroidir ; examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.
   Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Un dédoublement de cette tache peut être observé dans les 2 chromatogrammes.

C. Mélangez environ 5 mg de dichlorhydrate de flupentixol et 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R*, puis 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. Au filtrat, ajoutez un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution à celle d'une solution à blanc préparée de la même manière. La solution à examiner est jaune. La solution à blanc est rouge.

D. Le dichlorhydrate de flupentixol donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g de dichlorhydrate de flupentixol dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 2,0 à 3,0.

Dissolvez 0,5 g de dichlorhydrate de flupentixol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière et préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,40 g de dichlorhydrate de flupentixol dans de l'*alcool R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20,0 mL avec de l'*alcool R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 50,0 mL avec de l'*alcool R*.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec de l'*alcool R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg d'*impureté D de flupentixol SCR* dans de l'*alcool R*, ajoutez 0,5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20,0 mL avec de l'*alcool R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *diéthylamine R, toluène R, acétate d'éthyle R* (10:20:70 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : dans une cuve non saturée, sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*, chauffez à 110 °C pendant 5 min et laissez refroidir ; examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. Un dédoublement de la tache due au flupentixol peut être observé.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Limites :

– dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la (ou les) tache(s) du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la (ou les) tache(s) du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Impureté F. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière et préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de dichlorhydrate de flupentixol dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 10,0 mg de *dichlorhydrate de flupentixol SCR* et 10,0 mg d'*impureté F de flupentixol SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile : mélangez 10 volumes d'*acétonitrile R*, 55 volumes de *méthanol R* et 35 volumes d'une solution contenant 8,72 g/L de *phosphate monopotassique R*, 0,37 g/L de *phosphate disodique anhydre R* et 0,77 g/L de *bromure de dodécyltriméthylammonium R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 270 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre le 2nd des pics dus à l'impureté F et le 1er des pics dus au flupentixol. Un dédoublement des pics n'est pas toujours observé.

Limite :

– *impureté F* : au maximum la surface du (ou des) pic(s) correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de dichlorhydrate de flupentixol satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de dichlorhydrate de flupentixol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dichlorhydrate de flupentixol dans un creuset de platine.

DOSAGE

Dichlorhydrate de flupentixol. Dissolvez 0,200 g de dichlorhydrate de flupentixol dans 30 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 50,74 mg de $C_{23}H_{27}Cl_2F_3N_2OS$.

Isomère *Z*. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de dichlorhydrate de flupentixol dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 20,0 mg de *dichlorhydrate de flupentixol SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *eau R, ammoniaque concentrée R, 2-propanol R, heptane R* (2:4:150:850 *V/V/V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'isomère *Z* (1er pic) et à l'isomère *E* (2e pic).

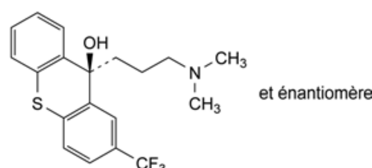
Résultats :

– calculez la teneur pour cent de l'isomère *Z* en tenant compte de la teneur déclarée en isomère *Z* dans le *dichlorhydrate de flupentixol SCR*,
– calculez le rapport entre la surface du pic dû à l'isomère *E* et celle du pic dû à l'isomère *Z* : ce rapport est de 0,9 à 1,4.

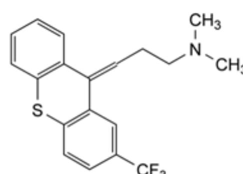
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

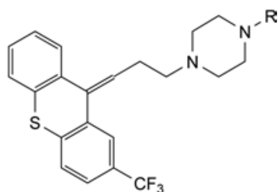


A. (9*RS*)-9-[3-(diméthylamino)propyl]-2-(trifluorométhyl)-9*H*-thioxanthén-9-ol,



B. *N,N*-diméthyl-3-[(*EZ*)-2-(trifluorométhyl)-9*H*-thioxanthén-9-ylidène]propan-1-amine,

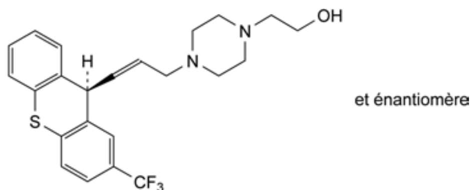
Monographies F-H



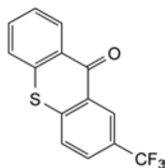
C. R = H : 1-[3-[(*EZ*)-2-(trifluorométhyl)-9*H*-thioxanthén-9-ylidène]propyl]pipérazine,

D. R = CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-OH : 2-[2-[4-[3-[(*EZ*)-2-(trifluorométhyl)-9*H*-thioxanthén-9-ylidène]propyl]pipérazin-1-yl]éthoxy]éthanol,

E. R = CH_2-CH_2-O-CO-CH_3 : acétate de 2-[4-[3-[(*EZ*)-2-(trifluorométhyl)-9*H*-thioxanthén-9-ylidène]propyl]pipérazin-1-yl]éthyle,



F. 2-[4-[(*EZ*)-3-[(9*RS*)-2-(trifluorométhyl)-9*H*-thioxanthén-9-yl]prop-2-ényl]pipérazin-1-yl]éthanol,

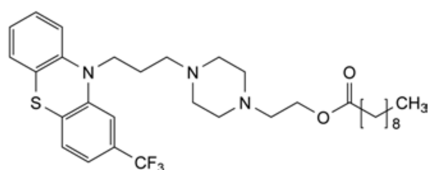


G. 2-(trifluorométhyl)-9*H*-thioxanthén-9-one.

01/2008:1014
corrigé 7.0

FLUPHÉNAZINE (DÉCANOATE DE)

Fluphenazini decanoas



$C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$ M_r 591,8
[5002-47-1]

DÉFINITION

Décanoate de 2-[4-[3-[2-(trifluorométhyl)-10*H*-phénothiazin-10-yl]propyl]pipérazin-1-yl]éthyle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : liquide visqueux jaune pâle ou solide jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol et dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C.

A. Dissolvez 50,0 mg de décanoate de fluphénazine dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 260 nm et un large maximum d'absorption à environ 310 nm. L'absorbance spécifique au maximum à 260 nm est de 570 à 630.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : déposez 50 µL d'une solution de décanoate de fluphénazine à 25 g/L dans du *chlorure de méthylène R* sur une pastille de *bromure de potassium R*. Séchez les pastilles à 60 °C pendant 1 h avant l'emploi.

Comparaison : *décanoate de fluphénazine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de décanoate de fluphénazine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *décanoate de fluphénazine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*énantate de fluphénazine SCR* dans de la solution témoin (a) et complétez à 5 mL avec la même solution.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R1, eau R, méthanol R* (1:4:95 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 8 cm.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière et préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de décanoate de fluphénazine dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*octanoate de fluphénazine SCR* et 5 mg d'*énantate de fluphénazine SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 5 volumes de phase mobile A et de 95 volumes de phase mobile B. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec un mélange de 5 volumes de phase mobile A et de 95 volumes de phase mobile B.

Solution témoin (c). Dissolvez 11,7 mg de *dichlorhydrate de fluphénazine SCR* et 5,0 mg de *fluphénazine sulfoxyde SCR* dans un mélange de 5 volumes d'*eau R* et de 95 volumes d'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec un mélange de 5 volumes d'*eau R* et de 95 volumes d'*acétonitrile R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* à particules sphériques (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *carbonate d'ammonium R* à 10 g/L ajustée à pH 7,5 avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*,

– *phase mobile B* : phase mobile A, *acétonitrile R*, *méthanol R* (7,5:45:45 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 7	20	80
7 - 17	20 → 0	80 → 100
17 - 80	0	100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm.

Injection : 10 μL.

Rétention relative par rapport au décanoate de fluphénazine (temps de rétention = environ 34 min) : impureté A = environ 0,13 ; impureté B = environ 0,33 ; impureté C = environ 0,76 ; impureté D = environ 0,82.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 6 entre les pics dus à l'impureté C et à l'impureté D.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2,0 pour cent,
– *limite d'exclusion pour toute autre impureté* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de décanoate de fluphénazine satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 3 h sur 1,000 g de décanoate de fluphénazine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de décanoate de fluphénazine dans un creuset de platine.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de décanoate de fluphénazine dans 30 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,05 mL de *solution de violet cristallisé R* jusqu'à virage du violet au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 29,59 mg de $C_{32}H_{44}F_3N_3O_2S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

A. X = SO, R = H : fluphénazine *S*-oxyde,

B. X = S, R = H : fluphénazine,

C. X = S, R = CO-$[CH_2]_5$-CH_3 : énantate de fluphénazine,

D. X = S, R = CO-$[CH_2]_6$-CH_3 : octanoate de fluphénazine,

E. X = S, R = CO-$[CH_2]_7$-CH_3 : nonanoate de fluphénazine,

F. X = S, R = CO-$[CH_2]_9$-CH_3 : undécanoate de fluphénazine,

G. X = S, R = CO-$[CH_2]_{10}$-CH_3 : dodécanoate de fluphénazine.

01/2008:0904

FLUPHÉNAZINE (DICHLORHYDRATE DE)

Fluphenazini dihydrochloridum

$C_{22}H_{28}Cl_2F_3N_3OS$ M_r 510,4
[146-56-5]

DÉFINITION

Dichlorhydrate de 2-[4-[3-[2-(trifluorométhyl)-10*H*-phénothiazin-10-yl]propyl]pipérazin-1-yl]éthanol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de dichlorhydrate de fluphénazine dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximums d'absorption : à 260 nm et à environ 310 nm (bande large).

Absorbance spécifique au maximum d'absorption à 260 nm : 630 à 700.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *dichlorhydrate de fluphénazine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de dichlorhydrate de fluphénazine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *dichlorhydrate de fluphénazine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *perphénazine SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 5 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R1, eau R, méthanol R* (1:4:95 *V/V/V*).

Dépôt : 2 μL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Le dichlorhydrate de fluphénazine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 1,9 à 2,4.

Dissolvez 0,5 g de dichlorhydrate de fluphénazine dans 10 mL d'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière et préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de dichlorhydrate de fluphénazine dans la phase mobile B et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile B.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile B.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile B.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés de fluphénazine SCR* (contenant les impuretés A, B, C et D) dans 1 mL de solution à examiner.

Solution témoin (d). Dissolvez 5,0 mg de *sulfoxyde de fluphénazine SCR* (impureté A) dans la phase mobile B et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile B. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile B.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* à particules sphériques (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *carbonate d'ammonium R* à 10 g/L ajustée à pH 7,5 avec de l'*acide chlorhydrique dilué R,*

– *phase mobile B* : phase mobile A, *acétonitrile R, méthanol R* (7,5:45:45 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 7	25	75
7 - 17	25 → 0	75 → 100
17 - 50	0	100
50 - 51	0 → 25	100 → 75

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm et à 274 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés de fluphénazine SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C et D.

Rétention relative par rapport à la fluphénazine (temps de rétention = environ 14,5 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,4 ; impureté C = environ 1,8 ; impureté D = environ 2,2.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus aux impuretés A et B.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,3 ; impureté C = 0,6 ;

– *impureté A à 274 nm* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,2 pour cent) ;

– *impureté B à 274 nm* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;

– *impuretés C, D à 260 nm* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;

– *impuretés non spécifiées à 260 nm* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;

– *somme des impuretés à 260 nm et des impuretés A et B à 274 nm* : au maximum 1,0 pour cent ;

– *limite d'exclusion à 260 nm* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de dichlorhydrate de fluphénazine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 65 °C pendant 3 h sur 0,500 g de dichlorhydrate de fluphénazine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dichlorhydrate de fluphénazine dans un creuset en platine.

DOSAGE

Afin d'éviter toute surchauffe pendant le titrage, mélangez uniformément pendant toute l'opération et arrêtez immédiatement le titrage lorsque le point de fin de titrage est atteint.

Dissolvez 0,220 g de dichlorhydrate de fluphénazine dans un mélange de 10 mL d'*acide formique anhydre R* et de 40 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

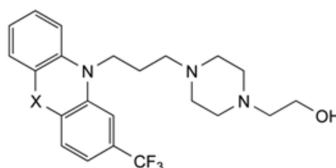
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 25,52 mg de $C_{22}H_{28}Cl_2F_3N_3OS$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

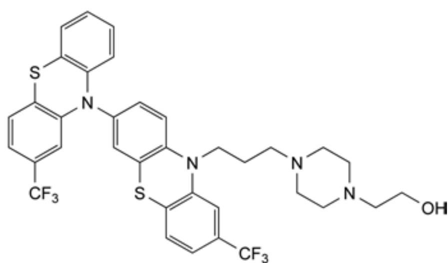
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

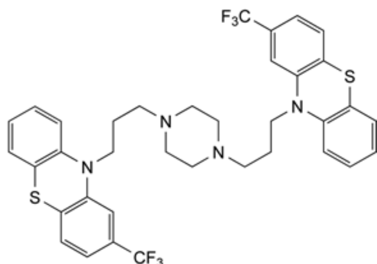


A. X = SO : 2-[4-[3-[5-oxo-2-(trifluorométhyl)-10*H*-5^{4}-phénothiazin-10-yl]propyl]pipérazin-1-yl]éthanol (*S*-oxyde de fluphénazine),

B. X = SO_2 : 2-[4-[3-[5,5-dioxo-2-(trifluorométhyl)-10H-5^{6}-phénothiazin-10-yl]propyl]pipérazin-1-yl]éthanol (*S,S*-dioxyde de fluphénazine),



C. 2-[4-[3-[2′,8-bis(trifluorométhyl)-10*H*-3,10′-biphénothiazin-10-yl]propyl]pipérazin-1-yl]éthanol,

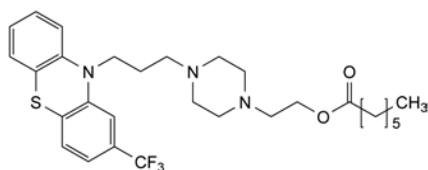


D. 10,10′-[pipérazine-1,4-diylbis(propane-3,1-diyl)]bis[2-(trifluorométhyl)-10*H*-phénothiazine].

01/2008:1015
corrigé 7.0

FLUPHÉNAZINE (ÉNANTATE DE)

Fluphenazini enantas



$C_{29}H_{38}F_3N_3O_2S$ M_r 549,7
[2746-81-8]

DÉFINITION

Heptanoate de 2-[4-[3-[2-(trifluorométhyl)-10*H*-phénothiazin-10-yl]propyl]pipérazin-1-yl]éthyle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : liquide visqueux jaune pâle ou solide jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol et dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C.

A. Dissolvez 50,0 mg d'énantate de fluphénazine dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 260 nm et un large maximum d'absorption à environ 310 nm. L'absorbance spécifique au maximum à 260 nm est de 610 à 670.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : déposez 50 µL d'une solution d'énantate de fluphénazine à 25 g/L dans du *chlorure de méthylène R* sur une pastille de *bromure de potassium R* et séchez les pastilles à 60 °C pendant 1 h avant l'emploi.

Comparaison : *énantate de fluphénazine SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'énantate de fluphénazine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant .

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*énantate de fluphénazine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *décanoate de fluphénazine SCR* dans de la solution témoin (a) et complétez à 5 mL avec la même solution.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R1, eau R, méthanol R* (1:4:95 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 8 cm.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière et préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg d'énantate de fluphénazine dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*octanoate de fluphénazine SCR* et 5 mg d'*énantate de fluphénazine SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 5 volumes de phase mobile A et de 95 volumes de phase mobile B. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec un mélange de 5 volumes de phase mobile A et de 95 volumes de phase mobile B.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg de *fluphénazine sulfoxyde SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile R.*

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* à particules sphériques (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *carbonate d'ammonium R* à 10 g/L ajustée à pH 7,5 avec de l'*acide chlorhydrique dilué R,*
– *phase mobile B* : phase mobile A, *acétonitrile R, méthanol R* (7,5:45:45 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 7	20	80
7 - 17	20 → 0	80 → 100
17 - 80	0	100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm.

Injection : 10 µL.

Monographies F-H

Rétention relative par rapport à l'énantate de fluphenazine (temps de rétention = environ 25 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté D = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 6 entre les pics dus à l'énantate de fluphénazine et à l'impureté D.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 1,6 pour cent,
– *limite d'exclusion pour toute autre impureté* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'énantate de fluphénazine satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 3 h sur 1,000 g d'énantate de fluphénazine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'énantate de fluphénazine dans un creuset en platine.

DOSAGE

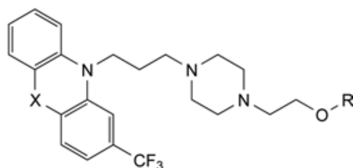
Dissolvez 0,250 g d'énantate de fluphénazine dans 30 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,05 mL de *solution de violet cristallisé R* jusqu'à virage du violet au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 27,49 mg de $C_{29}H_{38}F_3N_3O_2S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. X = SO, R = H : fluphénazine *S*-oxyde,

B. X = S, R = H : fluphénazine,

C. X = S, R = CO-$[CH_2]_8$-CH_3 : décanoate de fluphénazine,

D. X = S, R = CO-$[CH_2]_6$-CH_3 : octanoate de fluphénazine,

E. X = S, R = CO-$[CH_2]_7$-CH_3 : nonanoate de fluphénazine,

F. X = S, R = CO-$[CH_2]_9$-CH_3 : undécanoate de fluphénazine,

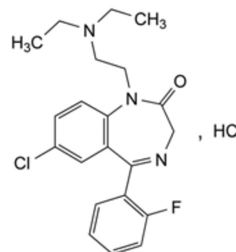
G. X = S, R = CO-$[CH_2]_{10}$-CH_3 : dodécanoate de fluphénazine.

Monographies F-H

01/2008:0905
corrigé 6.0

FLURAZÉPAM (MONOCHLORHYDRATE DE)

Flurazepami monohydrochloridum



$C_{21}H_{24}Cl_2FN_3O$ M_r 424,3
[36105-20-1]

DÉFINITION

Monochlorhydrate de 7-chloro-1-[2-(diéthylamino)éthyl]-5-(2-fluorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence du monochlorhydrate de flurazépam de la Ph. Eur.*

B. Le monochlorhydrate de flurazépam donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 6,0.

Dissolvez 0,50 g de monochlorhydrate de flurazépam dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de monochlorhydrate de flurazépam dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de monochlorydrate de flurazépam et 5 mg d'*oxazépam R* dans 10 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 350 volumes d'*acétonitrile R* et 650 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 10,5 g/L, puis ajustez à pH 6,1 à l'aide d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 239 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention du flurazépam.

Rétention relative par rapport au flurazépam (temps de rétention = environ 7 min) : impureté C = environ 1,5 ; impureté B = environ 1,9 ; impureté A = environ 2,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,5 entre les pics dus au flurazépam et à l'oxazépam.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,61 ; impureté C = 0,65,
– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Fluorures (*2.4.5*) : au maximum 500 ppm.

0,10 g de monochlorhydrate de flurazépam satisfait à l'essai limite des fluorures.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de monochlorhydrate de flurazépam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de monochlorhydrate de flurazépam.

DOSAGE

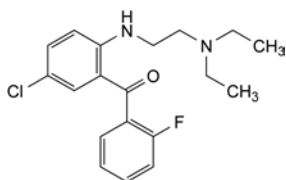
Dissolvez 0,350 g de monochlorhydrate de flurazépam dans un mélange de 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et de 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 42,43 mg de $C_{21}H_{24}Cl_2FN_3O$.

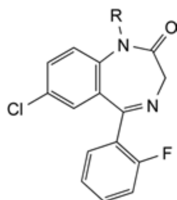
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. [5-chloro-2-[[2-(diéthylamino)éthyl]amino]phényl](2-fluorophényl)méthanone,



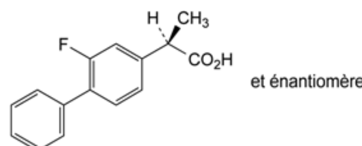
B. R = H : 7-chloro-5-(2-fluorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one,

C. R = CHOH-CH_3 : 7-chloro-5-(2-fluorophényl)-1-[(1*RS*)-1-hydroxyéthyl]-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one.

01/2008:1519
corrigé 6.5

FLURBIPROFÈNE

Flurbiprofenum



$C_{15}H_{13}FO_2$ M_r 244,3
[5104-49-4]

DÉFINITION

Acide (2*RS*)-2-(2-fluorobiphényl-4-yl)propanoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène. Le flurbiprofène se dissout dans les solutions aqueuses d'hydroxydes et de carbonates alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : C, D.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 114 °C à 117 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de flurbiprofène dans de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec la même solution alcaline. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 247 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 780 à 820.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *flurbiprofène SCR*.

D. Mélangez environ 5 mg de flurbiprofène et 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R*, 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. A un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*, ajoutez 1,0 mL du filtrat. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution à celle d'un blanc préparé de la même manière. La solution à examiner est jaune et le blanc est rouge.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé I*).

Dissolvez 1,0 g de flurbiprofène dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,1° à + 0,1°.

Dissolvez 0,50 g de flurbiprofène dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (45:55 *V/V*).

Monographies F-H

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de flurbiprofène dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté A de flurbiprofène SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de flurbiprofène dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution témoin (b).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acétonitrile R, eau R* (5:35:60 *V/V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du flurbiprofène.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et au flurbiprofène.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

– *impuretés B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),

– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de flurbiprofène dans un mélange de 10 volumes d'*eau R* et de 90 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 10 volumes d'*eau R* et de 90 volumes de *méthanol R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 3 h sur 1,000 g de flurbiprofène.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de flurbiprofène dans un creuset en platine.

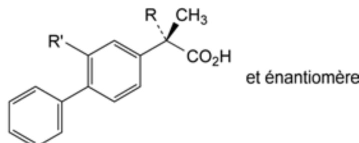
DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de flurbiprofène dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 24,43 mg de $C_{15}H_{13}FO_2$.

IMPURETÉS

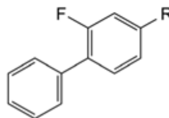
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E.*



A. R = R′ = H : acide (2*RS*)-2-(biphényl-4-yl)propanoïque,

B. R = $CH(CH_3)$-CO_2H, R′ = F : acide 2-(2-fluorobiphényl-4-yl)-2,3-diméthylbutanedioïque,

C. R = OH, R′ = F : acide (2*RS*)-2-(2-fluorobiphényl-4-yl)-2-hydroxypropanoïque,



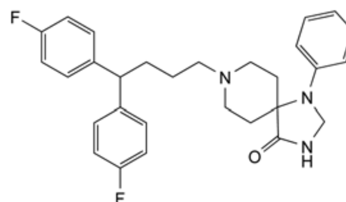
D. R = CO-CH_3 : 1-(2-fluorobiphényl-4-yl)éthanone,

E. R = CO_2H : acide 2-fluorobiphényle-4-carboxylique.

01/2011:1723

FLUSPIRILÈNE

Fluspirilenum



$C_{29}H_{31}F_2N_3O$ M_r 475,6

[1841-19-6]

DÉFINITION

8-[4,4-bis(4-Fluorophényl)butyl]-1-phényl-1,3,8-triazaspiro[4.5]décan-4-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le fluspirilène présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *fluspirilène SCR.*

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *chlorure de méthylène R*, évaporez doucement à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,25 g de fluspirilène dans 25 mL de *chlorure de méthylène R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de fluspirilène dans du *diméthylformamide R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté C de fluspirilène SCR* dans du *diméthylformamide R*, ajoutez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *diméthylformamide R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec du *diméthylformamide R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec du *diméthylformamide R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 μm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 13,6 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	75 → 70	25 → 30
15 - 20	70	30
20 - 22	70 → 0	30 → 100
22 - 30	0	100

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 250 nm.

Injection : 10 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté C.

Rétention relative par rapport au fluspirilène (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,8 ; impureté B = environ 0,93 ; impureté C = environ 0,97.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,2 entre les pics dus à l'impureté C et au fluspirilène.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,6 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de fluspirilène.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de fluspirilène dans un creuset de platine.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de fluspirilène dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

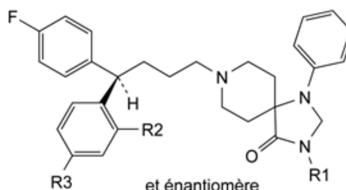
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 47,56 mg de $C_{29}H_{31}F_2N_3O$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. R1 = R2 = R3 = H : 8-[(4*RS*)-4-(4-fluorophényl)-4-phénylbutyl]-1-phényl-1,3,8-triazaspiro[4.5]décan-4-one,

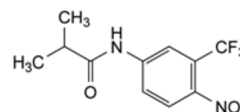
B. R1 = R3 = H, R2 = F : 8-[(4*RS*)-4-(2-fluorophényl)-4-(4-fluorophényl)butyl]-1-phényl-1,3,8-triazaspiro[4.5]décan-4-one,

C. R1 = CH_2OH, R2 = H, R3 = F : 8-[4,4-bis(4-fluorophényl)butyl]-3-(hydroxyméthyl)-1-phényl-1,3,8-triazaspiro[4.5]décan-4-one.

01/2008:1423

FLUTAMIDE

Flutamidum



$C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$ M_r 276,2
[13311-84-7]

DÉFINITION

2-Méthyl-*N*-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]propanamide.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 112 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *flutamide SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de flutamide dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de *flutamide SCR* et 2 mg d'*impureté C de flutamide SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*).

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 20 μL.

Monographies F-H

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du flutamide.

Temps de rétention : impureté C = environ 14 min ; flutamide = environ 19 min.

Rétention relative par rapport au flutamide : impureté C = environ 0,72.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 10,5 entre les pics dus à l'impureté C et au flutamide.

Limites :

– *impureté C* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés A, B, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de flutamide satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin en utilisant 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 3 h sur 1,000 g de flutamide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de flutamide.

DOSAGE

Dissolvez 25,0 mg de flutamide dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 295 nm.

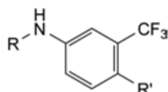
Calculez la teneur en $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3$ en prenant 295 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

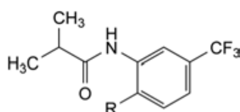


A. R = H, R′ = NO_2 : 4-nitro-3-(trifluorométhyl)aniline,

B. R = CO-CH_3, R′ = NO_2 : *N*-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)-phényl]acétamide,

C. R = CO-CH_2-CH_3, R′ = NO_2 : *N*-[4-nitro-3-(trifluoro-méthyl)phényl]propanamide,

D. R = R′ = H : 3-(trifluorométhyl)aniline,



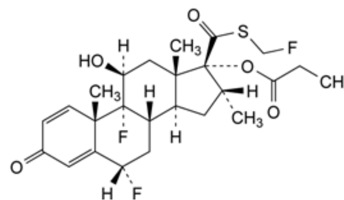
E. R = H : 2-méthyl-*N*-[3-(trifluorométhyl)phényl]propanamide,

F. R = NO_2 : 2-méthyl-*N*-[2-nitro-5-(trifluorométhyl)-phényl]propanamide.

01/2008:1750

FLUTICASONE (PROPIONATE DE)

Fluticasoni propionas



$C_{25}H_{31}F_3O_5S$ M_r 500,6
[80474-14-2]

DÉFINITION

Propanoate de 6α,9-difluoro-17-[[(fluorométhyl)sulfanyl]-carbonyl]-11β-hydroxy-16α-méthyl-3-oxoandrosta-1,4-dién-17α-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *propionate de fluticasone SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 32 à + 36 (substance anhydre).

Dissolvez 0,25 g de propionate de fluticasone dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de propionate de fluticasone dans un mélange à volumes égaux de phase mobile A et de phase mobile B et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de phases mobiles.

Solution témoin (a). Dissolvez 4 mg d'*impureté D de fluticasone SCR* dans un mélange à volumes égaux de phase mobile A et de phase mobile B et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de phases mobiles.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *propionate de fluticasone SCR* dans un mélange à volumes égaux de phase mobile A et de phase mobile B, ajoutez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux de phase mobile A et de phase mobile B.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : une solution à 0,05 pour cent *V/V* d'*acide phosphorique R* et 3,0 pour cent *V/V* de *méthanol R* dans l'*acétonitrile R*,

Monographies F-H

– *phase mobile B* : une solution à 0,05 pour cent *V/V* d'*acide phosphorique R* et 3,0 pour cent *V/V* de *méthanol R* dans l'*eau R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 40	43 → 55	57 → 45
40 - 60	55 → 90	45 → 10
60 - 70	90	10
70 - 75	90 → 43	10 → 57

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 239 nm.

Injection : 50 µL ; injectez la solution à examiner et la solution témoin (b).

Rétention relative par rapport au propionate de fluticasone (temps de rétention = environ 30 min) : impureté A = environ 0,38 ; impureté B = environ 0,46 ; impureté C = environ 0,76 ; impureté D = environ 0,95 ; impureté E = environ 1,12 ; impureté F = environ 1,18 ; impureté G = environ 1,33 ; impureté H = environ 1,93 ; impureté I = environ 2,01.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté D et au propionate de fluticasone.

Limites :

– *impuretés D, G* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 pour cent,

– *impuretés A, B, C, E, F, H, I* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 pour cent,

– *impureté ayant une rétention relative d'environ 1,23* : au maximum 0,2 pour cent,

– *toute autre impureté* : au maximum 0,1 pour cent,

– *total* : au maximum 1,2 pour cent,

– *limite d'exclusion* : 0,05 pour cent.

Acétone. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Prélevez 0,5 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez à 1000 mL avec du *diméthylformamide R.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g de propionate de fluticasone dans la solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec la même solution.

Solution témoin. Prélevez 0,40 g d'*acétone R* et complétez à 100,0 mL avec la solution d'étalon interne. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la solution d'étalon interne.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,

– *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,53 mm,

– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* réticulé (épaisseur du film 2 µm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R.*

Débit : 5,5 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 3,5	60
	3,5 - 7,5	60 → 180
	7,5 - 10,5	180
Chambre à injection		150
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 0,1 µL.

Limite :

– *acétone* : au maximum 1,0 pour cent *m/m.*

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 0,250 g de propionate de fluticasone.

Utilisez comme solvant un mélange à volumes égaux de *chloroforme R* et de *méthanol R.*

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de propionate de fluticasone dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *propionate de fluticasone SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 4,0 mg d'*impureté D de fluticasone SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. A 1,0 mL de solution, ajoutez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),

– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 15 volumes d'*acétonitrile R,* 35 volumes d'une solution de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* à 1,15 g/L ajustée à pH 3,5 et 50 volumes de *méthanol R.*

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 239 nm.

Injection : 20 µL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (b) et (c).

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté D et au propionate de fluticasone.

Si nécessaire, ajustez le rapport des teneurs en acétonitrile et en méthanol de la phase mobile.

Calculez la teneur pour cent en $C_{25}H_{31}F_3O_5S$ en utilisant les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin (b) et la teneur déclarée du *propionate de fluticasone SCR.*

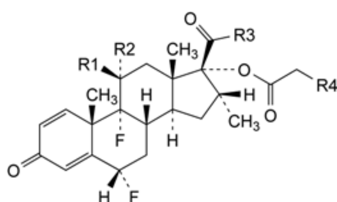
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

Monographies F-H

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I.



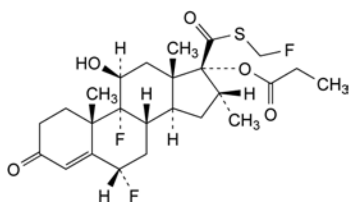
A. R1 = R3 = OH, R2 = H, R4 = CH_3 : acide 6α,9-difluoro–11β-hydroxy-16α-méthyl-3-oxo-17-(propanoyloxy)androsta-1,4-diène-17β-carboxylique,

B. R1 = OH, R2 = H, R3 = S-OH, R4 = CH_3 : acide [[6α,9-difluoro-11β-hydroxy-16α-méthyl-3-oxo-17-(propanoyloxy)androsta-1,4-dién-17β-yl]carbonyl]sulfénique,

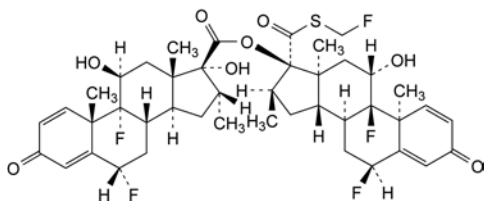
C. R1 = OH, R2 = R4 = H, R3 = S-CH_2-F : acétate de 6α,9-difluoro-17-[[(fluorométhyl)sulfanyl]carbonyl]-11β-hydroxy-16α-méthyl-3-oxoandrosta-1,4-dién-17α-yle,

D. R1 = OH, R2 = H, R3 = S-CH_3, R4 = CH_3 : propanoate de 6α,9-difluoro-17-[(méthylsulfanyl)carbonyl]-11β-hydroxy-16α-méthyl-3-oxoandrosta-1,4-dién-17α-yle,

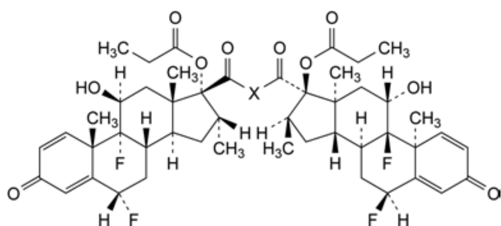
F. R1 + R2 = O, R3 = S-CH_2-F, R4 = CH_3 : propanoate de 6α,9-difluoro-17-[[(fluorométhyl)sulfanyl]carbonyl]-16α-méthyl-3,11-dioxoandrosta-1,4-dién-17α-yle,



E. propanoate de 6α,9-difluoro-17-[[(fluorométhyl)sulfanyl]-carbonyl]-11β-hydroxy-16α-méthyl-3-oxoandrost-4-én-17α-yle,



G. 6α,9-difluoro-11β,17-dihydroxy-16α-méthyl-3-oxoandrosta-1,4-diène-17β-carboxylate de 6α,9-difluoro-17-[[(fluorométhyl)sulfanyl]carbonyl]-11β-hydroxy-16α-méthyl-3-oxoandrosta-1,4-dién-17α-yle,



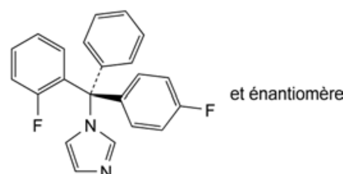
H. X = S-S : dipropanoate de 17,17′-(disulfanediyldicarbonyl)bis(6α,9-difluoro-11β-hydroxy-16α-méthyl-3-oxoandrosta-1,4-dién-17α-yle),

I. X = S-S-S : dipropanoate de 17,17′-(trisulfanediyldicarbonyl)bis(6α,9-difluoro-11β-hydroxy-16α-méthyl-3-oxoandrosta-1,4-dién-17α-yle).

01/2008:1424
corrigé 6.0

FLUTRIMAZOLE

Flutrimazolum



$C_{22}H_{16}F_2N_2$ M_r 346,4
[119006-77-8]

DÉFINITION

(*RS*)-1-[(2-Fluorophényl)(4-fluorophényl)phénylméthyl]-1*H*-imidazole.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le tétrahydrofurane, soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 161 °C à 166 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *flutrimazole SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de flutrimazole dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *flutrimazole SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *flutrimazole SCR* et 10 mg de *benzoate de métronidazole SCR* dans de l'*acétone R*, puis complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Prétraitement : chauffez la plaque à 110 °C pendant 1 h.

Phase mobile : *2-propanol R, acétate d'éthyle R* (10:90 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Mélangez environ 5 mg de flutrimazole et 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement en moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R*, 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. A un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*, ajoutez 1,0 mL du filtrat. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution à celle d'un blanc préparé de la même manière. La solution à examiner est jaune et la solution à blanc est rouge.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,00 g de flutrimazole dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,05° à + 0,05°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de flutrimazole dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg d'*imidazole SCR* (impureté A) dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 30,0 mg de l'*impureté B de flutrimazole SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (a) et 2,0 mL de solution témoin (b), puis complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et 10,0 mL de solution témoin (c), puis complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (f). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,2 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,03 M) R, acétonitrile R* (40:60 *V/V*).

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du flutrimazole.

Conformité du système : solution témoin (e) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A (1er pic) et à l'impureté B (2e pic) ; au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté B et au flutrimazole (3e pic) ;
– *facteurs de symétrie* : au maximum 2,0 pour les pics dus aux impuretés A et B.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que B* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de flutrimazole satisfont à l'essai F. Utilisez un creuset en platine. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de flutrimazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de flutrimazole dans un creuset en platine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de flutrimazole dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 34,64 mg de $C_{22}H_{16}F_2N_2$.

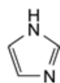
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

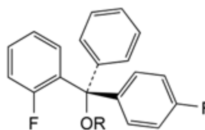
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C*.



A. imidazole,



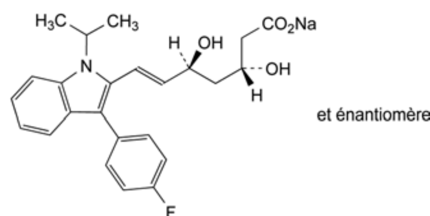
B. R = H : (*RS*)-(2-fluorophényl)(4-fluorophényl)phénylméthanol,

C. R = CH_3 : (*RS*)-(2-fluorophényl)(4-fluorophényl)méthoxyphénylméthane.

04/2009:2333

FLUVASTATINE SODIQUE

Fluvastatinum natricum



$C_{24}H_{25}FNNaO_4$ M_r 433,5

[93957-55-2]

DÉFINITION

(3*RS*,5*SR*,6*E*)-7-[3-(4-Fluorophényl)-1-(1-méthyléthyl)-1*H*-indol-2-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-énoate de sodium.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou jaune pâle à jaune-rouge pâle, très hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétonitrile.

La fluvastatine sodique présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *fluvastatine sodique SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. 0,5 mL de solution S (voir Essai) donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de fluvastatine sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 8,0 à 10,0 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de fluvastatine sodique dans 20 mL de phase mobile B et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *fluvastatine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B et D) dans 1.0 mL d'un mélange à volume égal de phase mobile A et de phase mobile B.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : à 880 mL d'*eau R*, ajoutez 20 mL d'une solution d'*hydroxyde de tétraméthylammonium R* à 250 g/L, puis ajustez rapidement à pH 7,2 avec de l'*acide phosphorique R* ; mélangez avec 100 mL d'un mélange de 40 volumes d'*acétonitrile R* et de 60 volumes de *méthanol R* ;
– *phase mobile B* : à 80 mL d'*eau R*, ajoutez 20 mL d'une solution d'*hydroxyde de tétraméthylammonium R* à 250 g/L, puis ajustez rapidement à pH 7,2 avec de l'*acide phosphorique R* ; mélangez avec 900 mL d'un mélange de 40 volumes d'*acétonitrile R* et de 60 volumes de *méthanol R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	70	30
3 - 23	70 → 10	30 → 90

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 305 nm et à 365 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *fluvastatine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et D.

Rétention relative par rapport à la fluvastatine (temps de rétention = environ 14 min) ; impureté A = environ 1,05 ; impureté D = environ 1,1 ; impureté B = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin (b) à 305 nm :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la fluvastatine.

Limites :

– *impureté A à 305 nm* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,8 pour cent),
– *impureté B à 305 nm* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté D à 365 nm* : au maximum 0,75 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) à 305 nm (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées à 305 nm* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés à 305 nm* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion à 305 nm* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de fluvastatine sodique dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *méthanol R*. Pour l'évaluation des résultats, filtrez les solutions sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de fluvastatine sodique.

DOSAGE

Dissolvez 0,325 g de fluvastatine sodique dans 50 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 43,35 mg de $C_{24}H_{25}FNNaO_4$.

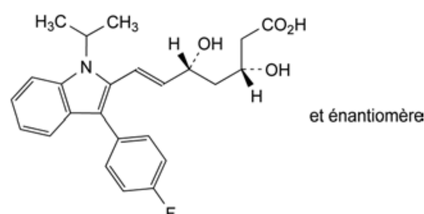
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

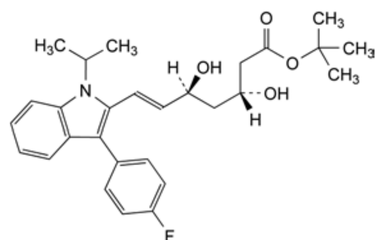
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, D.

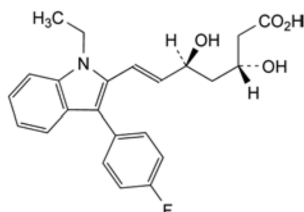
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: C, E, F, G.*



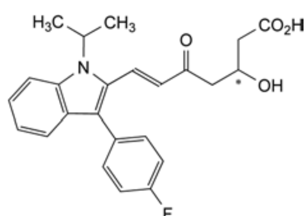
A. acide (3*RS*,5*RS*,6*E*)-7-[3-(4-fluorophényl)-1-(1-méthyléthyl)-1*H*-indol-2-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-énoïque,



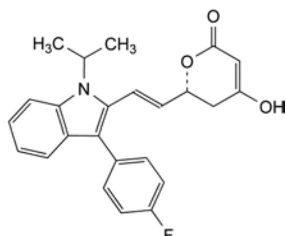
B. (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[3-(4-fluorophényl)-1-(1-méthyléthyl)-1*H*-indol-2-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-énoate de 1,1-diméthyléthyle,



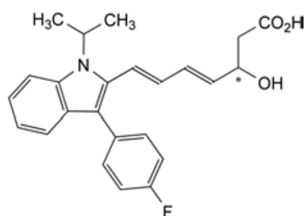
C. acide (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[1-éthyl-3-(4-fluorophényl)-1*H*-indol-2-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-énoïque,



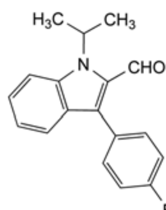
D. acide (6*E*)-7-[3-(4-fluorophényl)-1-(1-méthyléthyl)-1*H*-indol-2-yl]-3-hydroxy-5-oxohept-6-énoïque,



E. (6*R*)-6-[(*E*)-2-[3-(4-fluorophényl)-1-(1-méthyléthyl)-1*H*-indol-2-yl]éthényl]-4-hydroxy-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one,



F. acide (4*E*,6*E*)-7-[3-(4-fluorophényl)-1-(1-méthyléthyl)-1*H*-indol-2-yl]-3-hydroxyhepta-4,6-diénoïque,

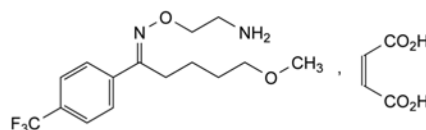


G. 3-(4-fluorophényl)-1-(1-méthyléthyl)-1*H*-indole-2-carbaldéhyde.

07/2008:1977
corrigé 6.3

FLUVOXAMINE (MALÉATE DE)

Fluvoxamini maleas



$C_{19}H_{25}F_3N_2O_6$ M_r 434,4
[61718-82-9]

DÉFINITION

(*Z*)-Butènedioate de 2-[[[(1*E*)-5-méthoxy-1-[4-(trifluorométhyl)-phényl]pentylidène]amino]oxy]éthanamine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

PRODUCTION

La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation de l'aziridine. Si nécessaire, un essai validé pour la substance est effectué ou la méthode de production est validée pour démontrer qu'elle assure une élimination acceptable.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *maléate de fluvoxamine SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez la solution à examiner extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de maléate de fluvoxamine dans la phase mobile et complétez à 25 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *fluvoxamine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C et F) dans 1,0 mL de la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 3,0 mg d'*impureté D de fluvoxamine SCR* dans 5 mL de la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 370 volumes d'*acétonitrile R1* et 630 volumes d'une solution tampon contenant 1,1 g/L de *phosphate monopotassique R* et 1,9 g/L de *pentanesulfonate de sodium R* dans de l'*eau R*, préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 234 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention de la fluvoxamine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *fluvoxamine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C et F.

Monographies F-H

Rétention relative par rapport à la fluvoxamine (temps de rétention = environ 15 min) : acide maléique = environ 0,15 ; impuretés F et G = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté A = environ 2,5 ; impureté D = environ 5,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés F et C.

Limites :

– *impureté B* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté D* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,15 pour cent),
– *somme des impuretés F et G* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'acide maléique.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de maléate de fluvoxamine satisfait à l'essai B. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 80 °C pendant 2 h sur 1,000 g de maléate de fluvoxamine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de maléate de fluvoxamine dans un creuset de platine.

DOSAGE

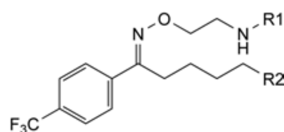
Dissolvez 0,350 g de maléate de fluvoxamine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 43,44 mg de $C_{19}H_{25}F_3N_2O_6$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, F, G.

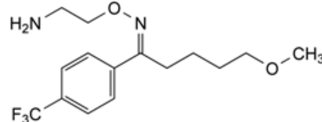
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: E, I, J.*



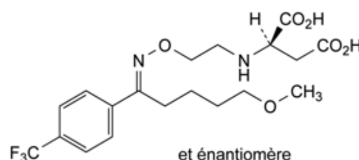
A. R1 = R2 = H : 2-[[[(1*E*)-1-[4-(trifluorométhyl)phényl]-pentylidène]amino]oxy]éthanamine,

F. R1 = CH_2-CH_2-NH_2, R2 = OCH_3 : *N*-[2-[[[(1*E*)-5-méthoxy-1-[4-(trifluorométhyl)phényl]pentylidène]amino]oxy]éthyl]-éthane-1,2-diamine,

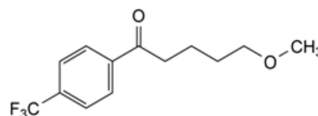
G. R1 = H, R2 = OH : (5*E*)-5-[(2-aminoéthoxy)imino]-5-[4-(trifluorométhyl)phényl]pentan-1-ol,



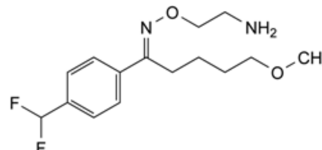
B. 2-[[[(1*Z*)-5-méthoxy-1-[4-(trifluorométhyl)phényl]pentyl-idène]amino]oxy]éthanamine,



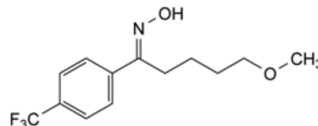
C. acide (2*RS*)-2-[[2-[[[(1*E*)-5-méthoxy-1-[4-(trifluorométhyl)-phényl]pentylidène]amino]oxy]éthyl]amino]butanedioïque,



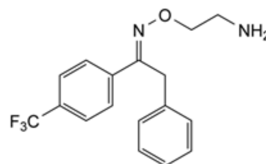
D. 5-méthoxy-1-[4-(trifluorométhyl)phényl]pentan-1-one,



E. 2-[[[(1*E*)-1-[4-(difluorométhyl)phényl]-5-méthoxypentyl-idène]amino]oxy]éthanamine,



I. (*E*)-*N*-[5-méthoxy-1-[4-(trifluorométhyl)phényl]pentyl-idène]hydroxylamine,



J. 2-[[[(1*E*)-2-phényl-1-[4-(trifluorométhyl)phényl]éthyl-idène]amino]oxy]éthanamine.

01/2009:2398

FOIE DE MORUE D'ÉLEVAGE (HUILE DE)

Iecoris aselli oleum domestici

DÉFINITION

Huile grasse purifiée obtenue à partir du foie frais de morue d'élevage, *Gadus morhua* L., les substances solides étant éliminées par refroidissement et filtrage.

Monographies F-H

Teneur :

– *somme des teneurs en EPA et DHA (exprimées en triglycérides)* : 10,0 pour cent à 28,0 pour cent,
– *vitamine A* : 50 UI (15 μg) à 500 UI (150 μg) par gramme,
– *vitamine D_3* : au maximum 50 UI (1,3 μg) par gramme.

Des antioxydants autorisés peuvent être ajoutés à des concentrations ne dépassant pas les teneurs fixées par l'Autorité compétente.

PRODUCTION

Les poissons reçoivent exclusivement une alimentation dont la composition est conforme à la réglementation de l'UE ou de toute autre réglementation en vigueur.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole.

IDENTIFICATION

A. Examinez les spectres RMN^{13}C obtenus dans l'essai de distribution de position (β(2)-acyl) des acides gras (voir Essai). Les spectres présentent des pics entre 172 ppm et 173 ppm avec des déplacements semblables à ceux présents dans le spectre de la figure 2398-1.

La distribution de position (β(2)-acyl) pour l'acide cervonique (docosahexaénoïque) (C22:6 n-3 ; DHA), pour l'acide timnodonique (éicosapentaénoïque) (C20:5 n-3 ; EPA) et pour l'acide moroctique (C18:4 n-3) est conforme aux limites.

B. Acide linoléique (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0.

Indice d'anisidine (*2.5.36*) : au maximum 10,0.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé B*) : au maximum 5,0.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 2,0 g d'huile de foie de morue d'élevage et en extrayant 3 fois avec 50 mL d'*éther exempt de peroxydes R*.

Stéarine. Chauffez au moins 10 mL d'huile de foie de morue d'élevage à 60-90 °C puis laissez refroidir pendant 3 h dans un bain d'eau glacée ou dans un bain thermostaté à 0 ± 0,5 °C. Si nécessaire, pour éliminer les matières insolubles, filtrez l'échantillon après chauffage. L'échantillon reste limpide.

Distribution de position (β(2)-acyl) des acides gras. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (*2.2.33*).

Solution à examiner. Dissolvez 190-210 mg de substance à examiner dans 500 μL de *chloroforme deutérié R*. Préparez au moins 3 échantillons et procédez à l'examen dans les 3 jours.

Appareillage : spectromètre RMN-FT à haute résolution opérant au minimum à 300 MHz.

Acquisition des spectres RMN^{13}C. Les paramètres suivants peuvent être utilisés :

– *largeur de balayage* : 200 ppm (– 5 ppm à 195 ppm),
– *décalage de la fréquence d'irradiation* : 95 ppm,
– *domaine de temps* : 64 K,
– *retard d'impulsion* : 2 s,
– *programme d'impulsions* : zgig 30 (ouverture inverse, impulsion d'excitation à 30°),
– *balayages à vide* : 4,
– *nombre de balayages* : 4096.

Traitement et restitution graphique. Les paramètres suivants peuvent être utilisés :

– *dimensions* : 64 K (*zero-filling* : ajout de points au signal initial),
– *multiplication de la fenêtre* : exponentielle,
– *facteur d'élargissement de Lorentz* : 0,2 Hz.

Utilisez le signal $CDCl_3$ pour le référencement des déplacements. Le déplacement du pic central du triplet 1:1:1 est fixé à 77,16 ppm.

Restituez la région spectrale δ 171,5-173,5 ppm. Comparez le spectre avec le spectre de la figure 2398.-1. Les valeurs de déplacement se situent dans les intervalles fournis dans le tableau 2398.-1.

Tableau 2398.-1. – *Valeurs de déplacement*

Signal	Intervalle de déplacement (ppm)
β(2) DHA	172,05 - 172,09
α(2) DHA	172,43 - 172,47
β(2) EPA	172,52 - 172,56
α(2) EPA	172,90 - 172,94
β(2) C18:4	172,56 - 172,60
α(2) C18:4	172,95 - 172,99

Conformité du système :

– *rapport signal/bruit* : au minimum 5, pour le pic pertinent le plus petit correspondant au signal α(2) C18:4 (dans l'intervalle δ 172,95-172,99 ppm),
– *largeur du pic à mi-hauteur* : au maximum 0,02 ppm pour le pic relatif au signal $CDCl_3$ (à δ 77,16 ppm).

Calcul de la distribution de position (β(2)-acyl) : utilisez l'expression suivante :

$$\frac{100 \times \beta(2)}{\alpha(2) + \beta(2)}$$

α(2) = surface du pic α(2)-carbonyle correspondant,

β(2) = surface du pic β(2)-carbonyle de C22:6 n-3, C20:5 n-3 ou C18:4 n-3, respectivement.

Limites :

La distribution de position (β(2)-acyl) est de 71 pour cent à 81 pour cent pour l'acide cervonique (docosahexaénoïque) (C22:6 n-3 ; DHA), de 32 pour cent à 40 pour cent pour l'acide timnodonique (éicosapentaénoïque) (C20:5 n-3 ; EPA) et de 28 pour cent à 38 pour cent pour l'acide moroctique (C18:4 n-3.)

Composition en acides gras (*2.4.29*). Pour l'identification des pics, voir le chromatogramme de la figure 2398.-2.

Les 24 pics les plus importants des esters méthyliques représentent plus de 90 pour cent de la surface totale (ceci correspond en ordre habituel d'élution à : 14:0, 15:0, 16:0, 16:1 n-7, 16:4 n-1, 18:0, 18:1 n-9, 18:1 n-7, 18:2 n-6, 18:3 n-3, 18:4 n-3, 20:1 n-11, 20:1 n-9, 20:1 n-7, 20:2 n-6, 20:4 n-6, 20:3 n-3, 20:4 n-3, 20:5 n-3, 22:1 n-11, 22:1 n-9, 21:5 n-3, 22:5 n-3, 22:6 n-3).

Acide linoléique (*2.4.29*) : 3,0 pour cent à 11,0 pour cent.

DOSAGE

EPA et DHA (*2.4.29*). Voir le chromatogramme de la figure 2398.-2.

Vitamine A. *Effectuez les manipulations aussi rapidement que possible en évitant l'exposition à la lumière actinique et à l'air, ainsi qu'aux agents et catalyseurs d'oxydation (par exemple cuivre et fer) et aux acides.*

Utilisez le procédé A. Si les conditions de validité du dosage ne sont pas remplies, utilisez le procédé B.

PROCÉDÉ A

Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dans un ballon à fond rond, introduisez 1,00 g d'huile de foie de morue d'élevage, ajoutez 3 mL d'une solution récemment préparée d'*hydroxyde de potassium R* à 50 pour cent *m/m* et 30 mL d'*éthanol anhydre R*. Faites bouillir à reflux dans un courant d'*azote R* pendant 30 min. Refroidissez rapidement, ajoutez 30 mL d'*eau R*. Agitez avec 4 fois 50 mL

Monographies F-H

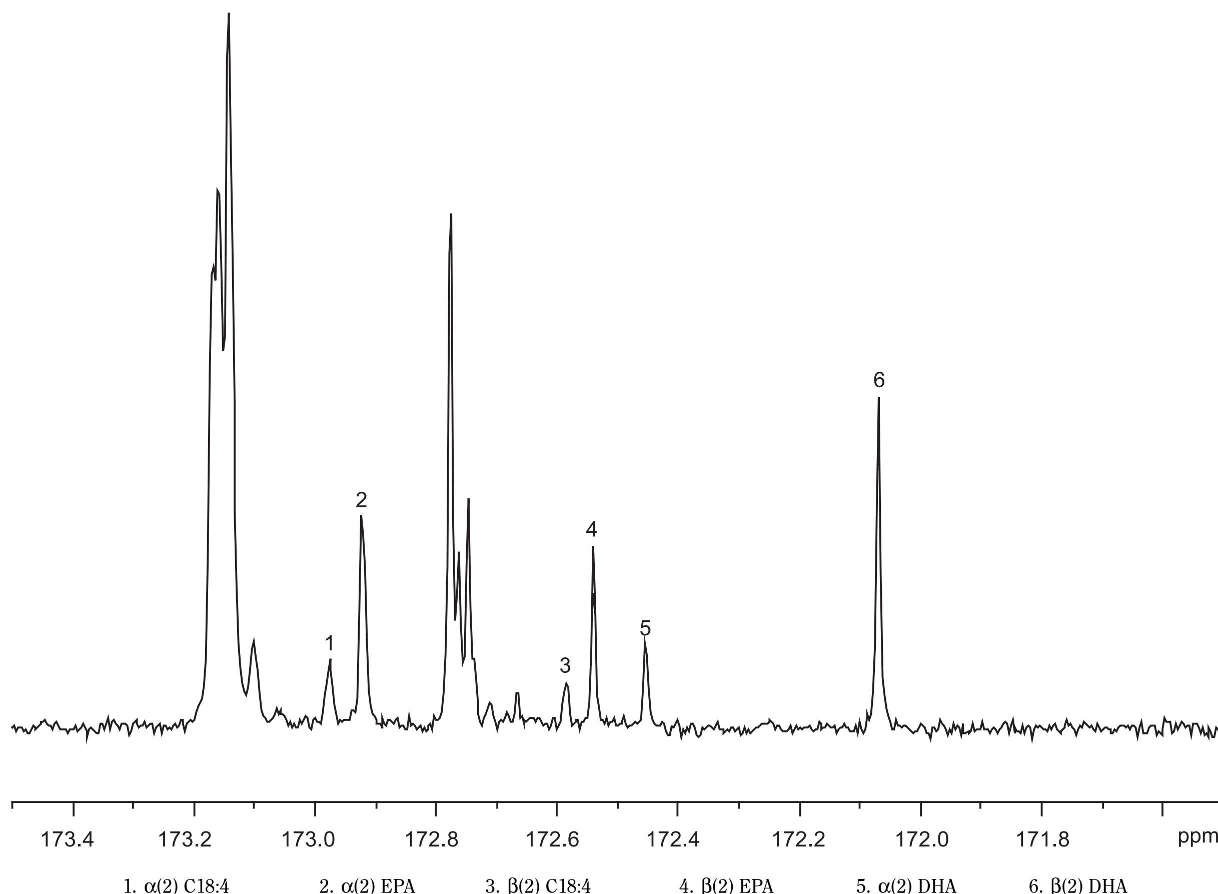


Figure 2398.-1. – *Spectre RMN^{13}C région du carbonyle de l'huile de foie de morue d'élevage*

d'*éther R*. Réunissez les phases supérieures et lavez avec 4 fois 50 mL d'*eau R*. Evaporez à siccité sous un faible courant d'*azote R* à une température ne dépassant pas 30 °C ou sous pression réduite, dans un évaporateur rotatif (trompe à eau) à une température ne dépassant pas 30 °C. Dissolvez le résidu dans une quantité de *2-propanol R1* suffisante pour obtenir une concentration en vitamine A correspondant à 10-15 UI/mL.

Mesurez les absorbances de la solution obtenue à 300 nm, 310 nm, 325 nm et 334 nm et à la longueur d'onde d'absorption maximale avec un spectrophotomètre approprié, comportant des cellules spécialement adaptées, sous une épaisseur de 1 cm, en utilisant le *2-propanol R1* comme liquide de compensation.

Calculez la teneur en vitamine A, exprimée en Unités Internationales de rétinol tout-*trans* par gramme, à l'aide de l'expression suivante :

$$A_{325} \times \frac{1821}{100m} \times V$$

A_{325} = absorbance à 325 nm,

m = masse de la prise d'essai, en grammes,

V = volume total de solution contenant 10-15 UI de vitamine A par millilitre,

1821 = facteur de conversion de l'absorbance spécifique du rétinol tout-*trans* en Unités Internationales.

L'expression ci-dessus ne peut être utilisée que si la valeur de A_{325} n'est pas supérieure à $A_{325,corr}$ /0,970 où $A_{325,corr}$ est l'absorbance pondérée à 325 nm, donnée par la formule suivante :

$$A_{325,\,\mathrm{corr}} = 6,815A_{325} - 2,555A_{310} - 4,260A_{334}$$

A représente l'absorbance à la longueur d'onde indiquée par l'indice.

Lorsque la valeur de A_{325} est supérieure à $A_{325,corr}$ /0,970, calculez la teneur en vitamine A à l'aide de l'expression suivante :

$$A_{325,\,\mathrm{corr}} \times \frac{1821}{100m} \times V$$

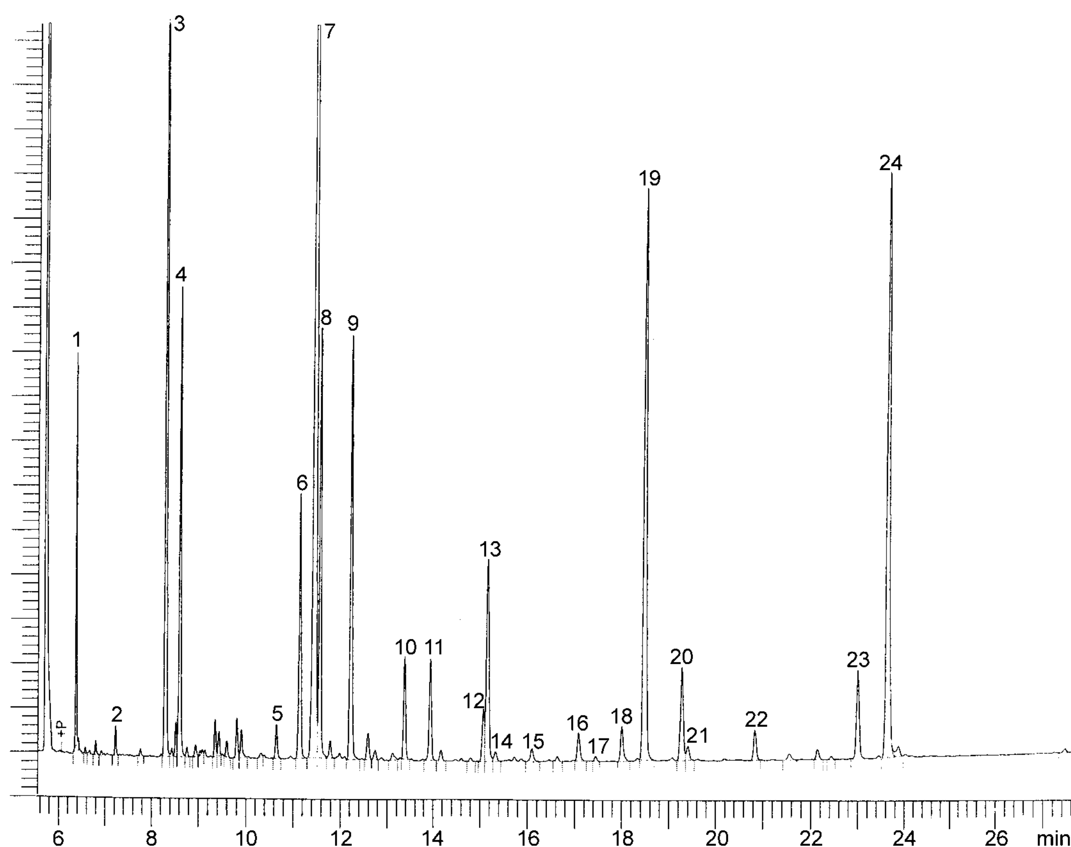
Le dosage n'est valable que si :

- la longueur d'onde de l'absorption maximale se situe entre 323 nm et 327 nm,
- le rapport entre l'absorbance mesurée à 300 nm et l'absorbance mesurée à 325 nm est au maximum de 0,73.

PROCÉDÉ B

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Préparez 2 solutions. Dans un ballon à fond rond, introduisez 2,00 g d'huile de foie de morue d'élevage, ajoutez 5 mL d'une solution récemment préparée d'*acide ascorbique R* à 100 g/L, 10 mL d'une solution récemment préparée d'*hydroxyde de potassium R* à 800 g/L et 100 mL d'*éthanol anhydre R*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 15 min. Ajoutez 100 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L et refroidissez. Transvasez la solution dans une ampoule à décantation de 500 mL avec le produit des rinçages du ballon à fond rond, au moyen d'environ 75 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L, puis de 150 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éther de pétrole R1* et d'*éther R*. Agitez pendant 1 min. Lorsque les phases sont complètement séparées, éliminez la phase inférieure et lavez la phase supérieure d'abord avec 50 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 30 g/L dans une solution d'*éthanol anhydre R* à 10 pour cent *V/V*, puis avec 3 fois 50 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L. Filtrez la phase supérieure sur 5 g de *sulfate de sodium anhydre R* sur un filtre rapide et recueillez le filtrat dans un flacon de 250 mL destiné à un évaporateur rotatif. Lavez l'ampoule avec 10 mL du mélange d'extraction récemment préparé, puis filtrez et réunissez les phases supérieures. Evaporez les phases



1. C14:0	5. C16:4 n-1	9. C18:2 n-6	13. C20:1 n-9	17. C20:3 n-3	21. C22:1 n-9
2. C15:0	6. C18:0	10 C18:3 n-3	14. C20:1 n-7	18. C20:4 N-3	22. C21:5 n-3
3. C16:0	7. C18:1 n-9	11. C18:4 n-3	15. C20:2 n-6	19. C20:5 n-3	23. C22:5 n-3
4. C16:1 n-7	8. C18:1 n-7	12. C20:1 n-11	16. C20:4 n-6	20. C22:1 n-11	24. C22:6 n-3

Figure 2398.-2. – *Chromatogramme de l'huile de foie de morue d'élevage pour l'essai de composition en acides gras*

supérieures par distillation à une température ne dépassant pas 30 °C sous pression réduite (trompe à eau), en complétant avec de l'*azote R* une fois l'évaporation terminée. Le solvant peut également être évaporé sous un faible courant d'*azote R* à une température ne dépassant pas 30 °C. Dissolvez le résidu dans du *2-propanol R* , transvasez la solution dans une fiole jaugée de 25 mL et complétez à 25 mL avec du *2-propanol R*. Il peut être utile de chauffer doucement dans un bain à ultrasons. *Une importante fraction du résidu blanc est constituée de cholestérol, représentant environ 50 pour cent m/m de l'insaponifiable de l'huile de foie de morue.*

Solution témoin (a). Préparez une solution d'*acétate de rétinol SCR* dans du *2-propanol R1* de façon que 1 mL contienne environ 1000 UI de rétinol tout-*trans*.

La concentration exacte de la solution témoin (a) est déterminée par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (*2.2.25*). Diluez la solution témoin (a) avec du *2-propanol R1* de manière à obtenir une concentration estimée à 10-15 UI/mL et mesurez l'absorbance de la solution à 326 nm dans des cuves de 1 cm appropriées, en utilisant le *2-propanol R1* comme liquide de compensation.

Calculez la teneur en vitamine A de la solution témoin (a) en Unités Internationales par millilitre à l'aide de l'expression suivante et en tenant compte de la valeur déclarée de l'*acétate de rétinol SCR* :

$$A_{326} \times \frac{1900 \times V_2}{100 \times V_1}$$

A_{326} = absorbance à 326 nm,

V_1 = volume de solution témoin (a) prélevé,

V_2 = volume de la solution diluée,

1900 = facteur de conversion de l'absorbance spécifique de l'*acétate de rétinol SCR*, en Unités Internationales.

Solution témoin (b). Procédez comme indiqué pour la solution à examiner en remplaçant la substance à examiner par 2,00 mL de solution témoin (a).

La concentration exacte de la solution témoin (b) est déterminée par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (*2.2.25*). Diluez la solution témoin (b) dans du *2-propanol R1* de manière à obtenir une concentration en rétinol tout-*trans* estimée à 10-15 UI/mL et mesurez l'absorbance de la solution obtenue à 325 nm dans des cuves de 1 cm appropriées, en utilisant le *2-propanol R1* comme liquide de compensation.

Calculez la teneur de la solution témoin (b) en Unités Internationales de rétinol tout- *trans* par millilitre à l'aide de l'expression suivante :

$$A_{325} \times \frac{1821 \times V_3}{100 \times V_4}$$

A_{325} = absorbance à 325 nm,

V_3 = volume de la solution diluée,

V_4 = volume de solution témoin (b) prélevé,

1821 = facteur de conversion de l'absorbance spécifique du rétinol tout-*trans*, en Unités Internationales.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (épaisseur du film 5-10 µm).

Phase mobile : *eau R, méthanol R* (3:97 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 325 nm.

Injection : 10 µL ; injectez à 3 reprises la solution à examiner et la solution témoin (b).

Temps de rétention : rétinol tout-*trans* = 5 ± 1 min.

Conformité du système :

– le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente un pic correspondant au pic dû au rétinol tout-*trans* dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

– les résultats obtenus avec les 2 solutions à examiner ne diffèrent pas de plus de 5 pour cent l'un de l'autre,

– le taux de recouvrement du rétinol tout-*trans* dans la solution témoin (b), estimé par spectrophotométrie d'absorption directe, est supérieur à 95 pour cent.

Calculez la teneur en vitamine A à l'aide de l'expression suivante :

$$A_1 \times \frac{C \times V}{A_2} \times \frac{1}{m}$$

A_1 = surface du pic dû au rétinol tout-*trans* dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

A_2 = surface du pic dû au rétinol tout-*trans* dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

C = concentration en *acétate de rétinol SCR* dans la solution témoin (a) telle qu'estimée avant la saponification, en Unités Internationales par millilitre (= 1000 UI/mL),

V = volume de solution témoin (a) traitée (2,00 mL),

m = masse d'huile de foie de morue d'élevage dans la solution à examiner (2,00 g).

Vitamine D_3. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez les manipulations aussi rapidement que possible en évitant toute exposition à la lumière actinique et à l'air.*

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,50 mg d'*ergocalciférol SCR* dans 100 mL d'*éthanol anhydre R*.

Solution à examiner (a). Dans un ballon à fond rond, introduisez 4,00 g d'huile de foie de morue d'élevage, ajoutez 5 mL d'une solution récemment préparée d'*acide ascorbique R* à 100 g/L, 10 mL d'une solution récemment préparée d'*hydroxyde de potassium R* à 800 g/L et 100 mL d'*éthanol anhydre R*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min. Ajoutez 100 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L et refroidissez à température ambiante. Transvasez la solution dans une ampoule à décantation de 500 mL avec le produit des rinçages du ballon à fond rond, au moyen d'environ 75 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L, puis de 150 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éther de pétrole R1* et d'*éther R*. Agitez pendant 1 min. Lorsque les phases sont complètement séparées, éliminez la phase inférieure et lavez la phase supérieure d'abord avec 50 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 30 g/L dans une solution d'*éthanol anhydre R* à 10 pour cent *V/V*, puis avec 3 fois 50 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L. Filtrez la phase supérieure sur 5 g de *sulfate de sodium anhydre R* sur un filtre rapide et recueillez le filtrat dans un flacon de 250 mL destiné à un évaporateur rotatif. Lavez l'ampoule avec 10 mL du mélange d'extraction récemment préparé, puis filtrez et réunissez les phases supérieures. Evaporez la phase supérieure par distillation à une température ne dépassant pas 30 °C sous pression réduite (trompe à eau), en complétant avec de l'*azote R* une fois l'évaporation terminée. Le solvant peut également être évaporé sous un faible courant d'*azote R* à une température ne dépassant pas 30 °C. Dissolvez le résidu dans 1,5 mL de la phase mobile décrite sous Purification. Il peut être utile de chauffer doucement dans un bain à ultrasons. *Une importante fraction du résidu blanc est constituée de cholestérol, représentant environ 50 pour cent m/m de l'insaponifiable de l'huile de foie de morue.*

Solution à examiner (b). Préparez 2 solutions. A 4,00 g d'huile de foie de morue d'élevage, ajoutez 2,0 mL de solution d'étalon interne et opérez comme indiqué pour la solution à examiner (a).

Solution témoin (a). Dissolvez 0,50 mg de *cholécalciférol SCR* dans 100,0 mL d'*éthanol anhydre R*.

Solution témoin (b). Dans un ballon à fond rond, ajoutez 2,0 mL de solution témoin (a) et 2,0 mL de solution d'étalon interne et opérez comme indiqué pour la solution à examiner (a).

PURIFICATION

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile : *alcool isoamylique R, hexane R* (1,6:98,4 *V/V*).

Débit : 1,1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 265 nm.

Injectez 350 µL de solution témoin (b). Recueillez l'éluat 2 min avant et jusqu'à 2 min après le temps de rétention du cholécalciférol, dans un tube à bouchon rodé contenant 1 mL d'une solution de *butylhydroxytoluène R* à 1 g/L dans l'*hexane R*. Répétez l'opération avec les solutions à examiner (a) et (b). Evaporez à siccité, à une température ne dépassant pas 30 °C sous un faible courant d'*azote R*, les éluats obtenus à partir de la solution témoin (b) et des solutions à examiner (a) et (b). Dissolvez chacun des résidus dans 1,5 mL d'*acétonitrile R*.

DÉTERMINATION

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acide phosphorique R*, solution d'*acétonitrile R* à 96 pour cent *V/V* (0,2:99,8 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 265 nm.

Injection : injectez à 2 reprises des quantités ne dépassant pas 200 µL de chacune des 3 solutions obtenues sous Purification.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,4 entre les pics dus à l'ergocalciférol et au cholécalciferol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

– les résultats obtenus avec les 2 solutions à examiner (b) ne diffèrent pas de plus de 5 pour cent l'un de l'autre.

Calculez la teneur en vitamine D_3 en Unités Internationales par gramme à l'aide de l'expression suivante et en tenant compte de la valeur déclarée du *cholécalciférol SCR* :

$$\frac{A_2}{A_6} \times \frac{A_3}{A_4 - \left[\frac{A_5}{A_1}\right] \times A_2} \times \frac{m_2}{m_1} \times \frac{V_2}{V_1} \times 40$$

m_1 = masse de l'huile de foie de morue d'élevage dans la solution à examiner (b), en grammes,

m_2 = masse totale de *cholécalciférol SCR* utilisée dans la préparation de la solution témoin (a), en microgrammes (500 µg),

A_1 = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

A_2 = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),

A_3 = surface (ou hauteur) du pic dû à l'ergocalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

A_4 = surface (ou hauteur) du pic dû à l'ergocalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),

A_5 = surface (ou hauteur) d'un pic éventuel dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) de même temps de rétention que le pic coéluant avec l'ergocalciférol dans la solution à examiner (b),

A_6 = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

V_1 = volume total de la solution témoin (a) (100 mL),

V_2 = volume de solution témoin (a) utilisé pour préparer la solution témoin (b) (2,0 mL).

CONSERVATION

Dans un récipient étanche, bien rempli, à l'abri de la lumière. Lorsqu'aucun antioxidant n'est ajouté, conservez sous gaz inerte.

Après ouverture du récipient, son contenu doit être utilisé le plus rapidement possible. Les quantités non utilisées immédiatement doivent être protégées sous gaz inerte.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– la concentration en EPA et DHA (somme des 2),

– le nombre d'Unités Internationales de vitamine A par gramme,

– le nombre d'Unités Internationales de vitamine D_3 par gramme.

01/2009:1192

FOIE DE MORUE (HUILE DE) (TYPE A)

Iecoris aselli oleum A

DÉFINITION

Huile grasse purifiée obtenue à partir du foie frais de morue sauvage, *Gadus morhua* L. et d'autres espèces de la famille des *Gadidae*, les substances solides étant éliminées par refroidissement et filtrage. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

Teneur : 600 UI (180 µg) à 2500 UI (750 µg) de vitamine A par gramme et 60 UI (1,5 µg) à 250 UI (6,25 µg) de vitamine D_3 par gramme.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, C.

Seconde identification : C, D.

A. Dans le dosage de la vitamine A par le procédé A, la solution à examiner présente un maximum d'absorption (*2.2.25*) à 325 ± 2 nm ; dans le dosage par le procédé B, le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente un pic correspondant au pic dû au rétinol tout-*trans* dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Dans le dosage de la vitamine D_3, le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) présente un pic correspondant au pic du cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

C. Composition en acides gras (voir Essai).

D. A 0,1 g d'huile de foie de morue (type A), ajoutez 0,5 mL de *chlorure de méthylène R* et 1 mL de *solution de trichlorure d'antimoine R*. Agitez. Il se développe une coloration bleu foncé en 10 s environ.

ESSAI

Degré de coloration. L'huile de foie de morue (type A) n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée de la façon suivante : à 3,0 mL de solution primaire rouge, ajoutez 25,0 mL de solution primaire jaune et complétez à 50,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 g/L (*2.2.2, Procédé II*).

Densité (*2.2.5*) : 0,917 à 0,930.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,477 à 1,484.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0.

Indice d'anisidine (*2.5.36*) : au maximum 30,0.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé B*) : 150 à 180.

Utilisez la *solution d'amidon R2*.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé B*) : au maximum 10,0.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 2,0 g d'huile de foie de morue (type A) et en extrayant 3 fois avec 50 mL d'*éther exempt de peroxydes R*.

Stéarine. Chauffez au moins 10 mL d'huile de foie de morue (type A) à 60-90 °C puis laissez refroidir pendant 3 h dans un bain d'eau glacée ou dans un bain thermostaté à 0 ± 0,5 °C. Si nécessaire, pour éliminer les matières insolubles, filtrez l'échantillon après chauffage. L'échantillon reste limpide.

Monographies F-H

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Nom commun de l'acide gras	Nomenclature	Limite inférieure surface (pour cent)	Limite supérieure surface (pour cent)
Acides gras saturés :			
Myristique (acide)	14:0	2,0	6,0
Palmitique (acide)	16:0	7,0	14,0
Stéarique (acide)	18:0	1,0	4,0
Acides gras mono-insaturés :			
Palmitoléique (acide)	16:1 n-7	4,5	11,5
cis-Vaccénique (acide)	18:1 n-7	2,0	7,0
Oléique (acide)	18:1 n-9	12,0	21,0
Gadoléique (acide)	20:1 n-11	1,0	5,5
Gondoïque (acide)	20:1 n-9	5,0	17,0
Erucique (acide)	22:1 n-9	0	1,5
Cétoléique (acide) (22:1 n-11)	22:1 n-11+13	5,0	12,0
Acides gras poly-insaturés :			
Linoléique (acide)	18:2 n-6	0,5	3,0
α-Linolénique (acide)	18:3 n-3	0	2,0
Moroctique (acide)	18:4 n-3	0,5	4,5
Timnodonique (eicosapentaénoïque) acide (EPA)	20:5 n-3	7,0	16,0
Cervonique (docosahexaénoïque) acide (DHA)	22:6 n-3	6,0	18,0

Solution à examiner. Dans un ballon jaugé de 10 mL, introduisez environ 0,45 g d'huile de foie de morue (type A). Dissolvez dans de l'*hexane R* contenant 50 mg de *butylhydroxytoluène R* par litre et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution, transférez dans un tube de quartz et évaporez le solvant sous un faible courant d'*azote R*. Ajoutez 1,5 mL de solution d'*hydroxyde de sodium R* à 20 g/L dans du *méthanol R*, complétez par une couche d'*azote R*, bouchez hermétiquement avec une capsule doublée de polytétrafluorure d'éthylène, mélangez et chauffez au bain-marie pendant 7 min. Refroidissez, ajoutez 2 mL de *solution méthanolique de trichlorure de bore R*, complétez par une couche d'*azote R*, bouchez hermétiquement avec une capsule, mélangez et chauffez au bain-marie pendant 30 min. Refroidissez à 40-50 °C, ajoutez 1 mL de *triméthylpentane R*, bouchez, mélangez ou agitez fortement pendant au moins 30 s. Ajoutez immédiatement 5 mL de *solution saturée de chlorure de sodium R*, complétez par une couche d'*azote R*, bouchez, mélangez ou agitez fortement pendant au moins 15 s. Laissez décanter jusqu'à ce que la couche supérieure devienne limpide et transférez-la dans un tube séparé. Agitez encore une fois la couche méthanolique avec 1 mL de *triméthylpentane R* et réunissez les extraits de triméthylpentane. Lavez ces extraits avec 2 fois 1 mL d'*eau R* et séchez sur du *sulfate de sodium anhydre R*. Préparez 2 solutions de chaque échantillon.

Colonne :

- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : l = 30 m, Ø = 0,25 mm,
- *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hydrogène pour chromatographie R* ou *hélium pour chromatographie R*, avec un piège à oxygène.

Rapport de division : 1:200.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 55	170 → 225
	55 - 75	225
Chambre à injection		250
Détecteur		280

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL, 2 fois.

Conformité du système :

- les 15 acides gras à examiner sont convenablement identifiés à partir du chromatogramme de la figure 1192.-1,
- l'injection d'un mélange de quantités égales de *palmitate de méthyle R*, de *stéarate de méthyle R*, d'*arachidate de méthyle R* et de *béhénate de méthyle R* donne des pourcentages de surface respectivement égaux à : 24,4, 24,8, 25,2 et 25,6 (± 0,5 pour cent),
- *résolution* : au minimum 1,3 entre les pics dus aux esters méthyliques de l'acide oléique et de l'acide *cis*-vaccénique ; la résolution entre la paire correspondant aux esters des acides gadoléique et gondoïque est suffisante aux fins d'identification et de mesure de la surface.

Calculez la surface en pourcentage de chaque ester méthylique d'acide gras à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_x}{A_t} \times 100$$

A_x = surface du pic dû à l'acide gras x,

A_t = somme de la surface des pics (jusqu'à C22:6 n-3 inclus).

Le calcul n'est valable que si :

- la surface totale est basée uniquement sur les pics dus aux seuls esters méthyliques d'acides gras,
- le nombre de pics d'esters méthyliques d'acides gras représentant plus de 0,05 pour cent de la surface totale est au minimum de 24,
- les 24 pics les plus importants des esters méthyliques représentent plus de 90 pour cent de la surface totale. (Ceci correspond en ordre habituel d'élution à : 14:0, 15:0, 16:0, 16:1 n-7, 16:4 n-1, 18:0, 18:1 n-9, 18:1 n-7, 18:2 n-6, 18:3 n-3, 18:4 n-3, 20:1 n-11, 20:1 n-9, 20:1 n-7, 20:2 n-6, 20:4 n-6, 20:3 n-3, 20:4 n-3, 20:5 n-3, 22:1 n-11, 22:1 n-9, 21:5 n-3, 22:5 n-3, 22:6 n-3).

DOSAGE

Vitamine A. *Effectuez les manipulations aussi rapidement que possible en évitant l'exposition à la lumière actinique et à l'air, ainsi qu'aux agents et catalyseurs d'oxydation (par exemple cuivre et fer) et aux acides.*

Utilisez le procédé A. Si les conditions de validité du dosage ne sont pas remplies, utilisez le procédé B.

PROCÉDÉ A

Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dans un ballon à fond rond, introduisez 1,00 g d'huile de foie de morue (type A), ajoutez 3 mL d'une solution récemment préparée d'*hydroxyde de potassium R* à 50 pour cent *m/m* et 30 mL d'*éthanol anhydre R*. Faites bouillir à reflux dans un courant d'*azote R* pendant 30 min. Refroidissez rapidement, ajoutez 30 mL d'*eau R*. Agitez avec 4 fois 50 mL d'*éther R*. Réunissez les phases supérieures et lavez avec 4 fois 50 mL d'*eau R*. Evaporez à siccité sous un faible courant d'*azote R* à une température ne dépassant pas 30 °C ou sous pression réduite, dans un évaporateur rotatif (trompe à eau). Dissolvez le résidu dans une quantité de *2-propanol R1* suffisante pour obtenir une concentration en vitamine A correspondant à 10-15 UI/mL.

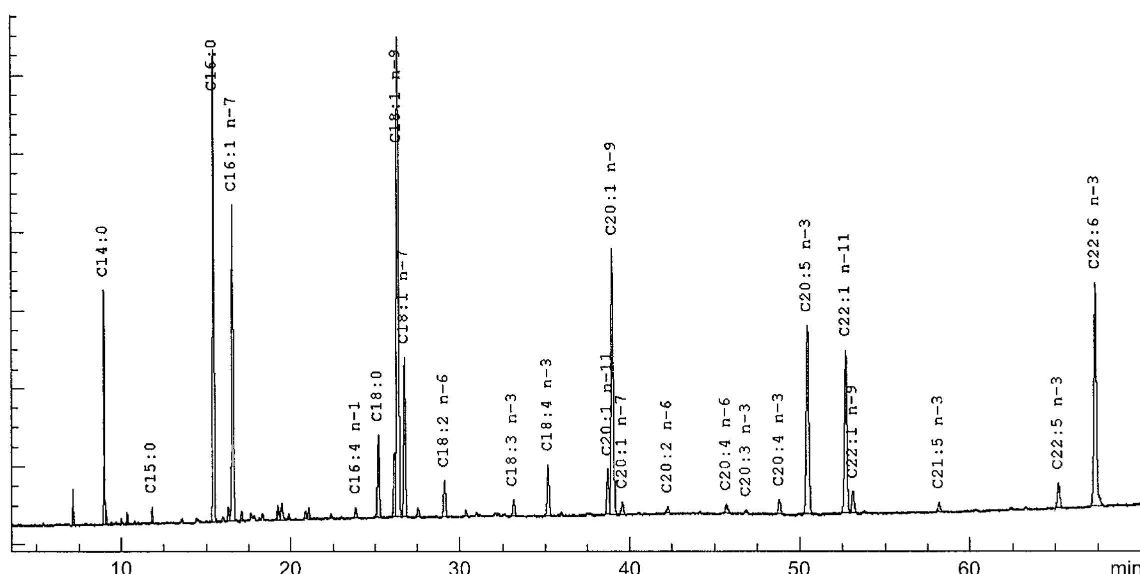


Figure 1192.-1. – *Chromatogramme de l'huile de foie de morue (type A) pour l'essai de composition en acides gras*

Mesurez les absorbances de la solution obtenue à 300 nm, 310 nm, 325 nm et 334 nm et à la longueur d'onde d'absorption maximale avec un spectrophotomètre approprié, comportant des cellules spécialement adaptées, sous une épaisseur de 1 cm, en utilisant le *2-propanol R1* comme liquide de compensation.

Calculez la teneur en vitamine A, exprimée en Unités Internationales de rétinol tout-*trans* par gramme, à l'aide de l'expression suivante :

$$A_{325} \times \frac{1821}{100m} \times V$$

A_{325} = absorbance à 325 nm,

m = masse de la prise d'essai, en grammes,

V = volume total de solution contenant 10-15 UI de vitamine A par millilitre,

1821 = facteur de conversion de l'absorbance spécifique du rétinol tout-*trans* en Unités Internationales.

L'expression ci-dessus ne peut être utilisée que si la valeur de A_{325} n'est pas supérieure à $A_{325,corr}$/0,970 où $A_{325,corr}$ est l'absorbance pondérée à 325 nm, donnée par la formule suivante :

$$A_{325,\,\mathrm{corr}} = 6,815 A_{325} - 2,555 A_{310} - 4,260 A_{334}$$

A représente l'absorbance à la longueur d'onde indiquée par l'indice.

Lorsque la valeur de A_{325} est supérieure à $A_{325,corr}$/0,970, calculez la teneur en vitamine A à l'aide de l'expression suivante :

$$A_{325,\,\mathrm{corr}} \times \frac{1821}{100m} \times V$$

Le dosage n'est valable que si :

– la longueur d'onde de l'absorption maximale se situe entre 323 nm et 327 nm,

– le rapport entre l'absorbance mesurée à 300 nm et l'absorbance mesurée à 325 nm est au maximum de 0,73.

PROCÉDÉ B

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Préparez 2 solutions. Dans un ballon à fond rond, introduisez 2,00 g d'huile de foie de morue (type A), ajoutez 5 mL d'une solution récemment préparée d'*acide ascorbique R* à 100 g/L, 10 mL d'une solution récemment préparée d'*hydroxyde de potassium R* à 800 g/L et 100 mL d'*éthanol anhydre R*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 15 min. Ajoutez 100 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L et refroidissez. Transvasez la solution dans une ampoule à décantation de 500 mL avec le produit des rinçages du ballon à fond rond, au moyen d'environ 75 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L, puis de 150 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éther de pétrole R1* et d'*éther R*. Agitez pendant 1 min. Lorsque les phases sont complètement séparées, éliminez la phase inférieure et lavez la phase supérieure d'abord avec 50 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 30 g/L dans une solution d'*éthanol anhydre R* à 10 pour cent *V/V*, puis avec 3 fois 50 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L. Filtrez la phase supérieure sur 5 g de *sulfate de sodium anhydre R* sur un filtre rapide et recueillez le filtrat dans un flacon de 250 mL destiné à un évaporateur rotatif. Lavez l'ampoule avec 10 mL du mélange d'extraction récemment préparé, puis filtrez et réunissez les phases supérieures. Evaporez les phases supérieures par distillation à une température ne dépassant pas 30 °C sous pression réduite (trompe à eau), en complétant avec de l'*azote R* une fois l'évaporation terminée. Le solvant peut également être évaporé sous un faible courant d'*azote R* à une température ne dépassant pas 30 °C. Dissolvez le résidu dans du *2-propanol R*, transvasez la solution dans une fiole jaugée de 25 mL et complétez à 25 mL avec du *2-propanol R*. Il peut être utile de chauffer doucement dans un bain à ultrasons. *Une importante fraction du résidu blanc est constituée de cholestérol, représentant environ 50 pour cent m/m de l'insaponifiable de l'huile de foie de morue.*

Solution témoin (a). Préparez une solution d'*acétate de rétinol SCR* dans du *2-propanol R1* de façon que 1 mL contienne environ 1000 UI de rétinol tout-*trans*.

La concentration exacte de la solution témoin (a) est déterminée par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (*2.2.25*). Diluez la solution témoin (a) dans du *2-propanol R1* de manière à obtenir une concentration estimée à 10-15 UI/mL et mesurez l'absorbance de la solution à 326 nm dans des cuves de 1 cm appropriées, en utilisant le *2-propanol R1* comme liquide de compensation.

Calculez la teneur en vitamine A de la solution témoin (a) en Unités Internationales par millilitre à l'aide de l'expression suivante et en tenant compte de la valeur déclarée de l'*acétate de rétinol SCR* :

$$A_{326} \times \frac{1900 \times V_2}{100 \times V_1}$$

A_{326} = absorbance à 326 nm,

V_1 = volume de solution témoin (a) prélevé,

V_2 = volume de la solution diluée,

1900 = facteur de conversion de l'absorbance spécifique de l'*acétate de rétinol SCR*, en Unités Internationales.

Solution témoin (b). Procédez comme indiqué pour la solution à examiner en remplaçant la substance à examiner par 2,00 mL de solution témoin (a).

La concentration exacte de la solution témoin (b) est déterminée par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (*2.2.25*). Diluez la solution témoin (b) dans du *2-propanol R1* de manière à obtenir une concentration en rétinol tout-*trans* estimée à 10-15 UI/mL et mesurez l'absorbance de la solution obtenue à 325 nm dans des cuves de 1 cm appropriées, en utilisant le *2-propanol R1* comme liquide de compensation.

Calculez la teneur de la solution témoin (b) en Unités Internationales de rétinol tout-*trans* par millilitre à l'aide de l'expression suivante :

$$A_{325} \times \frac{1821 \times V_3}{100 \times V_4}$$

A_{325} = absorbance à 325 nm,

V_3 = volume de la solution diluée,

V_4 = volume de solution témoin (b) prélevé,

1821 = facteur de conversion de l'absorbance spécifique du rétinol tout-*trans*, en Unités Internationales.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5-10 µm).

Phase mobile : *eau R, méthanol R* (3:97 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 325 nm.

Injection : 10 µL ; injectez à 3 reprises la solution à examiner et la solution témoin (b).

Temps de rétention : rétinol tout-*trans* = 5 ± 1 min.

Conformité du système :

- le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente un pic correspondant au pic dû au rétinol tout-*trans* dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
- les résultats obtenus avec les 2 solutions à examiner ne diffèrent pas de plus de 5 pour cent l'un de l'autre,
- le taux de recouvrement du rétinol tout-*trans* dans la solution témoin (b), estimé par spectrophotométrie d'absorption directe, est supérieur à 95 pour cent.

Calculez la teneur en vitamine A à l'aide de l'expression suivante :

$$A_1 \times \frac{C \times V}{A_2} \times \frac{1}{m}$$

A_1 = surface du pic dû au rétinol tout-*trans* dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

A_2 = surface du pic dû au rétinol tout-*trans* dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

C = concentration en *acétate de rétinol SCR* dans la solution témoin (a) telle qu'estimée avant la saponification, en Unités Internationales par millilitre (= 1000 UI/mL),

V = volume de solution témoin (a) traitée (2,00 mL),

m = masse d'huile de foie de morue (type A) dans la solution à examiner (2,00 g).

Vitamine D_3. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez les manipulations aussi rapidement que possible en évitant toute exposition à la lumière actinique et à l'air*.

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,50 mg d'*ergocalciférol SCR* dans 100 mL d'*éthanol R*.

Solution à examiner (a). Dans un ballon à fond rond, introduisez 4,00 g d'huile de foie de morue (type A), ajoutez 5 mL d'une solution récemment préparée d'*acide ascorbique R* à 100 g/L, 10 mL d'une solution récemment préparée d'*hydroxyde de potassium R* à 800 g/L et 100 mL d'*éthanol anhydre R*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min. Ajoutez 100 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L et refroidissez à température ambiante. Transvasez la solution dans une ampoule à décantation de 500 mL avec le produit des rinçages du ballon à fond rond, au moyen d'environ 75 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L, puis de 150 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éther de pétrole R1* et d'*éther R*. Agitez pendant 1 min. Lorsque les phases sont complètement séparées, éliminez la phase inférieure et lavez la phase supérieure d'abord avec 50 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 30 g/L dans une solution d'*éthanol anhydre R* à 10 pour cent *V/V*, puis avec 3 fois 50 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L. Filtrez la phase supérieure sur 5 g de *sulfate de sodium anhydre R* sur un filtre rapide et recueillez le filtrat dans un flacon de 250 mL destiné à un évaporateur rotatif. Lavez l'ampoule avec 10 mL du mélange d'extraction récemment préparé, puis filtrez et réunissez les phases supérieures. Evaporez la phase supérieure par distillation à une température ne dépassant pas 30 °C sous pression réduite (trompe à eau), en complétant avec de l'*azote R* une fois l'évaporation terminée. Le solvant peut également être évaporé sous un faible courant d'*azote R* à une température ne dépassant pas 30 °C. Dissolvez le résidu dans 1,5 mL de la phase mobile décrite sous Purification. Il peut être utile de chauffer doucement dans un bain à ultrasons. *Une importante fraction du résidu blanc est constituée de cholestérol, représentant environ 50 pour cent m/m de l'insaponifiable de l'huile de foie de morue.*

Solution à examiner (b). Préparez 2 solutions. A 4,00 g d'huile de foie de morue (type A), ajoutez 2,0 mL de solution d'étalon interne et opérez comme indiqué pour la solution à examiner (a).

Solution témoin (a). Dissolvez 0,50 mg de *cholécalciférol SCR* dans 100,0 mL d'*éthanol anhydre R*.

Solution témoin (b). Dans un ballon à fond rond ajoutez 2,0 mL de solution témoin (a) et 2,0 mL de solution d'étalon interne et opérez comme indiqué pour la solution à examiner (a).

PURIFICATION

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile : *alcool isoamylique R, hexane R* (1,6:98,4 *V/V*).

Monographies F-H

Débit : 1,1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 265 nm.

Injectez 350 µL de solution témoin (b). Recueillez l'éluat 2 min avant et jusqu'à 2 min après le temps de rétention du cholécalciférol, dans un tube à bouchon rodé contenant 1 mL d'une solution de *butylhydroxytoluène R* à 1 g/L dans l'*hexane R*. Répétez l'opération avec les solutions à examiner (a) et (b). Evaporez à siccité, à une température ne dépassant pas 30 °C sous un faible courant d'*azote R*, les éluats obtenus à partir de la solution témoin (b) et des solutions à examiner (a) et (b). Dissolvez chacun des résidus dans 1,5 mL d'*acétonitrile R*.

DÉTERMINATION

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acide phosphorique R*, solution à 96 pour cent *V/V* d'*acétonitrile R* (0,2:99,8 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 265 nm.

Injection : injectez à 2 reprises des quantités ne dépassant pas 200 µL de chacune des 3 solutions obtenues sous Purification.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,4 entre les pics dus à l'ergocalciférol et au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– les résultats obtenus avec les 2 solutions à examiner (b) ne diffèrent pas de plus de 5 pour cent l'un de l'autre,

Calculez la teneur en vitamine D_3 en Unités Internationales par gramme à l'aide de l'expression suivante et en tenant compte de la valeur déclarée du *cholécalciférol SCR* :

$$\frac{A_2}{A_6} \times \frac{A_3}{A_4 - \left[\frac{A_5}{A_1}\right] \times A_2} \times \frac{m_2}{m_1} \times \frac{V_2}{V_1} \times 40$$

m_1 = masse de l'huile de foie de morue (type A) dans la solution à examiner (b), en grammes,

m_2 = masse totale de *cholécalciférol SCR* utilisée dans la préparation de la solution témoin (a), en microgrammes (500 µg),

A_1 = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

A_2 = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),

A_3 = surface (ou hauteur) du pic dû à l'ergocalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

A_4 = surface (ou hauteur) du pic dû à l'ergocalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),

A_5 = surface (ou hauteur) d'un pic éventuel dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) de même temps de rétention que le pic coéluant avec l'ergocalciférol dans la solution à examiner (b),

A_6 = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

V_1 = volume total de la solution témoin (a) (100 mL),

V_2 = volume de la solution témoin (a) utilisé pour préparer la solution témoin (b) (2,0 mL).

CONSERVATION

Dans un récipient étanche, bien rempli, à l'abri de la lumière. Lorsqu'aucun antioxidant n'est ajouté, conservez sous gaz inerte.

Après ouverture du récipient, son contenu doit être utilisé le plus rapidement possible. Les quantités non utilisées immédiatement doivent être protégées sous gaz inerte.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le nombre d'Unités Internationales de vitamine A par gramme,
– le nombre d'Unités Internationales de vitamine D_3 par gramme.

01/2009:1193

FOIE DE MORUE (HUILE DE) (TYPE B)

Iecoris aselli oleum B

DÉFINITION

Huile grasse purifiée obtenue à partir du foie frais de morue sauvage, *Gadus morhua* L. et d'autres espèces de la famille des *Gadidae*, les substances solides étant éliminées par refroidissement et filtrage. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

Teneur : 600 UI (180 µg) à 2500 UI (750 µg) de vitamine A par gramme et 60 UI (1,5 µg) à 250 UI (6,25 µg) de vitamine D_3 par gramme.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, C.

Seconde identification : C, D.

A. Dans le dosage de la vitamine A par le procédé A, la solution à examiner présente un maximum d'absorption (*2.2.25*) à 325 ± 2 nm ; dans le dosage par le procédé B, le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente un pic correspondant au pic dû au rétinol tout-*trans* dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Dans le dosage de la vitamine D_3, le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) présente un pic correspondant au pic du cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

C. Composition en acides gras (voir Essai).

D. A 0,1 g d'huile de foie de morue (type B), ajoutez 0,5 mL de *chlorure de méthylène R* et 1 mL de *solution de trichlorure d'antimoine R*. Agitez. Il se développe une coloration bleu foncé en environ 10 s .

ESSAI

Degré de coloration. L'huile de foie de morue (type B) n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée de la façon suivante : à 3,0 mL de solution primaire rouge, ajoutez 25,0 mL de solution primaire jaune et complétez à 50,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 g/L (*2.2.2, Procédé II*).

Densité (*2.2.5*) : 0,917 à 0,930.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,477 à 1,484.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé B*) : 150 à 180.

Utilisez la *solution d'amidon R2*.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé B*) : au maximum 10,0.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 2,0 g d'huile de foie de morue (type B) et en extrayant 3 fois avec 50 mL d'*éther exempt de peroxydes R*.

Stéarine. Chauffez au moins 10 mL d'huile de foie de morue (type B) à 60-90 °C puis laissez refroidir pendant 3 h dans un bain d'eau glacée ou dans un bain thermostaté à 0 ± 0,5 °C. Si nécessaire, pour éliminer les matières insolubles, filtrez l'échantillon après chauffage. L'échantillon reste limpide.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Nom commun de l'acide gras	Nomencla-ture	Limite inférieure surface (pour cent)	Limite supérieure surface (pour cent)
Acides gras saturés :			
Myristique (acide)	14:0	2,0	6,0
Palmitique (acide)	16:0	7,0	14,0
Stéarique (acide)	18:0	1,0	4,0
Acides gras mono-insaturés :			
Palmitoléique (acide)	16:1 n-7	4,5	11,5
cis-Vaccénique (acide)	18:1 n-7	2,0	7,0
Oléique (acide)	18:1 n-9	12,0	21,0
Gadoléique (acide)	20:1 n-11	1,0	5,5
Gondoïque (acide)	20:1 n-9	5,0	17,0
Erucique (acide)	22:1 n-9	0	1,5
Cétoléique (acide) (22:1 n-11)	22:1 n-11+13	5,0	12,0
Acides gras poly-insaturés :			
Linoléique (acide)	18:2 n-6	0,5	3,0
α-Linolénique (acide)	18:3 n-3	0	2,0
Moroctique (acide)	18:4 n-3	0,5	4,5
Timnodonique (eicosapentaénoïque) acide (EPA)	20:5 n-3	7,0	16,0
Cervonique (docosahexaénoïque) acide (DHA)	22:6 n-3	6,0	18,0

Solution à examiner. Dans un ballon jaugé de 10 mL, introduisez environ 0,45 g d'huile de foie de morue (type B). Dissolvez dans de l'*hexane R* contenant 50 mg de *butylhydroxytoluène R* par litre et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de solution, transférez dans un tube de quartz et évaporez le solvant sous un faible courant d'*azote R.* Ajoutez 1,5 mL de solution d'*hydroxyde de sodium R* à 20 g/L dans du *méthanol R,* complétez par une couche d'*azote R,* bouchez hermétiquement avec une capsule doublée de polytétrafluorure d'éthylène, mélangez et chauffez au bain-marie pendant 7 min. Refroidissez, ajoutez 2 mL de *solution méthanolique de trichlorure de bore R,* complétez par une couche d'*azote R,* bouchez hermétiquement avec une capsule, mélangez et chauffez au bain-marie pendant 30 min. Refroidissez à 40-50 °C, ajoutez 1 mL de *triméthylpentane R,* bouchez, mélangez ou agitez fortement pendant au moins 30 s. Ajoutez immédiatement 5 mL de *solution saturée de chlorure de sodium R,* complétez par une couche d'*azote R,* bouchez, mélangez ou agitez fortement pendant au moins 15 s. Laissez décanter jusqu'à ce que la couche supérieure devienne limpide et transférez-la dans un tube séparé. Agitez encore une fois la couche méthanolique avec 1 mL de *triméthylpentane R* et réunissez les extraits de triméthylpentane. Lavez ces extraits avec 2 fois 1 mL d'*eau R* et séchez sur du *sulfate de sodium anhydre R.* Préparez 2 solutions de chaque échantillon.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,25 μm).

Gaz vecteur : *hydrogène pour chromatographie R* ou *hélium pour chromatographie R,* avec un piège à oxygène.

Rapport de division : 1:200.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 55	170 → 225
	55 - 75	225
Chambre à injection		250
Détecteur		280

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL, 2 fois.

Conformité du système :

– les 15 acides gras à examiner sont convenablement identifiés à partir du chromatogramme de la figure 1193.-1,
– l'injection d'un mélange de quantités égales de *palmitate de méthyle R,* de *stéarate de méthyle R,* d'*arachidate de méthyle R* et de *béhénate de méthyle R* donne des pourcentages de surface respectivement égaux à : 24,4, 24,8, 25,2 et 25,6 (± 0,5 pour cent),
– *résolution* : au minimum 1,3 entre les pics dus aux esters méthyliques de l'acide oléique et de l'acide *cis*-vaccénique ; la résolution entre la paire correspondant aux esters des acides gadoléique et gondoïque est suffisante aux fins d'identification et de mesure de la surface.

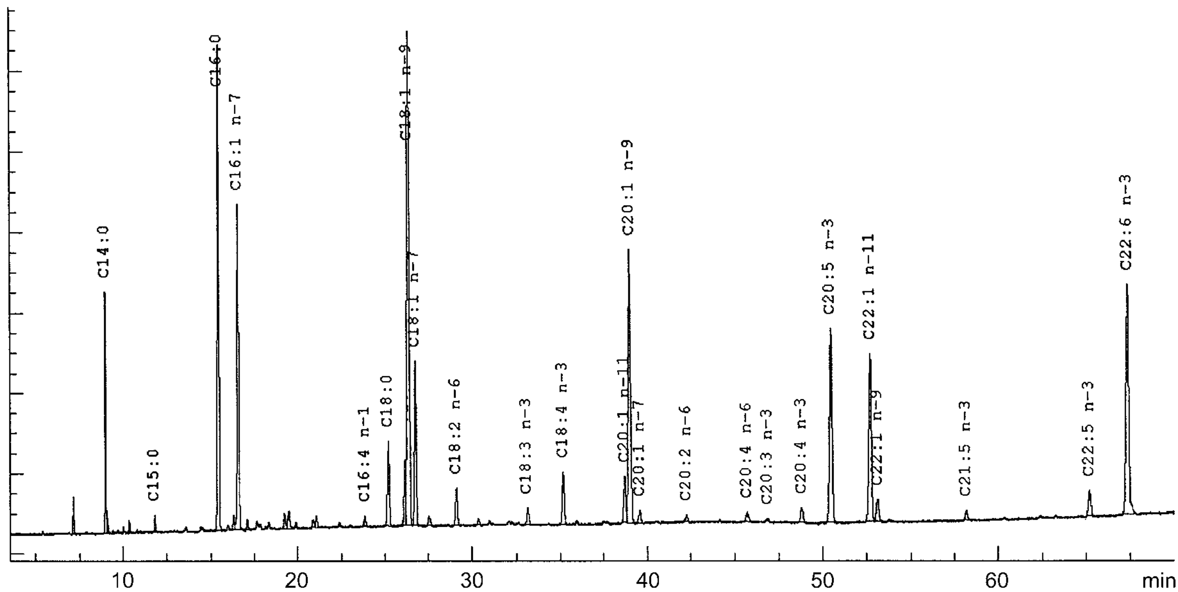


Figure 1193.-1. – *Chromatogramme de l'huile de foie de morue (type B) pour l'essai de composition en acides gras*

Calculez la surface en pourcentage de chaque ester méthylique d'acide gras à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_x}{A_t} \times 100$$

A_x = surface du pic dû à l'acide gras *x*,

A_t = somme de la surface des pics (jusqu'à C22:6 n-3 inclus).

Le calcul n'est valable que si :

– la surface totale est basée uniquement sur les pics dus aux seuls esters méthyliques d'acides gras,

– le nombre de pics d'esters méthyliques d'acides gras représentant plus de 0,05 pour cent de la surface totale est au minimum de 24,

– les 24 pics les plus importants des esters méthyliques représentent plus de 90 pour cent de la surface totale. (Ceci correspond en ordre habituel d'élution à : 14:0, 15:0, 16:0, 16:1 n-7, 16:4 n-1, 18:0, 18:1 n-9, 18:1 n-7, 18:2 n-6, 18:3 n-3, 18:4 n-3, 20:1 n-11, 20:1 n-9, 20:1 n-7, 20:2 n-6, 20:4 n-6, 20:3 n-3, 20:4 n-3, 20:5 n-3, 22:1 n-11, 22:1 n-9, 21:5 n-3, 22:5 n-3, 22:6 n-3).

DOSAGE

Vitamine A. *Effectuez les manipulations aussi rapidement que possible en évitant l'exposition à la lumière actinique et à l'air, ainsi qu'aux agents et catalyseurs d'oxydation (par exemple cuivre et fer) et aux acides.*

Utilisez le procédé A. Si les conditions de validité du dosage ne sont pas remplies, utilisez le procédé B.

PROCÉDÉ A

Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dans un ballon à fond rond, introduisez 1,00 g d'huile de foie de morue (type B), ajoutez 3 mL d'une solution récemment préparée d'*hydroxyde de potassium R* à 50 pour cent *m/m* et 30 mL d'*éthanol anhydre R*. Faites bouillir à reflux dans un courant d'*azote R* pendant 30 min. Refroidissez rapidement, ajoutez 30 mL d'*eau R*. Agitez avec 4 fois 50 mL d'*éther R*. Réunissez les phases supérieures et lavez avec 4 fois 50 mL d'*eau R*. Evaporez à siccité sous un faible courant d'*azote R* à une température ne dépassant pas 30 °C ou sous pression réduite, dans un évaporateur rotatif (trompe à eau). Dissolvez le résidu dans une quantité de *2-propanol R1* suffisante pour obtenir une concentration en vitamine A correspondant à 10-15 UI/mL.

Mesurez les absorbances de la solution obtenue à 300 nm, 310 nm, 325 nm et 334 nm et à la longueur d'onde d'absorption maximale avec un spectrophotomètre approprié, comportant des cellules spécialement adaptées, sous une épaisseur de 1 cm, en utilisant le *2-propanol R1* comme liquide de compensation.

Calculez la teneur en vitamine A, exprimée en Unités Internationales de rétinol tout-*trans* par gramme, à l'aide de l'expression suivante :

$$A_{325} \times \frac{1821}{100m} \times V$$

A_{325} = absorbance à 325 nm,

m = masse de la substance à examiner, en grammes,

V = volume total de solution contenant 10-15 UI de vitamine A par millilitre,

1821 = facteur de conversion de l'absorbance spécifique du rétinol tout-*trans*, en Unités Internationales.

L'expression ci-dessus ne peut être utilisée que si la valeur de A_{325} n'est pas supérieure à $A_{325,corr}/0{,}970$ où $A_{325,corr}$ est l'absorbance pondérée à 325 nm, donnée par la formule :

$$A_{325,\,corr} = 6{,}815 A_{325} - 2{,}555 A_{310} - 4{,}260 A_{334}$$

A représente l'absorbance à la longueur d'onde indiquée par l'indice.

Lorsque la valeur de A_{325} est supérieure à $A_{325,corr}/0{,}970$, calculez la teneur en vitamine A à l'aide de l'expression suivante :

$$A_{325,corr} \times \frac{1821}{100m} \times V$$

Le dosage n'est valable que si :

– la longueur d'onde de l'absorption maximale se situe entre 323 nm et 327 nm,

– le rapport entre l'absorbance mesurée à 300 nm et l'absorbance mesurée à 325 nm est au maximum de 0,73.

PROCÉDÉ B

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Préparez 2 solutions. Dans un ballon à fond rond, introduisez 2,00 g d'huile de foie de morue (type B), ajoutez 5 mL d'une solution récemment préparée d'*acide ascorbique R* à 100 g/L, 10 mL d'une solution récemment préparée d'*hydroxyde de potassium R* à 800 g/L et 100 mL d'*éthanol anhydre R*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 15 min. Ajoutez 100 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L et refroidissez. Transvasez la solution dans une ampoule à décantation de 500 mL avec le produit des rinçages du ballon à fond rond, au moyen d'environ 75 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L, puis de 150 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éther R* et d'*éther de pétrole R1*. Agitez pendant 1 min. Lorsque les phases sont complètement séparées, éliminez la phase inférieure et lavez la phase supérieure d'abord avec 50 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 30 g/L dans une solution d'*éthanol anhydre R* à 10 pour cent *V/V*, puis avec 3 fois 50 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L. Filtrez la phase supérieure sur 5 g de *sulfate de sodium anhydre R* sur un filtre rapide et recueillez le filtrat dans un flacon de 250 mL destiné à un évaporateur rotatif. Lavez l'ampoule avec 10 mL du mélange d'extraction récemment préparé, puis filtrez et réunissez les phases supérieures. Evaporez les phases supérieures par distillation à une température ne dépassant pas 30 °C sous pression réduite (trompe à eau), en complétant avec de l'*azote R* une fois l'évaporation terminée. Le solvant peut également être évaporé sous un faible courant d'*azote R* à une température ne dépassant pas 30 °C. Dissolvez le résidu dans du *2-propanol R*, transvasez la solution dans une fiole jaugée de 25 mL et complétez à 25 mL avec du *2-propanol R*. Il peut être utile de chauffer doucement dans un bain à ultrasons. (Une importante fraction du résidu blanc est constitué de cholestérol, représentant environ 50 pour cent de l'insaponifiable de l'huile de foie de morue).

Solution témoin (a). Préparez une solution d'*acétate de rétinol SCR* dans du *2-propanol R1* de façon que 1 mL contienne environ 1000 UI de rétinol tout-*trans*.

La concentration exacte de la solution témoin (a) est déterminée par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (*2.2.25*). Diluez la solution témoin (a) dans du *2-propanol R1* de manière à obtenir une concentration estimée à 10-15 UI/mL et mesurez l'absorbance de la solution à 326 nm dans des cuves de 1 cm appropriées, en utilisant le *2-propanol R1* comme liquide de compensation.

Monographies F-H

Calculez la teneur en vitamine A de la solution témoin (a) en Unités Internationales par millilitre à l'aide de l'expression suivante et en tenant compte de la valeur déclarée de l'*acétate de rétinol SCR* :

$$A_{326} \times \frac{1900 \times V_2}{100 \times V_1}$$

A_{326} = absorbance à 326 nm,

V_1 = volume de solution témoin (a) prélevé,

V_2 = volume de la solution diluée,

1900 = facteur de conversion de l'absorbance spécifique de l'*acétate de rétinol SCR*, en Unités Internationales.

Solution témoin (b). Procédez comme indiqué pour la solution à examiner en remplaçant la substance à examiner par 2,00 mL de solution témoin (a).

La concentration exacte de la solution témoin (b) est déterminée par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (*2.2.25*). Diluez la solution témoin (b) dans du *2-propanol R1* de manière à obtenir une concentration en rétinol tout-*trans* estimée à 10-15 UI/mL et mesurez l'absorbance de la solution obtenue à 325 nm dans des cuves de 1 cm appropriées, en utilisant le *2-propanol R1* comme liquide de compensation.

Calculez la teneur de la solution témoin (b) en Unités Internationales de rétinol tout-*trans* par millilitre à l'aide de l'expression suivante :

$$A_{325} \times \frac{1821 \times V_3}{100 \times V_4}$$

A_{325} = absorbance à 325 nm,

V_3 = volume de la solution diluée,

V_4 = volume de solution témoin (b) prélevé,

1821 = facteur de conversion de l'absorbance spécifique du rétinol tout-*trans* en Unités Internationales.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5-10 µm).

Phase mobile : *eau R, méthanol R* (3:97 *V/V*).

Débit : 1,1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 325 nm.

Injection : 10 µL ; injectez à 3 reprises la solution à examiner et la solution témoin (b).

Temps de rétention : rétinol tout-*trans* = 5 ± 1 min.

Conformité du système :

- le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente un pic dû au pic du rétinol tout-*trans* dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
- les résultats obtenus avec les 2 solutions à examiner ne diffèrent pas de plus de 5 pour cent l'un de l'autre,
- le taux de recouvrement du rétinol tout-*trans* dans la solution témoin (b), estimé par spectrophotométrie d'absorption directe, est supérieur à 95 pour cent.

Calculez la teneur en vitamine A à l'aide de l'expression suivante :

$$A_1 \times \frac{C \times V}{A_2} \times \frac{1}{m}$$

A_1 = surface du pic dû au rétinol tout-*trans* dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

A_2 = surface du pic dû au rétinol tout-*trans* dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

C = concentration en *acétate de rétinol SCR* dans la solution témoin (a) telle qu'estimée avant la saponification, en Unités Internationales par millilitre (= 1000 UI/mL),

V = volume de solution témoin (a) traitée (2,00 mL),

m = masse d'huile de foie de morue (type B) dans la solution à examiner (2,00 g).

Vitamine D_3. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez les manipulations aussi rapidement que possible en évitant toute exposition à la lumière actinique et à l'air*.

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,50 mg d'*ergocalciférol SCR* dans 100 mL d'*éthanol anhydre R*.

Solution à examiner (a). Dans un ballon à fond rond, introduisez 4,00 g d'huile de foie de morue (type B), ajoutez 5 mL d'une solution récemment préparée d'*acide ascorbique R* à 100 g/L, 10 mL d'une solution récemment préparée d'*hydroxyde de potassium R* à 800 g/L et 100 mL d'*éthanol anhydre R*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min. Ajoutez 100 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L et refroidissez à température ambiante. Transvasez la solution dans une ampoule à décantation de 500 mL avec le produit des rinçages du ballon à fond rond, au moyen d'environ 75 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L, puis de 150 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éther R* et d'*éther de pétrole R1*. Agitez pendant 1 min. Lorsque les phases sont complètement séparées, éliminez la phase inférieure et lavez la phase supérieure d'abord avec 50 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 30 g/L dans une solution d'*éthanol anhydre R* à 10 pour cent *V/V*, puis avec 3 fois 50 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L. Filtrez la phase supérieure sur 5 g de *sulfate de sodium anhydre R* sur un filtre rapide et recueillez le filtrat dans un flacon de 250 mL destiné à un évaporateur rotatif. Lavez l'ampoule avec 10 mL du mélange d'extraction récemment préparé, puis filtrez et réunissez les phases supérieures. Evaporez la phase supérieure par distillation à une température ne dépassant pas 30 °C sous pression réduite (trompe à eau), en complétant avec de l'*azote R* une fois l'évaporation terminée. Le solvant peut également être évaporé sous un faible courant d'*azote R* à une température ne dépassant pas 30 °C. Dissolvez le résidu dans 1,5 mL de la phase mobile décrite sous Purification. Il peut être utile de chauffer doucement dans un bain à ultrasons. (Une importante fraction du résidu blanc est constituée de cholestérol, représentant environ 50 pour cent *m/m* de l'insaponifiable de l'huile de foie de morue).

Solution à examiner (b). Préparez 2 solutions. A 4,00 g d'huile de foie de morue (type B), ajoutez 2,0 mL de solution d'étalon interne et opérez comme indiqué pour la solution à examiner (a).

Solution témoin (a). Dissolvez 0,50 mg de *cholécalciférol SCR* dans 100,0 mL d'*éthanol anhydre R*.

Solution témoin (b). Dans un ballon à fond rond ajoutez 2,0 mL de solution témoin (a) et 2,0 mL de solution d'étalon interne et opérez comme indiqué pour la solution à examiner (a).

PURIFICATION

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile : *alcool isoamylique R, hexane R* (1,6:98,4 *V/V*).

Monographies F-H

Débit : 1,1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 265 nm.

Injectez 350 µL de solution témoin (b). Recueillez l'éluat 2 min avant et jusqu'à 2 min après le temps de rétention du cholécalciférol, dans un tube à bouchon rodé contenant 1 mL d'une solution de *butylhydroxytoluène R* à 1 g/L dans l'*hexane R*. Répétez l'opération avec les solutions à examiner (a) et (b). Evaporez à siccité, à une température ne dépassant pas 30 °C sous un faible courant d'*azote R*, les éluats obtenus à partir de la solution témoin (b) et des solutions à examiner (a) et (b). Dissolvez chacun des résidus dans 1,5 mL d'*acétonitrile R*.

DÉTERMINATION

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acide phosphorique R*, solution à 96 pour cent *V/V* d'*acétonitrile R* (0,2:99,8 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 265 nm.

Injection : injectez à 2 reprises des quantités ne dépassant pas 200 µL de chacune des 3 solutions obtenues sous Purification.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,4 entre les pics dus à l'ergocalciférol et au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution (b),
– les résultats obtenus avec les 2 solutions à examiner (b) ne diffèrent pas de plus de 5 pour cent l'un de l'autre.

Calculez la teneur en vitamine D_3 en Unités Internationales par gramme à l'aide de l'expression suivante et en tenant compte de la valeur déclarée du *cholécalciférol SCR* :

$$\frac{A_2}{A_6} \times \frac{A_3}{A_4 - \left[\frac{A_5}{A_1}\right] \times A_2} \times \frac{m_2}{m_1} \times \frac{V_2}{V_1} \times 40$$

m_1 = masse de l'huile de foie de morue (type B) dans la solution à examiner (b), en grammes,

m_2 = masse totale de *cholécalciférol SCR* utilisée dans la préparation de la solution témoin (a), en microgrammes (500 µg),

A_1 = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

A_2 = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),

A_3 = surface (ou hauteur) du pic dû à l'ergocalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

A_4 = surface (ou hauteur) du pic dû à l'ergocalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),

A_5 = surface (ou hauteur) d'un pic éventuel dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) de même temps de rétention que le pic coéluant avec l'ergocalciférol dans la solution à examiner (b),

A_6 = surface (ou hauteur) du pic dû au cholécalciférol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

V_1 = volume total de la solution témoin (a) (100 mL),

V_2 = volume de la solution témoin (a) utilisé pour préparer la solution témoin (b) (2,0 mL).

CONSERVATION

Dans un récipient étanche, bien rempli, à l'abri de la lumière. Lorsqu'aucun antioxydant n'est ajouté, conservez sous gaz inerte.

Après ouverture du récipient, son contenu doit être utilisé le plus rapidement possible. Les quantités non utilisées immédiatement doivent être protégées sous gaz inerte.

ÉTIQUETAGE

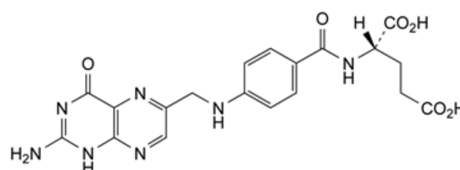
L'étiquette indique :

– le nombre d'Unités Internationales de vitamine A, par gramme,
– le nombre d'Unités Internationales de vitamine D_3, par gramme.

07/2010:0067

FOLIQUE (ACIDE)

Acidum folicum



$C_{19}H_{19}N_7O_6$ M_r 441,4

[59-30-3]

DÉFINITION

Acide (2*S*)-2-[[4-[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydroptéridin-6-yl)-méthyl]amino]benzoyl]amino]pentanedioïque.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline jaunâtre ou orangée.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques. L'acide folique se dissout dans les acides dilués et dans les solutions alcalines.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 18 à + 22 (substance anhydre).

Dissolvez 0,25 g d'acide folique dans de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg d'acide folique dans un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 9 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg d'*acide folique SCR* dans un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 9 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, propanol R, éthanol à 96 pour cent R* (20:20:60 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Monographies F-H

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa fluorescence et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'acide folique dans 5 mL d'une solution de *carbonate de sodium R* à 28,6 g/L et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,100 g d'*acide folique SCR* dans 5 mL d'une solution de *carbonate de sodium R* à 28,6 g/L et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). A 20 mg d'*impureté D d'acide folique SCR*, ajoutez 5 mL d'une solution de *carbonate de sodium R* à 28,6 g/L, complétez à 100,0 mL avec la même solution et mélangez jusqu'à dissolution complète. Mélangez 1,0 mL de cette solution et 1,0 mL de solution témoin (a), et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté A d'acide folique SCR* dans 1 mL d'une solution de *carbonate de sodium R* à 28,6 g/L et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). A 12,0 mg d'*impureté D d'acide folique SCR*, ajoutez 1 mL d'une solution de *carbonate de sodium R* à 28,6 g/L, complétez à 100,0 mL avec la même solution et mélangez jusqu'à dissolution complète. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 350 m^2/g, un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 12,5 pour cent.

Phase mobile : mélangez 12 volumes de *méthanol R* et 88 volumes d'une solution contenant 11,16 g/L de *phosphate monopotassique R* et 5,50 g/L de *phosphate dipotassique R*.

Débit : 0,6 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 5 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) (d) et (e).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'acide folique.

Rétention relative par rapport à l'acide folique (temps de rétention = environ 8,5 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté B = environ 0,6 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté E = environ 1,27 ; impureté D = environ 1,33 ; impureté F = environ 2,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'acide folique et à l'impureté D.

Limites :

– *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,6 pour cent),
– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *total des autres impuretés* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 5,0 pour cent à 8,5 pour cent, déterminé sur 0,150 g d'acide folique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide folique.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

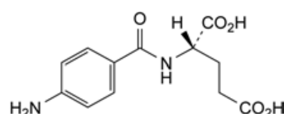
Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

CONSERVATION

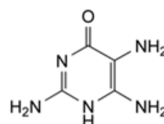
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

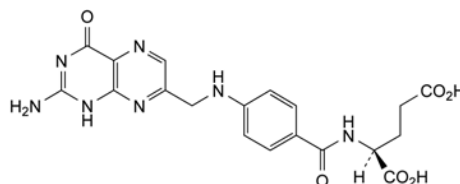
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.



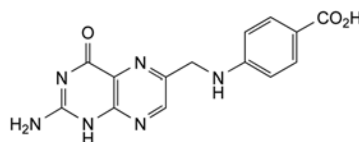
A. acide (2*S*)-2-[(4-aminobenzoyl)amino]pentanedioïque (acide *N*-(4-aminobenzoyl)-L-glutamique),



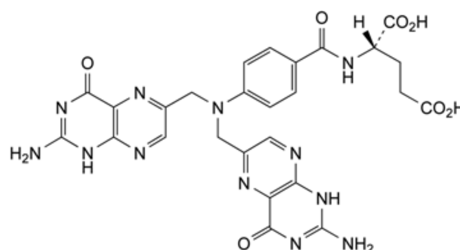
B. 2,5,6-triaminopyrimidin-4(1*H*)-one,



C. acide (2*S*)-2-[[4-[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydroptéridin-7-yl)méthyl]amino]benzoyl]amino]pentanedioïque (acide isofolique),

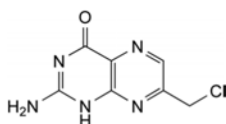


D. acide 4-[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydroptéridin-6-yl)méthyl]amino]benzoïque (acide ptéroïque),



E. acide (2*S*)-2-[[4-[bis[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydroptéridin-6-yl)méthyl]amino]benzoyl]amino]pentanedioïque (acide 6-ptérinylfolique),

Monographies F-H



F. 2-amino-7-(chlorométhyl)ptéridin-4(1*H*)-one.

01/2008:0826

FORMALDÉHYDE (SOLUTION DE) À 35 POUR CENT

Formaldehydi solutio (35 per centum)

[50-00-0]

DÉFINITION

Teneur : 34,5 pour cent *m/m* à 38,0 pour cent *m/m* de formaldéhyde (CH_2O ; M_r 30,03).

La solution de formaldéhyde à 35 pour cent contient du méthanol comme agent stabilisant.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'éthanol à 96 pour cent.

La solution de formaldéhyde à 35 pour cent peut présenter un trouble lors de la conservation.

IDENTIFICATION

A. Prélevez 1 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. A 0,05 mL de solution, ajoutez 1 mL d'une solution de *sel sodique d'acide chromotropique R* à 15 g/L, 2 mL d'*eau R* et 8 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration bleu-violet ou rouge-violet dans les 5 min.

B. A 0,1 mL de solution S, ajoutez 10 mL d'*eau R*, 2 mL d'une solution extemporanée de *chlorhydrate de phénylhydrazine R* à 10 g/L, 1 mL de *solution de ferricyanure de potassium R* et 5 mL d'*acide chlorhydrique R*. Il apparaît une coloration rouge intense.

C. Dans un tube à essai, mélangez 0,5 mL de solution de formaldéhyde à 35 pour cent avec 2 mL d'*eau R* et 2 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. Ajoutez de l'*ammoniaque diluée R2* jusqu'à réaction faiblement alcaline. Chauffez au bain-marie. Il se forme un précipité gris ou un miroir d'argent.

D. La solution de formaldéhyde à 35 pour cent satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solution S. Prélevez 10 mL de solution de formaldéhyde à 35 pour cent, filtrée si nécessaire, et complétez à 50 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Aspect de la solution. La solution S est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Méthanol. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Prélevez 10 mL d'*éthanol R1* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Prélevez 10,0 mL de solution de formaldéhyde à 35 pour cent, ajoutez 10,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Prélevez 1,0 mL de *méthanol R*, ajoutez 10,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :
- *matériau* : verre,
- *dimensions* : l = 1,5-2,0 m, Ø = 2-4 mm,
- *phase stationnaire* : *copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R* (150-180 µm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 30-40 mL/min.

Température :
- *colonne* : 120 °C,
- *chambre à injection et détecteur* : 150 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL de solution à examiner et de solution témoin.

Conformité du système : solution témoin :
- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au méthanol et à l'éthanol.

Limite :
- *méthanol* : 9,0 pour cent *V/V* à 15,0 pour cent *V/V*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de solution de formaldéhyde à 35 pour cent.

DOSAGE

Dans une fiole jaugée de 100 mL contenant 2,5 mL d'*eau R* et 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, introduisez 1,000 g de solution de formaldéhyde à 35 pour cent, agitez et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10,0 mL de solution, ajoutez 30,0 mL d'*iode 0,05 M*, mélangez, puis ajoutez 10 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Après 15 min, ajoutez 25 mL d'*acide sulfurique dilué R* et titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 2 mL de *solution d'amidon R*.

1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 1,501 mg de CH_2O.

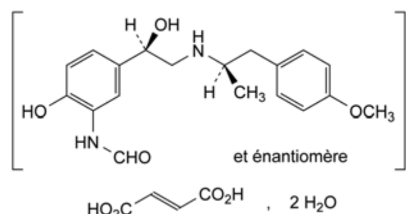
CONSERVATION

A l'abri de la lumière, à une température de 15 °C à 25 °C.

01/2008:1724
corrigé 7.0

FORMOTÉROL (FUMARATE DE) DIHYDRATÉ

Formoteroli fumaras dihydricus



$C_{42}H_{52}N_4O_{12},2H_2O$ M_r 841

DÉFINITION

(*E*)-Butènedioate de *N*-[2-hydroxy-5-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-[[(1*RS*)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthyl]phényl]formamide dihydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche ou légèrement jaune.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, peu soluble dans le 2-propanol, pratiquement insoluble dans l'acétonitrile.

Monographies F-H

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *fumarate de formotérol dihydraté SCR.*

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 6,5.

Dissolvez 20 mg de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* en chauffant à environ 40 °C, laissez refroidir et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 0,25 g de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Dissolvez 6,10 g de *phosphate monosodique monohydraté R* et 1,03 g de *phosphate disodique dihydraté R* dans de l'*eau R* puis complétez à 1000 mL avec le même solvant. Le pH est de 6,0 ± 0,1.

Mélange de solvants : *acétonitrile R,* solution A (16:84 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. *Utilisez dans les 4 h, ou dans les 24 h si la solution est conservée à 4 °C, à l'abri de la lumière.*

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *fumarate de formotérol pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E, F, G) dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R3* (5 µm) à particules sphériques présentant un diamètre de pores de 8 nm.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acétonitrile R1* ;
– *phase mobile B* : dissolvez 3,73 g de *phosphate monosodique monohydraté R* et 0,35 g d'*acide phosphorique R* dans de l'*eau R* puis complétez à 1000 mL avec le même solvant ; le pH est de 3,1 ± 0,1 ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	16	84
10 - 37	16 → 70	84 → 30

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 20 µL ; injectez le mélange de solvants jusqu'à obtention d'un profil répétable.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et le chromatogramme fourni avec le *fumarate de formotérol pour conformité du système SCR* pour identifier les pics.

Rétention relative par rapport au formotérol (temps de rétention = environ 12 min) : impureté G = environ 0,4 ; impureté A = environ 0,5 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté C = environ 1,2 ; impureté D = environ 1,3 ; impureté E = environ 1,8 ; impureté F = environ 2,0 ; impureté H = environ 2,2.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté G et à l'impureté A,
– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au formotérol.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 1,75,
– *impureté A* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés B, C, D, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impureté E* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Impureté I. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 mg de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Traitez aux ultrasons si nécessaire.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de *formotérol pour identification de l'impureté I SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Traitez aux ultrasons si nécessaire.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *polymère vinylique octadécylé pour chromatographie R*.

Phase mobile : mélangez 12 volumes d'*acétonitrile R1* et 88 volumes d'une solution de *phosphate tripotassique trihydraté R* à 5,3 g/L préalablement ajustée à pH 12,0 ± 0,1 avec une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 280 g/L ou de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 20 µL.

Ordre d'élution : formotérol, impureté I.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté I et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au formotérol.

Limite :

– *impureté I* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),

Eau (*2.5.12*) : 4,0 pour cent à 5,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de substance à examiner dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 40,24 mg de $C_{42}H_{52}N_4O_{12}$.

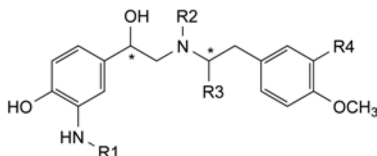
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, I.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *G, H.*



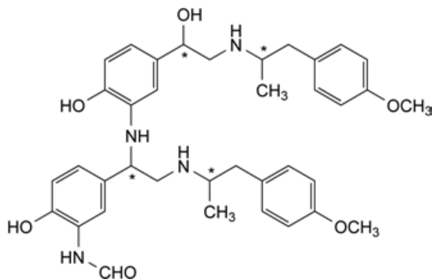
A. R1 = R2 = R4 = H, R3 = CH_3 : 1-(3-amino-4-hydroxyphényl)-2-[[2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthanol,

B. R1 = CHO, R2 = R3 = R4 = H : *N*-[2-hydroxy-5-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-[[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]amino]éthyl]phényl]formamide,

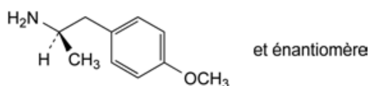
C. R1 = CO-CH_3, R2 = R4 = H, R3 = CH_3 : *N*-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide,

D. R1 = CHO, R2 = R3 = CH_3, R4 = H : *N*-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[méthyl[2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthyl]phényl]formamide,

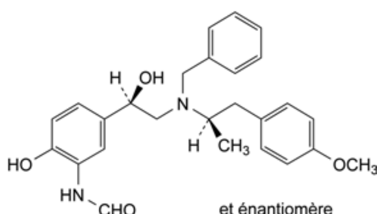
E. R1 = CHO, R2 = H, R3 = R4 = CH_3 : *N*-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[2-(4-méthoxy-3-méthylphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthyl]phényl]formamide,



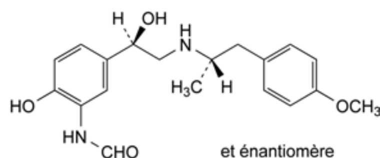
F. *N*-[2-hydroxy-5-[1-[[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[2-(4- méthoxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthyl]phényl]amino]-2-[[2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthyl]phényl]formamide,



G. (2*RS*)-1-(4-méthoxyphényl)propan-2-amine,



H. *N*-[5-[(1*RS*)-2-[benzyl[(1*RS*)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]-1-hydroxyéthyl]-2-hydroxyphényl]formamide (formotérol monobenzylé),

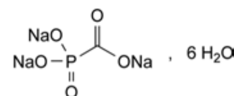


I. *N*-[2-hydroxy-5-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-[[(1*SR*)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthyl]phényl]formamide (diastéréoisomère).

07/2010:1520

FOSCARNET SODIQUE HEXAHYDRATÉ

Foscarnetum natricum hexahydricum



$CNa_3O_5P,6H_2O$ M_r 300,0

[34156-56-4]

DÉFINITION

Phosphonatoformiate de trisodium hexahydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *foscarnet sodique hexahydraté SCR.*

B. Le foscarnet sodique hexahydraté donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g de foscarnet sodique hexahydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin I (*2.2.1*) et elle est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 9,0 à 11,0 pour la solution S.

Impureté D. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g de foscarnet sodique hexahydraté dans 9,0 mL d'*acide acétique 0,1 M* à l'aide d'un agitateur magnétique. Ajoutez 1,0 mL d'*éthanol anhydre R* et mélangez.

Solution témoin. Dissolvez 25,0 mg d'*impureté D de foscarnet SCR* dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R.*

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,

– *dimensions* : l = 25 m, Ø = 0,31 mm,

– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)(divinyl)-siloxane R* (épaisseur du film 0,5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Rapport de division : 1:20.

Monographies F-H

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 8	100 → 180
Chambre à injection		200
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 3 μL.

Limite :

– *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de foscarnet sodique hexahydraté dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté B de foscarnet SCR* dans la phase mobile, ajoutez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés de foscarnet SCR* (impuretés A et C) dans 1,0 mL de phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 μm).

Phase mobile : dissolvez 3,22 g de *sulfate de sodium décahydraté R* dans de l'*eau R,* ajoutez 3 mL d'*acide acétique glacial R* et 6 mL d'une solution de *pyrophosphate sodique R* à 44,61 g/L et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* (solution A) ; dissolvez 3,22 g de *sulfate de sodium décahydraté R* dans de l'*eau R,* ajoutez 6,8 g d'*acétate de sodium R* et 6 mL d'une solution de *pyrophosphate sodique R* à 44,61 g/L et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* (solution B). Mélangez environ 700 mL de solution A et environ 300 mL de solution B pour obtenir une solution à pH 4,4. A 1000 mL de cette solution, ajoutez 0,25 g d'*hydrogénosulfate de tétrahexylammonium R* et 100 mL de *méthanol R.*

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 40 μL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du foscarnet.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés de foscarnet SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A et C ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté B.

Rétention relative par rapport au foscarnet (temps de rétention = environ 5 min) : impureté A = environ 0,7 ; impureté B = environ 1,5 ; impureté C = environ 2,0.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 7,0 entre les pics dus au foscarnet et à l'impureté B.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,04 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics ayant un temps de rétention relatif inférieur à 0,6.

Phosphate et phosphite. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 60,0 mg de foscarnet sodique hexahydraté dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 28 mg de *phosphate monosodique monohydraté R* dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 43 mg de *phosphite de sodium pentahydraté R* dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et 1,0 mL de solution témoin (b), puis complétez à 25 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (d). Prélevez 3 mL de solution témoin (a) et 3 mL de solution témoin (b), puis complétez à 25 mL avec de l'*eau R.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,05 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse d'anions R.*

Phase mobile : dissolvez 0,102 g de *phtalate acide de potassium R* dans de l'*eau R,* ajoutez 2,5 mL d'*acide nitrique 1 M* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R.*

Débit : 1,4 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 290 nm (détection indirecte).

Injection : 20 μL de solution à examiner et des solutions témoins (c) et (d).

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au phosphate (1er pic) et au phosphite,
– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal.

Limites :

– *phosphate* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent),
– *phosphite* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent).

Métaux lourds : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 1,25 g de foscarnet sodique hexahydraté dans 12,5 mL d'*acide chlorhydrique 1 M.* Chauffez au bain-marie pendant 3 min et refroidissez à température ambiante. Transférez la solution dans un vase à précipiter et ajustez à environ pH 3,5 avec de l'*ammoniaque diluée R1,* puis complétez à 25 mL avec de l'*eau R* (solution A). A 12 mL de solution A, ajoutez 2,0 mL de *solution tampon pH 3,5 R.* Versez rapidement le mélange dans un tube à essai contenant 1 goutte de *solution de sulfure de sodium R.* La solution n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions en versant un mélange de 5,0 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R,* de 5,0 mL d'*eau R,* de 2,0 mL de solution A et de 2,0 mL de *solution tampon pH 3,5 R* dans un tube à essai contenant 1 goutte de *solution de sulfure de sodium R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 35,0 pour cent à 37,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 150 °C sur 1,000 g de foscarnet sodique hexahydraté.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 83,3 UI/g, si le foscarnet sodique hexahydraté est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de foscarnet sodique hexahydraté dans 50 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide sulfurique 0,05 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Titrez jusqu'au 1er point d'inflexion.

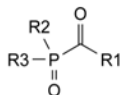
1 mL d'*acide sulfurique 0,05 M* correspond à 19,20 mg de CNa_3O_5P.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



A. R1 = OC_2H_5, R2 = R3 = ONa : (éthoxycarbonyl)phosphonate de disodium,

B. R1 = R2 = ONa, R3 = OC_2H_5 : (éthoxyoxydo-phosphanyl)formiate de disodium,

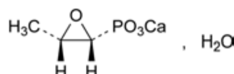
C. R1 = R2 = OC_2H_5, R3 = ONa : (éthoxycarbonyl)phosphonate d'éthyle et de sodium,

D. R1 = R2 = R3 = OC_2H_5 : (diéthoxyphosphoryl)formiate d'éthyle.

01/2011:1328

FOSFOMYCINE CALCIQUE

Fosfomycinum calcicum



$C_3H_5CaO_4P,H_2O$ M_r 194,1

[26016-98-8]

DÉFINITION

(2*R*,3*S*)-(3-Méthyloxiran-2-yl)phosphonate de calcium monohydraté.

Substance élaborée par certaines souches de *Streptomyces fradiae* ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 95,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone, dans le chlorure de méthylène et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *fosfomycine calcique SCR*.

B. Dissolvez environ 0,1 g de fosfomycine calcique dans 3 mL d'une solution d'*acide perchlorique R* à 25 pour cent *V/V*. Ajoutez 1 mL de *periodate de sodium 0,1 M* et chauffez au bain-marie pendant 30 min. Laissez refroidir et ajoutez 50 mL d'*eau R*. Neutralisez la solution avec une solution saturée de *bicarbonate de sodium R* et ajoutez 1 mL d'une solution récemment préparée d'*iodure de potassium R* à 400 g/L. Préparez une solution à blanc simultanément et de la même manière. La solution à examiner reste incolore et la solution à blanc est orangée.

C. A environ 8 mg de fosfomycine calcique, ajoutez 2 mL d'*eau R*, 1 mL d'*acide perchlorique R* et 2 mL de *periodate de sodium 0,1 M*. Chauffez au bain-marie pendant 10 min et ajoutez, sans refroidir, 1 mL de *solution de molybdate d'ammonium R5* et 1 mL de *solution d'acide aminohydroxynaphtalènesulfonique R*. Laissez reposer pendant 30 min. Il se développe une coloration bleue.

D. La fosfomycine calcique donne la réaction (a) du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 8,1 à 9,6.

Dissolvez 20 mg de fosfomycine calcique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 11,0 à – 13,0 (substance anhydre).

Dissolvez 2,5 g de fosfomycine calcique dans une solution d'*édétate de sodium R* à 125 g/L préalablement ajustée à pH 8,5 avec de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 50,0 mL avec la même solution. Mesurez à 405 nm en utilisant une lampe au mercure.

Impureté A : au maximum 1,5 pour cent.

Dans une fiole en verre bouchée, dissolvez 0,200 g de fosfomycine calcique dans 100,0 mL d'*eau R*. Ajoutez 50 mL de *solution tampon phtalate pH 6,4 (0,5 M) R* et 5,0 mL de *periodate de sodium 0,005 M*. Bouchez et agitez, puis laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 90 min. Ajoutez 10 mL d'une solution récemment préparée d'*iodure de potassium R* à 400 g/L, bouchez et agitez pendant 2 min. Titrez par l'*arsénite de sodium 0,0025 M* jusqu'à ce que la coloration jaune ait pratiquement disparu. Ajoutez 2 mL de *solution d'amidon R* et continuez lentement le titrage jusqu'à disparition complète de la coloration. Effectuez un essai à blanc dans les mêmes conditions.

Calculez la teneur pour cent en $C_3H_7CaO_5P$ à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(n_1 - n_2) \times c \times 97}{m\,(100 - H)} \times 100$$

m = masse de fosfomycine calcique, en milligrammes,

n_1 = volume d'*arsénite de sodium 0,0025 M* utilisé dans le titrage à blanc,

n_2 = volume d'*arsénite de sodium 0,0025 M* utilisé dans le titrage de la solution à examiner,

c = molarité de la solution d'arsénite de sodium,

H = teneur pour cent en eau.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,2 pour cent.

Dissolvez 0,500 g de fosfomycine calcique dans de l'*eau R*, ajoutez 2 mL d'*acide nitrique R* et complétez à 50 mL avec le même acide. A 2,5 mL de cette solution, ajoutez 12,5 mL d'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,5 g de fosfomycine calcique dans 6 mL d'*acide acétique glacial R* et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 8,5 pour cent à 11,5 pour cent, déterminé sur 0,250 g de fosfomycine calcique. Utilisez comme solvant un mélange de 1 volume de *pyridine R* et de 3 volumes d'*éthylèneglycol R*.

DOSAGE

Dans une fiole de verre bouchée, dissolvez 0,120 g de fosfomycine calcique dans 20,0 mL de *periodate de sodium 0,1 M*. Ajoutez 5 mL d'une solution d'*acide perchlorique R* à 50 pour cent *V/V* et agitez. Chauffez dans un bain-marie à 37 °C pendant 105 min. Ajoutez 50 mL d'*eau R* et ajustez immédiatement à pH 6,4 avec une solution saturée de *bicarbonate de sodium R*. Ajoutez 10 mL d'une solution récemment préparée d'*iodure de potassium R* à

Monographies F-H

400 g/L, bouchez et laissez reposer pendant 2 min. Titrez par l'*arsénite de sodium 0,1 M* jusqu'à ce que la coloration jaune ait pratiquement disparu. Ajoutez 2 mL de *solution d'amidon R* et continuez lentement le titrage jusqu'à disparition complète de la coloration. Effectuez un essai à blanc dans les mêmes conditions.

Calculez la teneur pour cent en $C_3H_5CaO_4P$ à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(n_1 - n_2) \times c \times 88 \times 100}{m\,(100 - H)} \times 100 - G$$

m = masse de fosfomycine calcique, en milligrammes,

n_1 = volume d'*arsénite de sodium 0,1 M* utilisé dans le titrage à blanc,

n_2 = volume d'*arsénite de sodium 0,1 M* utilisé dans le titrage de la solution à examiner,

c = molarité de la solution d'arsénite de sodium,

G = teneur pour cent en impureté A,

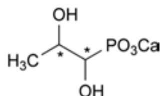
H = teneur pour cent en eau.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A*.



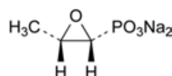
A. (1,2-dihydroxypropyl)phosphonate de calcium.

Monographies F-H

01/2008:1329
corrigé 6.0

FOSFOMYCINE SODIQUE

Fosfomycinum natricum



$C_3H_5Na_2O_4P$ — M_r 182,0

[26016-99-9]

DÉFINITION

(2*R*,3*S*)-(3-Méthyloxiran-2-yl)phosphonate de disodium.

Substance élaborée par certaines souches de *Streptomyces fradiae* ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 95,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, très hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *spectre de référence de la fosfomycine sodique de la Ph. Eur.*

B. Dissolvez environ 0,1 g de fosfomycine sodique dans 3 mL d'une solution d'*acide perchlorique R* à 25 pour cent *V/V*. Ajoutez 1 mL de *periodate de sodium 0,1 M* et chauffez au bain-marie pendant 30 min. Laissez refroidir et ajoutez 50 mL d'*eau R*. Neutralisez la solution avec une solution saturée de *bicarbonate de sodium R* et ajoutez 1 mL d'une solution récemment préparée d'*iodure de potassium R* à 400 g/L. Préparez une solution à blanc simultanément et de la même manière. La solution à examiner reste incolore et la solution à blanc est orangée.

C. A environ 8 mg de fosfomycine sodique, ajoutez 2 mL d'*eau R*, 1 mL d'*acide perchlorique R* et 2 mL de *periodate de sodium 0,1 M*. Chauffez au bain-marie pendant 10 min et ajoutez, sans refroidir, 1 mL de *solution de molybdate d'ammonium R5* et 1 mL de *solution d'acide aminohydroxynaphtalènesulfonique R*. Laissez reposer pendant 30 min. Il se développe une coloration bleue.

D. La fosfomycine sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de fosfomycine sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_9 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 9,0 à 10,5.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 13,0 à – 15,0 (substance anhydre).

Dissolvez 2,5 g de fosfomycine sodique dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Mesurez à 405 nm en utilisant une lampe au mercure.

Impureté A : au maximum 1,0 pour cent

Dans une fiole en verre bouchée, dissolvez 0,200 g de fosfomycine sodique dans 100,0 mL d'*eau R*. Ajoutez 50 mL de *solution tampon phtalate pH 6,4 (0,5 M) R* et 5,0 mL de *periodate de sodium 0,005 M*. Bouchez et agitez, puis laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 90 min. Ajoutez 10 mL d'une solution récemment préparée d'*iodure de potassium R* à 400 g/L, bouchez et agitez pendant 2 min. Titrez par l'*arsénite de sodium 0,0025 M* jusqu'à ce que la coloration jaune ait pratiquement disparu. Ajoutez 2 mL de *solution d'amidon R* et continuez lentement le titrage jusqu'à disparition complète de la coloration. Effectuez un essai à blanc dans les mêmes conditions.

Calculez la teneur pour cent en $C_3H_7Na_2O_5P$ à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(n_1 - n_2) \times c \times 100}{m\,(100 - H)} \times 100$$

m = masse de fosfomycine sodique, en milligrammes,

n_1 = volume d'*arsénite de sodium 0,0025 M* utilisé dans le titrage à blanc,

n_2 = volume d'*arsénite de sodium 0,0025 M* utilisé dans le titrage de la solution à examiner,

c = molarité de la solution d'arsénite de sodium,

H = teneur pour cent en eau.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g de fosfomycine sodique. Utilisez comme solvant un mélange de 1 volume de *pyridine R* et de 3 volumes d'*éthylèneglycol R*.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,083 UI/mg, si la fosfomycine sodique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Dans une fiole de verre bouchée, dissolvez 0,120 g de fosfomycine sodique dans 20,0 mL de *periodate de sodium 0,1 M*. Ajoutez 5 mL d'une solution d'*acide perchlorique R* à 50 pour cent *V/V* et agitez. Chauffez dans un bain-marie à 37 °C pendant 105 min. Ajoutez 50 mL d'*eau R* et ajustez immédiatement à pH 6,4 avec une solution saturée de *bicarbonate de sodium R*. Ajoutez 10 mL d'une solution récemment préparée d'*iodure de potassium R* à 400 g/L, bouchez et laissez reposer pendant 2 min. Titrez par l'*arsénite de sodium 0,1 M* jusqu'à ce que la coloration jaune ait pratiquement disparu. Ajoutez 2 mL de *solution d'amidon R* et continuez lentement le titrage jusqu'à disparition complète de la coloration. Effectuez un essai à blanc dans les mêmes conditions.

Calculez la teneur pour cent en $C_3H_5Na_2O_4P$ à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(n_1 - n_2) \times c \times 91 \times 100}{m\,(100 - H)} \times 100 - G$$

m = masse de fosfomycine sodique, en milligrammes,

n_1 = volume d'*arsénite de sodium 0,1 M* utilisé dans le titrage à blanc,

n_2 = volume d'*arsénite de sodium 0,1 M* utilisé dans le titrage de la solution à examiner,

c = molarité de la solution d'arsénite de sodium,

G = teneur pour cent en impureté A,

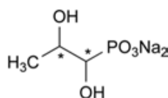
H = teneur pour cent en eau.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

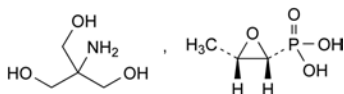


A. (1,2-dihydroxypropyl)phosphonate de disodium.

01/2008:1425

FOSFOMYCINE TROMÉTAMOL

Fosfomycinum trometamolum



$C_7H_{18}NO_7P$ M_r 259,2

[78964-85-9]

DÉFINITION

Hydrogéno-(2*R*,3*S*)-(3-méthyloxiran-2-yl)phosphonate de 2-amino-2-(hydroxymethyl)propane-1,3-diol.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *fosfomycine trométamol SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
   Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de fosfomycine trométamol dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
   Solution témoin. Dissolvez 50 mg de *fosfomycine trométamol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
   Plaque : plaque recouverte de *cellulose pour chromatographie R*.
   Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, eau R, 2-propanol R* (10:20:70 *V/V/V*).
   Dépôt : 10 µL.
   Développement : sur les 3/4 de la plaque.
   Séchage : dans un courant d'air chaud.
   Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches.
   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. A environ 15 mg de fosfomycine trométamol, ajoutez 2 mL d'*eau R*, 1 mL d'*acide perchlorique R* et 2 mL de *periodate de sodium 0,1 M*. Chauffez au bain-marie pendant 10 min et ajoutez, sans refroidir, 1 mL de *solution de molybdate d'ammonium R5* et 1 mL de *solution d'acide aminohydroxynaphtalènesulfonique R*. Laissez reposer pendant 30 min. Il se développe une coloration bleue.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,00 g de fosfomycine trométamol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 5,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 13,5 à – 12,5 (substance anhydre), déterminé avec la solution S à 365 nm en utilisant une lampe au mercure.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,600 g de fosfomycine trométamol dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,600 g de *fosfomycine trométamol SCR* dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 3,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Humectez 0,3 g de fosfomycine trométamol avec 60 µL d'*eau R* et chauffez à l'étuve à 60 °C pendant 24 h. Dissolvez le résidu dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile (solution A). Dissolvez 0,6 g de fosfomycine trométamol dans la solution A et complétez à 5,0 mL avec la même solution (dégradation *in situ* pour obtenir les impuretés A, B, C et D).

Solution à blanc. La phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice aminopropylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : solution de *phosphate monopotassique R* à 10,89 g/L dans de l'*eau pour chromatographie R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : réfractomètre différentiel à 35 °C.

Injection : 10 µL de solution à blanc, de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la fosfomycine.

Rétention relative par rapport à fosfomycine (temps de rétention = environ 9 min) : trométamol (2 pics) = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,48 ; impureté C = environ 0,54 ; impureté A = environ 0,88 ; impureté D = environ 1,27.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et à la fosfomycine,
– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté B.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à la fosfomycine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés C, D* : pour chaque impureté, au maximum 0,33 fois la surface du pic dû à la fosfomycine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,33 fois la surface du pic dû à la fosfomycine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 1,67 fois la surface du pic dû à la fosfomycine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,17 fois la surface du pic dû à la fosfomycine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez compte ni des 2 pics dus au trométamol ni des pics dus au blanc.

Phosphates : au maximum 500 ppm.

Dissolvez 0,1 g de fosfomycine trométamol dans 3 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. A 5 mL de cette solution, ajoutez 5 mL d'*eau R* et 5 mL de *réactif molybdovanadique R*. Agitez fortement. Après 5 min, la solution n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière avec 5 mL de *solution à 5 ppm de phosphate (PO_4) R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de fosfomycine trométamol dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec de la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g de fosfomycine trométamol.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : 5 µL de solution à examiner et de solution témoin (a).

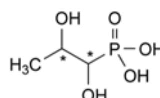
Calculez la teneur pour cent en $C_7H_{18}NO_7P$ à partir de la surface des pics dus à la fosfomycine et de la teneur déclarée de la *fosfomycine trométamol SCR*.

CONSERVATION

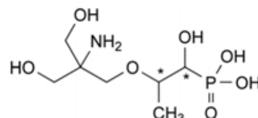
En récipient étanche.

IMPURETÉS

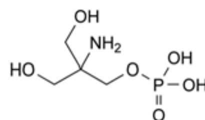
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



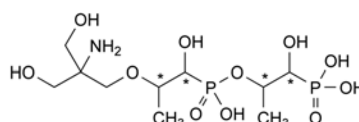
A. acide (1,2-dihydroxypropyl)phosphonique,



B. acide [2-[2-amino-3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)propoxy]-1-hydroxypropyl]phosphonique,



C. dihydrogénophosphate de 2-amino-3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)propyle (monoester phosphorique du trométamol),

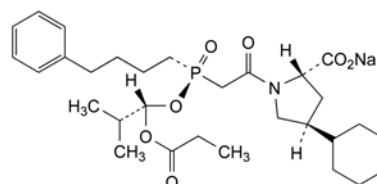


D. acide [2-[[[2-[2-amino-3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)propoxy]-1-hydroxypropyl]hydroxyphosphoryl]oxy]-1-hydroxypropyl]phosphonique (dimère de fosfomycine trométamoloxylé).

01/2011:1751

FOSINOPRIL SODIQUE

Fosinoprilum natricum



$C_{30}H_{45}NNaO_7P$ M_r 585,7

[88889-14-9]

DÉFINITION

(2*S*,4*S*)-4-Cyclohexyl-1-[[(*R*)-[(1*S*)-2-méthyl-1-(oxopropoxy)-propoxy](4-phénylbutyl)phosphoryl]acétyl]pyrrolidine-2-carboxylate de sodium.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans l'hexane.

Le fosinopril sodique présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 4,7 à – 6,7 (substance anhydre).

Dissolvez 0,500 g de fosinopril sodique dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *fosinopril sodique SCR*.

Monographies F-H

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez la substance à examiner et la substance de référence séparément dans une solution d'*eau R* à 2 pour cent *V/V* dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Le fosinopril sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées

A. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de fosinopril sodique dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Traitez aux ultrasons jusqu'à dissolution complète.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de fosinopril sodique, 2 mg d'*impureté A du fosinopril SCR*, 2 mg d'*impureté B du fosinopril SCR*, 2 mg d'*impureté I du fosinopril SCR* et 2 mg d'*impureté K du fosinopril SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 μm),
– *température* : 33 °C.

Phase mobile : *acide phosphorique R, eau R, acétonitrile R1* (0,5:3,5:1000 *V/V/V*).

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du fosinopril.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, I et K.

Rétention relative par rapport au fosinopril (temps de rétention = environ 5 min) : impureté K = environ 0,3 ; impureté I = environ 0,5 ; impuretés B, E et H = environ 0,7 ; impureté A = environ 2,0.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté B et au fosinopril dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 40 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté I par 1,3,
– *somme des impuretés B, E et H* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impureté A* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés I, K* : pour chaque impureté, au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent).

B. Impuretés C et D. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de fosinopril sodique dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Traitez aux ultrasons jusqu'à dissolution complète.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de fosinopril sodique et 5,0 mg d'*impureté C de fosinopril SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté D de fosinopril SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse d'anions fortement basique pour chromatographie R* (5 μm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile : *acide phosphorique R, eau R, acétonitrile R1* (0,2:1,5:400 *V/V/V*).

Débit : 0,9 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du fosinopril.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté C, et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté D.

Rétention relative par rapport au fosinopril (temps de rétention = environ 10 min) : impureté C = environ 1,2 ; impureté D = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus au fosinopril et à l'impureté C.

Limites :

– *impureté C* : au maximum 1,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impureté D* : au maximum 1,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent).

C. Impuretés E et F. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de fosinopril sodique dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés de fosinopril SCR* (contenant les impuretés E et F) dans 1,0 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice phénylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile : solution d'*acide phosphorique R* à 0,2 pour cent *V/V, acétonitrile R1* (44:56 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du fosinopril.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés de fosinopril SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés E et F.

Rétention relative par rapport au fosinopril (temps de rétention = environ 8 min) impureté E = environ 0,8 ; impureté F = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté F et au fosinopril.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté E par 0,7,
– *impureté F* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impureté E* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,2 pour cent *m/m*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Mélange de solvants : *éthanol à 96 pour cent R, eau R* (20:80 *V/V*).

0,50 g de fosinopril sodique satisfait à l'essai H. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,00 g de fosinopril sodique.

DOSAGE

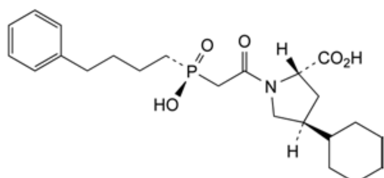
Dissolvez 0,450 g de fosinopril sodique dans 50 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 58,57 mg de $C_{30}H_{45}NNaO_7P$.

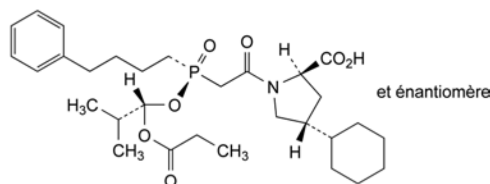
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, H, I, K.

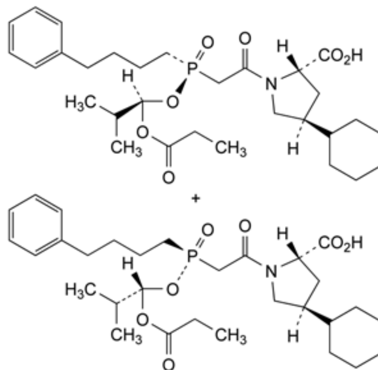
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: N.*



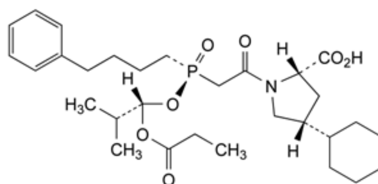
A. acide (2*S*,4*S*)-4-cyclohexyl-1-[[(*R*)-hydroxy(4-phénylbutyl)phosphoryl]acétyl]pyrrolidine-2-carboxylique,



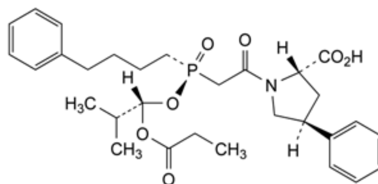
B. acide (2*RS*,4*RS*)-4-cyclohexyl-1-[[(*RS*)-[(1*SR*)-2-méthyl-1-(1-oxopropoxy)propoxy](4-phénylbutyl)phosphoryl]-acétyl]pyrrolidine-2-carboxylique,



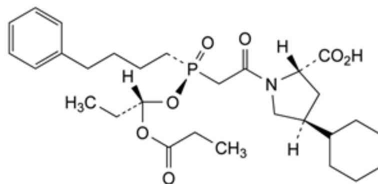
C. mélange de l'acide (2*S*,4*S*)-4-cyclohexyl-1-[[(*S*)-[(1*S*)-2-méthyl-1-(1-oxopropoxy)propoxy](4-phénylbutyl)phosphoryl]acétyl]pyrrolidine-2-carboxylique et de l'acide (2*S*,4*S*)-4-cyclohexyl-1-[[(*R*)-[(1*R*)-2-méthyl-1-(1-oxopropoxy)propoxy](4-phénylbutyl)phosphoryl]acétyl]pyrrolidine-2-carboxylique,



D. acide (2*S*,4*R*)-4-cyclohexyl-1-[[(*R*)-[(1*S*)-2-méthyl-1-(1-oxo-propoxy)propoxy](4-phénylbutyl)phosphoryl]acétyl]pyrro-lidine-2-carboxylique,

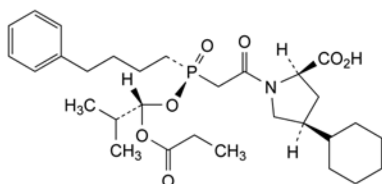


E. acide (2*S*,4*S*)-1-[[(*R*)-[(1*S*)-2-méthyl-1-(1-oxopropoxy)-propoxy](4-phénylbutyl)phosphoryl]acétyl]-4-phénylpyrrolidine-2-carboxylique (phénylfosinopril),

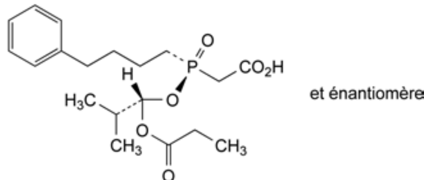


F. acide (2*S*,4*S*)-4-cyclohexyl-1-[[(*R*)-(4-phénylbutyl)[(1*S*)-1-(1-oxopropoxy)propoxy]phosphoryl]acétyl]pyrrolidine-2-carboxylique,

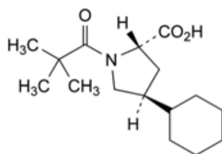
Monographies F-H



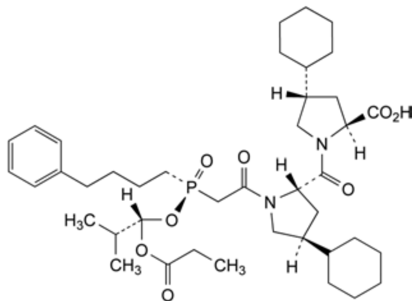
H. acide (2*R*,4*S*)-4-cyclohexyl-1-[[(*R*)-[(1*S*)-2-méthyl-1-(1-oxopropoxy)propoxy](4-phénylbutyl)phosphoryl]acétyl]pyrrolidine-2-carboxylique,



I. acide [(*RS*)-[(1*SR*)-2-méthyl-1-(1-oxopropoxy)propoxy](4-phénylbutyl)phosphoryl]acetique,



K. acide (2*S*,4*S*)-4-cyclohexyl-1-(2,2-diméthyl-1-oxopropyl)pyrrolidine-2-carboxylique,

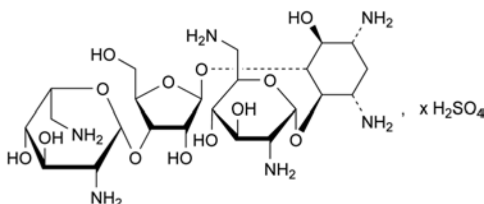


N. acide (2*S*,4*S*)-4-cyclohexyl-1-[[(2*S*,4*S*)-4-cyclohexyl-1-[[(*R*)-[(1*S*)-2-méthyl-1-(1-oxopropoxy)propoxy](4-phénylbutyl)phosphoryl]acétyl]pyrrolidin-2-yl]carbonyl]pyrrolidine-2-carboxylique.

01/2008:0180

FRAMYCÉTINE (SULFATE DE)

Framycetini sulfas



$C_{23}H_{46}N_6O_{13},xH_2SO_4$ M_r 615 (base)

DÉFINITION

Sulfate de 2-désoxy-4-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-α-D-glucopyranosyl)-5-*O*-[3-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-β-L-idopyranosyl)-β-D-ribofuranosyl]-D-streptamine (néomycine B).

Substance élaborée par certaines souches sélectionnées de *Streptomyces fradiae* ou de *Streptomyces decaris* ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : au minimum 630 UI/mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats :

– le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– le sulfate de framycétine satisfait à la limite donnée pour l'impureté C.

B. Le sulfate de framycétine donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 7,0.

Dissolvez 0,1 g de sulfate de framycétine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 52,5 à + 55,5 (substance desséchée).

Dissolvez 1,00 g de sulfate de framycétine dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de sulfate de framycétine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *sulfate de framycétine SCR* dans la phase mobile et complétez avec la phase mobile pour obtenir une solution à 0,5 mg/mL.

Solution témoin (b). Prélevez 3,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez le contenu d'un flacon de *néamine SCR* (correspondant à 0,5 mg) dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Dissolvez 10 mg de *sulfate de néomycine SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm),
– *température* : 25 °C.

Phase mobile : mélangez 20,0 mL d'*acide trifluoracétique R*, 6,0 mL de *solution d'hydroxyde de sodium exempte de carbonate R* et 500 mL d'*eau R*, laissez s'équilibrer, puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* et dégazez.

Débit : 0,7 mL/min.

Solution post-colonne : *solution d'hydroxyde de sodium exempte de carbonate R* diluée au 1/25, préalablement dégazée, qui est ajoutée sans pulsations à l'effluent de la colonne, à l'aide d'un serpentin mélangeur polymère de 375 µL.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : un détecteur ampérométrique à pulsations doté d'une cellule composée d'une électrode de travail en or, d'une électrode de référence en argent-chlorure d'argent et d'une électrode auxiliaire en acier inoxydable maintenues respectivement à des potentiels de détection de 0,00 V, d'oxydation de + 0,80 V et de réduction de – 0,60 V, avec des pulsations de durée conforme au type d'appareil utilisé.

Injection : 10 µL.

Monographies F-H

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la néomycine B.

Rétention relative par rapport à la néomycine B (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,65 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté G = environ 1,1.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté C et à la néomycine B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) ; si nécessaire, ajustez le volume de la solution d'hydroxyde de sodium exempte de carbonate dans la phase mobile,

– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) et en tenant compte de la teneur déclarée de la *néamine SCR* (1,0 pour cent),

– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,0 pour cent),

– *total des autres impuretés* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,0 pour cent),

– *limite d'exclusion* : surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent).

Sulfate : 27,0 pour cent à 31,0 pour cent (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de sulfate de framycétine dans 100 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 11 avec de l'*ammoniaque concentrée R*. Ajoutez 10,0 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* et environ 0,5 mg de *pourpre de phtaléine R*. Titrez par l'*édétate de sodium 0,1 M* en ajoutant 50 mL d'*alcool R* dès le début du virage de l'indicateur et en continuant le titrage jusqu'à disparition de la coloration bleu violacé.

1 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* correspond à 9,606 mg de SO_4.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 8,0 pour cent, déterminé à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 3 h sur 1,000 g de sulfate de framycétine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulfate de framycétine.

Stérilité (*2.6.1*). Le sulfate de framycétine destiné à être introduit dans les cavités corporelles sans autre procédé approprié de stérilisation satisfait également à l'essai de stérilité.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14, Méthode D*) : moins de 1,3 UI/mg, si le sulfate de framycétine est destiné à être introduit dans les cavités corporelles sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

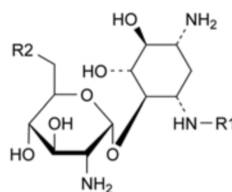
DOSAGE

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*). Utilisez le *sulfate de framycétine SCR* comme substance de référence.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est destinée à être introduite dans les cavités corporelles, elle est conservée en récipient stérile, à fermeture inviolable.

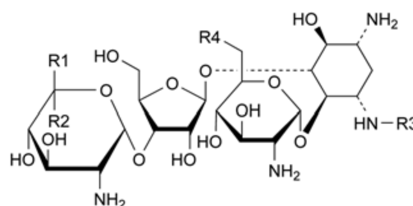
IMPURETÉS



A. R1 = H, R2 = NH_2 : 2-désoxy-4-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-α-D-glucopyranosyl)-D-streptamine (néamine ou néomycine A-LP),

B. R1 = CO-CH_3, R2 = NH_2 : 3-*N*-acétyl-2-désoxy-4-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-α-D-glucopyranosyl)-D-streptamine (3-acétylnéamine),

D. R1 = H, R2 = OH : 4-*O*-(2-amino-2-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-2-désoxy-D-streptamine (paromamine ou néomycine D),



C. R1 = CH_2-NH_2, R2 = R3 = H, R4 = NH_2 : 2-désoxy-4-*O*–(2,6-diamino-2,6-didésoxy-α-D-glucopyranosyl)-5-*O*-[3-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-α-D-glucopyranosyl)-β-D-ribofuranosyl]-D-streptamine (néomycine C),

E. R1 = R3 = H, R2 = CH_2-NH_2, R4 = OH : 4-*O*-(2-amino-2-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-2-désoxy-5-*O*-[3-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-β-L-idopyranosyl)-β-D-ribofuranosyl]-D-streptamine (paromomycine I ou néomycine E),

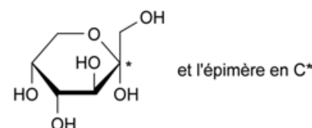
F. R1 = CH_2-NH_2, R2 = R3 = H, R4 = OH : 4-*O*-(2-amino-2-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-2-désoxy-5-*O*-[3-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-α-D-glucopyranosyl)-β-D-ribofuranosyl]-D-streptamine (paromomycine II ou néomycine F),

G. R1 = H, R2 = CH_2-NH_2, R3 = CO-CH_3, R4 = NH_2 : 3-*N*-acétyl-2-désoxy-4-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-α-D-glucopyranosyl)-5-*O*-[3-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-β-L-idopyranosyl)-β-D-ribofuranosyl]-D-streptamine (néomycine B-LP).

01/2008:0188
corrigé 6.0

FRUCTOSE

Fructosum



$C_6H_{12}O_6$ M_r 180,2
[57-48-7]

DÉFINITION

(−)-D-Arabino-hex-2-ulopyranose (lévulose).

La substance telle que définie dans cette monographie ne convient pas nécessairement à l'administration parentérale.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Le fructose présente une saveur très sucrée.

Solubilité : très soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *eau R, méthanol R* (2:3 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de fructose dans le mélange de solvants, puis complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *fructose SCR* dans le mélange de solvants, puis complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *fructose SCR*, 10 mg de *glucose SCR*, 10 mg de *lactose SCR* et 10 mg de *saccharose SCR* dans le mélange de solvants, puis complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, méthanol R, acide acétique anhydre R, chlorure d'éthylène R* (10:15:25:50 *V/V/V/V*). Mesurez les volumes avec précision car un faible excès d'eau suffit à troubler la solution.

Dépôt : 2 µL ; séchez soigneusement les points de dépôt.

Développement A : sur un parcours de 15 cm.

Séchage A : dans un courant d'air chaud.

Développement B : immédiatement, sur un parcours de 15 cm, après renouvellement de la phase mobile.

Séchage B : dans un courant d'air chaud.

Détection : pulvérisez une solution de 0,5 g de *thymol R* dans un mélange de 5 mL d'*acide sulfurique R* et de 95 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Chauffez à 130 °C pendant 10 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 4 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. Dissolvez 0,1 g de fructose dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 3 mL de *solution cupri-tartrique R*, puis chauffez. Il se forme un précipité rouge.

C. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 9 mL d'*eau R*. Prélevez 1 mL de cette solution, ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique R*, puis chauffez à 70 °C. Il se développe une coloration brune.

D. Dissolvez 5 g de fructose dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. A 0,5 mL de cette solution, ajoutez 0,2 g de *résorcinol R* et 9 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Chauffez au bain-marie pendant 2 min. Il se développe une coloration rouge.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de fructose dans de l'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. Dissolvez 5,0 g de fructose dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. La solution est limpide (*2.2.1*). Ajoutez 10 mL d'*eau R*. La solution est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 6,0 g de fructose dans 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et ajoutez 0,3 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,15 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 91,0 à – 93,5 (substance anhydre).

Dissolvez 10,0 g de fructose dans 80 mL d'*eau R* et ajoutez 0,2 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Laissez reposer pendant 30 min et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Sucres étrangers. Dissolvez 5,0 g de fructose dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. A 1 mL de cette solution, ajoutez 9 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 1 mL de la solution initiale et de 9 mL d'*eau R*.

5-Hydroxyméthylfurfural et composés apparentés. A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau R*. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution mesurée à 284 nm est au maximum de 0,32.

Baryum. A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Si la solution présente une opalescence, immédiatement et après 1 h, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 1 mL d'*eau distillée R* et de 10 mL de solution S.

Plomb (*2.4.10*) : au maximum 0,5 ppm.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de fructose.

Cendres sulfuriques : au maximum 0,1 pour cent.

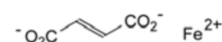
Dissolvez 5,0 g de fructose dans 10 mL d'*eau R* et ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique R*. Evaporez au bain-marie à siccité, puis calcinez jusqu'à masse constante.

Monographies F-H

01/2008:0902
corrigé 7.0

FUMARATE FERREUX

Ferrosi fumaras



$C_4H_2FeO_4$ M_r 169,9
[141-01-5]

DÉFINITION

(*E*)-Butènedioate de fer(II).

Teneur : 93,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, orange-rouge ou brun-rouge.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Chauffez au bain-marie pendant 15 min 1,0 g de fumarate ferreux avec 25 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide chlorhydrique R* et d'*eau R*. Refroidissez et filtrez. Réservez le filtrat pour l'identification C. Lavez le résidu avec 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 9 volumes d'*eau R* et rejetez les eaux de lavages. Desséchez le résidu à 100-105 °C. Dissolvez 20 mg du résidu dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg d'*acide fumarique SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R*.

Phase mobile : *acide formique anhydre R, chlorure de méthylène R, butanol R, heptane R* (12:16:32:44 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : dans une cuve non saturée, sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à 105 °C pendant 15 min.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Mélangez 0,5 g de fumarate ferreux avec 1 g de *résorcinol R*. Dans un creuset, introduisez 0,5 g du mélange et ajoutez 0,15 mL d'*acide sulfurique R* et chauffez doucement. Il se forme une masse semi-solide rouge foncé. Transférez avec précaution cette masse dans 100 mL d'*eau R*. Il se développe une coloration jaune-orange et la solution ne présente pas de fluorescence.

C. Le filtrat obtenu lors de la préparation de la solution à examiner dans l'identification A donne la réaction (a) du fer (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de fumarate ferreux dans un mélange de 10 mL d'*acide chlorhydrique exempt de plomb R* et de 80 mL d'*eau R* en chauffant légèrement si nécessaire. Laissez refroidir, filtrez si nécessaire et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,2 pour cent.

Chauffez 0,15 g de fumarate ferreux avec 8 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 20 mL d'*eau distillée R*. Refroidissez dans de l'eau glacée, filtrez et complétez à 30 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 5 ppm.

Mélangez 1,0 g de fumarate ferreux avec 15 mL d'*eau R* et 15 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez jusqu'à précipitation complète de l'acide fumarique. Refroidissez et ajoutez 30 mL d'*eau R*. Filtrez, puis lavez le précipité avec de l'*eau R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage et complétez à 125 mL avec de l'*eau R*. 25 mL de solution satisfont à l'essai.

Ions ferriques : au maximum 2,0 pour cent.

Dans une fiole à bouchon rodé, dissolvez en chauffant rapidement à ébullition 3,0 g de fumarate ferreux dans un mélange de 10 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 100 mL d'*eau R*. Portez à ébullition pendant 15 s. Refroidissez rapidement, ajoutez 3 g d'*iodure de potassium R*, fermez la fiole et laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min. Titrez l'iode libéré par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 2 mL de *solution d'amidon R*. Effectuez un essai à blanc. La différence entre les volumes utilisés dans les 2 titrages correspond à la quantité d'iode libéré par les ions ferriques.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 5,585 mg d'ions ferriques.

Cadmium : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 0,1 pour cent de cadmium (Cd) R*, diluée avec une solution d'*acide chlorhydrique exempt de plomb R* à 10 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse au cadmium.

Longueur d'onde : 228,8 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Chrome : au maximum 200 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.3, Procédé I*).

Solution à examiner. Solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 0,1 pour cent de chrome (Cr) R*, diluée avec une solution d'*acide chlorhydrique exempt de plomb R* à 10 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse au chrome.

Longueur d'onde : 357,9 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Plomb : au maximum 20 ppm.

Spectrométrie d'absoption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*, diluée avec une solution d'*acide chlorhydrique exempt de plomb R* à 10 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 283,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Mercure : au maximum 1 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de mercure (Hg) R*, diluée avec une solution d'*acide chlorhydrique exempt de plomb R* à 25 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse au mercure.

Longueur d'onde : 253,7 nm.

Introduisez suivant les instructions du fabricant 5 mL de solution S ou 5 mL des solutions de référence dans le réacteur de l'accessoire de dosage du mercure en vapeur froide, ajoutez 10 mL d'*eau R* et 1 mL de *solution de chlorure stanneux R1*.

Nickel : au maximum 200 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de nickel (Ni) R*, diluée avec une solution d'*acide chlorhydrique exempt de plomb R* à 10 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse au nickel.

Longueur d'onde : 232 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Zinc : au maximum 500 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Solution S diluée au 1/10.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de zinc (Zn) R* diluée avec une solution d'*acide chlorhydrique exempt de plomb R* à 1 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse au zinc.

Longueur d'onde : 213,9 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de fumarate ferreux.

DOSAGE

Dissolvez, en chauffant légèrement, 0,150 g de fumarate ferreux dans 7,5 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Refroidissez et ajoutez 25 mL d'*eau R*. Titrez immédiatement par le *sulfate de cérium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *ferroïne R* jusqu'à virage de l'orange au vert-bleu pâle.

1 mL de *sulfate de cérium 0,1 M* correspond à 16,99 mg de $C_4H_2FeO_4$.

CONSERVATION

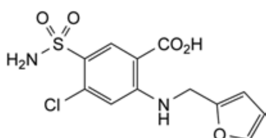
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

Monographies F-H

01/2008:0391
corrigé 6.0

FUROSÉMIDE

Furosemidum



$C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$ M_r 330,7

[54-31-9]

DÉFINITION

Acide 4-chloro-2-[(furan-2-ylméthyl)amino]-5-sulfamoylbenzoïque.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. Le furosémide se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

F : environ 210 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de furosémide dans une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L et complétez à 100 mL avec la même solution. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximums d'absorption : à 228 nm, 270 nm et 333 nm.

Rapport d'absorbance : A_{270} / A_{228} = 0,52 à 0,57.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *furosémide SCR*.

C. Dissolvez environ 25 mg de furosémide dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. A 5 mL de cette solution, ajoutez 10 mL d'*eau R*. A 0,2 mL de solution, ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et chauffez à reflux pendant 15 min. Laissez refroidir. Ajoutez 18 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et 1 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 5 g/L. Laissez reposer pendant 3 min. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide sulfamique R* à 25 g/L et mélangez. Ajoutez 1 mL d'une solution de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 5 g/L. Il se développe une coloration rouge-violet.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et protégez-les de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de furosémide dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,0 mg d'*impureté A de furosémide SCR* dans la phase mobile et complétez à 2,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 0,2 g de *phosphate monopotassique R* et 0,25 g de *cétrimide R* dans 70 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 7,0 avec de l'*ammoniaque R* et ajoutez 30 mL de *propanol R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 238 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et de solution témoin (b).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du furosémide.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4 entre les pics dus à l'impureté A (1er pic) et au furosémide (2e pic).

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,025 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

A 0,5 g de furosémide, ajoutez un mélange de 0,2 mL d'*acide nitrique R* et de 30 mL d'*eau R*. Agitez pendant 5 min. Laissez reposer pendant 15 min, puis filtrez.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 300 ppm.

A 1,0 g de furosémide, ajoutez un mélange de 0,2 mL d'*acide acétique R* et de 30 mL d'*eau distillée R*. Agitez pendant 5 min. Laissez reposer pendant 15 min, puis filtrez.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de furosémide satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de furosémide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de furosémide.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de furosémide dans 20 mL de *diméthylformamide R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de bleu de bromothymol R2*. Effectuez un titrage à blanc.

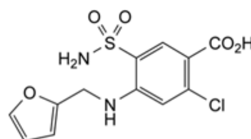
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 33,07 mg de $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

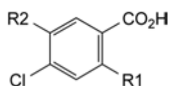
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



A. acide 2-chloro-4-[(furan-2-ylméthyl)amino]-5-sulfamoylbenzoïque,

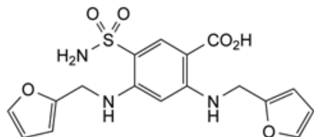
Monographies F-H



B. R1 = Cl, R2 = SO_2-NH_2 : acide 2,4-dichloro-5-sulfamoylbenzoïque,

C. R1 = NH_2, R2 = SO_2-NH_2 : acide 2-amino-4-chloro-5-sulfamoylbenzoïque,

E. R1 = Cl, R2 = H : acide 2,4-dichlorobenzoïque,

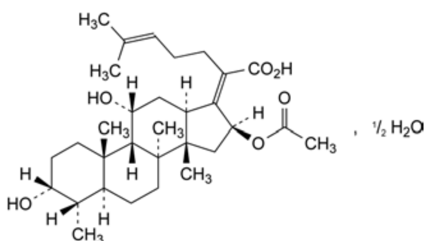


D. acide 2,4-bis[(furan-2-ylméthyl)amino]-5-sulfamoylbenzoïque.

01/2008:0798

FUSIDIQUE (ACIDE)

Acidum fusidicum



$C_{31}H_{48}O_6, {}^1/_2H_2O$ M_r 525,7

DÉFINITION

Acide *ent*-(17*Z*)-16α-(acétyloxy)-3β,11β-dihydroxy-4β,8,14-triméthyl-18-nor-5β,10α-cholesta-17(20),24-dién-21-oïque hémihydraté.

Substance antimicrobienne obtenue par culture de certaines souches de *Fusidium coccineum* ou par tout autre moyen.

Teneur : 97,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence de l'acide fusidique de la Ph. Eur.*

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg d'acide fusidique dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 24 mg de *fusidate de diéthanolamine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *méthanol R, cyclohexane R, acide acétique glacial R, chloroforme R* (2,5:10:10:80 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg d'acide fusidique dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*acide 3-cétofusidique SCR* dans 5 mL de phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution, ajoutez 0,20 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 20 µL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125-0,15 m, Ø = 4-5 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *méthanol R*, solution d'*acide phosphorique R* à 10 g/L, *eau R*, *acétonitrile R* (10:20:20:50 *V/V/V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention de l'acide fusidique.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'acide 3-cétofusidique et à l'acide fusidique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic dû à l'acide fusidique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,02 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 1,4 pour cent à 2,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g d'acide fusidique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide fusidique.

DOSAGE

Disssolvez 0,500 g d'acide fusidique dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R* jusqu'à obtention d'une couleur rose.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 51,67 mg de $C_{31}H_{48}O_6$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

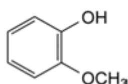
G

Gaïacol.. 2263
Galactose.. 2264
Galantamine (bromhydrate de).. 2265
Ganciclovir.. 2267
Gélatine.. 2269
Gemcitabine (chlorhydrate de) 2270
Gemfibrozil.. 2271
Gentamicine (sulfate de) 2273
Germes de blé (huile de) raffinée.. 2274
Germes de blé (huile de) vierge.. 2275
Gestodène.. 2275
Glibenclamide.. 2277
Gliclazide 2279
Glimépiride.. 2280
Glipizide.. 2282
Glucagon humain.. 2284
Gluconate ferreux.. 2285
Glucose anhydre.. 2286
Glucose liquide.. 2287
Glucose liquide (nébulisat de).. 2288
Glucose monohydraté.. 2289
Glutamique (acide) 2290
Glutathion 2291
Glycérides hémi-synthétiques solides.. 2293
Glycérol.. 2293
Glycérol à 85 pour cent.. 2295
Glycérol (dibéhénate de).. 2296
Glycérol (distéarate de).. 2297
Glycérol (monocaprylate de) 2298
Glycérol (monocaprylocaprate de).. 2299
Glycérol (monolinoléate de) 2300
Glycérol (mono-oléate de) 2301
Glycérol (monostéarate de) 40-55 2302
Glycéryle (trinitrate de), solution de.. 2303
Glycine.. 2304
Gomme arabique (nébulisat de).. 2305
Gomme xanthane.. 2306
Gommes laques 2308
Gonadoréline (acétate de).. 2309
Gonadotropine chorionique 2310
Gonadotropine sérique équine pour usage vétérinaire.. 2311
Goséréline.. 2312
Graisse de laine.. 2313
Graisse de laine hydratée.. 2317
Graisse de laine hydrogénée.. 2319
Gramicidine.. 2320
Granisétron (chlorhydrate de).. 2321
Griséofulvine.. 2323
Guaifénésine 2324
Guanéthidine (monosulfate de).. 2325
Guar (galactomannane du).. 2325

07/2009:1978

GAÏACOL

Guaiacolum



$C_7H_8O_2$ M_r 124,1
[90-05-1]

DÉFINITION

2-Méthoxyphénol.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : masse cristalline ou liquide incolore ou jaunâtre, hygroscopique.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 28 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *gaïacol SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 0,5 g de gaïacol dans du *méthanol R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.
Solution témoin. Dissolvez 0,5 g de *gaïacol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.
Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.
Phase mobile : *acide acétique anhydre R, méthanol R, toluène R* (6:14:80 *V/V/V*).
Dépôt : 5 µL.
Développement : sur les 2/3 de la plaque.
Séchage : à l'air.
Détection : pulvérisez de la *solution de chlorure ferrique R1*.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,00 g de gaïacol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé I*).

Acidité ou alcalinité. A 5,0 mL de solution S, ajoutez 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et 0,1 mL d'*indicateur mixte au rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,05 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Impureté A. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acide phosphorique R, eau R, méthanol R* (1:499:500 *V/V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,0 g de gaïacol dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Dissolvez 20,0 mg de gaïacol dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de la solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,20 g de *pyrocatéchol R* (impureté A) et 0,20 g de *phénol R* (impureté B) dans le mélange de solvants et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 20,0 mg de *gaïacol SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acide phosphorique R, méthanol R, eau R* (1:150:849 *V/V/V*),
– *phase mobile B* : *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 28	100	0
28 - 30	100 → 35	0 → 65
30 - 40	35	65

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 270 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Temps de rétention : gaïacol = environ 20 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus aux impuretés A (1er pic) et B (2e pic).

Limite :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de gaïacol dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,20 g de *phénol R* (impureté B) et 0,40 g de *benzoate de méthyle R* (impureté E) dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 20 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *vératrole R* (impureté C) dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(cyanopropyl)(7)(phényl)-(7)(méthyl)(86)siloxane R* (épaisseur du film 2 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 5 mL/min.

Rapport de division : 1:5.

Monographies F-H

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 15	90
	15 - 45	90 → 180
Chambre à injection		200
Détecteur		220

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Rétention relative par rapport au gaïacol (temps de rétention = environ 25 min) : impureté E = environ 0,88 ; impureté B = environ 0,92 ; impureté C = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés E (1er pic) et B (2e pic).

Limites :

– *impureté C* : au maximum 0,4 pour cent,
– *impureté E* : au maximum 0,2 pour cent,
– *impureté B* : au maximum 0,15 pour cent,
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent,
– *total* : au maximum 1,0 pour cent,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 2,000 g de gaïacol.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai de l'impureté A, avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_7H_8O_2$ à partir de la teneur déclarée du *gaïacol SCR*.

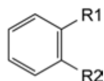
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: D, F, G, H.*

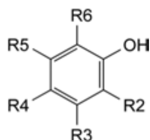


A. R1 = R2 = OH : benzène-1,2-diol (pyrocatéchol),

B. R1 = OH, R2 = H : phénol,

C. R1 = R2 = OCH_3 : 1,2-diméthoxybenzène (vératrole),

E. R1 = CO-O-CH_3, R2 = H : benzoate de méthyle,



D. R2 = R5 = OCH_3, R3 = R4 = R6 = H : 2,5-diméthoxyphénol,

F. R2 = OCH_3, R3 = R4 = R5 = H, R6 = CH_3 : 2-méthoxy-6-méthylphénol (6-méthylgaïacol),

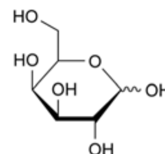
G. R2 = R3 = R5 = R6 = H, R4 = OCH_3 : 4-méthoxyphénol,

H. R2 = R4 = R5 = R6 = H, R3 = OCH_3 : 3-méthoxyphénol.

01/2009:1215

GALACTOSE

Galactosum



$C_6H_{12}O_6$ M_r 180,2

[59-23-4]

DÉFINITION

D-Galactopyranose.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou finement granulée, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble ou soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *galactose SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de galactose dans un mélange de 2 volumes d'*eau R* et de 3 volumes de *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *galactose SCR* dans un mélange de 2 volumes d'*eau R* et de 3 volumes de *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *galactose SCR*, 10 mg de *glucose SCR* et 10 mg de *lactose SCR* dans un mélange de 2 volumes d'*eau R* et de 3 volumes de *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

Plaque : plaque recouverte d'un gel de silice approprié.

Phase mobile : *eau R, propanol R* (15:85 *V/V*).

Dépôt : 2 μL ; séchez soigneusement les points de dépôt.

Développement : dans une cuve non saturée sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : pulvérisez une solution de 0,5 g de *thymol R* dans un mélange de 5 mL d'*acide sulfurique R* et de 95 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Chauffez à l'étuve à 130 °C pendant 10 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 3 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 0,1 g de galactose dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 3 mL de *solution cupri-tartrique R*, puis chauffez. Il se forme un précipité orange ou rouge.

Monographies F-H

ESSAI

Solution S. Dissolvez, en chauffant dans un bain-marie à 50 °C, 10,0 g de galactose dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_8 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 30 mL de solution S, ajoutez 0,3 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 78,0 à + 81,5 (substance anhydre).

Dissolvez 10,00 g de galactose dans 80 mL d'*eau R* et ajoutez 0,2 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Laissez reposer pendant 30 min et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Baryum. Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau distillée R*. Ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Si la solution présente une opalescence, immédiatement et après 1 h, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 5 mL de solution S et de 6 mL d'*eau distillée R*.

Plomb (*2.4.10*) : au maximum 0,5 ppm.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de galactose.

Cendres sulfuriques : au maximum 0,1 pour cent.

A 5 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique R*. Evaporez au bain-marie à siccité, puis calcinez jusqu'à masse constante. La masse du résidu est au maximum de 1 mg.

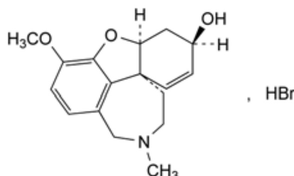
Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

07/2010:2366
corrigé 7.0

GALANTAMINE (BROMHYDRATE DE)

Galantamini hydrobromidum



$C_{17}H_{22}BrNO_3$ — M_r 368,3

[1953-04-4]

DÉFINITION

Bromhydrate de (4a*S*,6*R*,8a*S*)-3-méthoxy-11-méthyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4a*H*-[1]benzofuro[3a,3,2-*ef*][2]benzazépin-6-ol.

Le bromhydrate de galantamine est isolé à partir de sources naturelles ou produit par un procédé synthétique.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe ou cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol anhydre. Le bromhydrate de galantamine se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *bromhydrate de galantamine SCR*.

B. Pouvoir rotatoire spécifique ou pureté énantiomérique (voir Essai).

C. Le bromhydrate de galantamine donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,60 g de bromhydrate de galantamine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 30,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) pour la galantamine isolée à partir de sources naturelles : – 90 à – 100 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Pureté énantiomérique pour la galantamine produite par un procédé synthétique. Electrophorèse capillaire (*2.2.47*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution tampon d'électrolytes : solution de *phosphate disodique dihydraté R* à 8,9 g/L.

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de bromhydrate de galantamine dans 50,0 mL d'*eau R* et filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,22 µm).

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *mélange racémique de galantamine SCR* dans 10,0 mL d'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,22 µm).

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,22 µm).

Solution à blanc. Filtrez de l'*eau R* sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,22 µm).

Capillaire :

– *matériau* : silice fondue non recouverte,
– *dimensions* : longueur utile = environ 0,50 m, Ø = 75 µm.

Température : 20 °C.

Tampon ECZ. Dissolvez 0,196 g d'*α-cyclodextrine R* dans 10,0 mL de solution tampon d'électrolytes, puis filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,22 µm).

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Préconditionnement du capillaire : sous une pression de 137,9 kPa, rincez le capillaire pendant 5 min avec de l'*eau R*, puis pendant 5 min avec le tampon ECZ.

Injection : sous pression (3,45 kPa) pendant 4 s.

Migration : appliquez une tension de 15kV.

Enregistrement : 35 min.

Temps de migration relatif par rapport à la galantamine (temps de rétention = environ 18 min) : impureté F = environ 1,05.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à la galantamine et à l'impureté F.

Limite :

– *impureté F* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

A. Galantamine isolée à partir de sources naturelles

   Mélange de solvants : phase mobile B, phase mobile A (10:90 *V/V*).

   Solution à examiner. Dissolvez 12 mg de bromhydrate de galantamine dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

   Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Monographies F-H

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *galantamine naturelle pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A et E) dans le mélange de solvants et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 3,15 g de *formiate d'ammonium R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 3,8 avec de l'*acide formique anhydre R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	95	5
5 - 20	95 → 80	5 → 20
20 - 23	80 → 50	20 → 50
23 - 31	50 → 20	50 → 80
31 - 35	20	80

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 287 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *galantamine naturelle pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A et E.

Rétention relative par rapport à la galantamine (temps de rétention = environ 12 min) : impureté E = environ 0,8 ; impureté A = environ 1,5.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté E et à la galantamine.

Limites :

– *impureté E* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent),
– *impureté A* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,8 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

B. Galantamine produite par un procédé synthétique

Mélange de solvants. Prélevez 50 mL de *méthanol R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de bromhydrate de galantamine dans 50,0 mL du mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 2,5 mg de *galantamine synthétique pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés C et D) dans le mélange de solvants et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3,5 µm),
– *température* : 55 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 0,79 g de *phosphate disodique dihydraté R* et 2,46 g de *phosphate monosodique R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ; à 950 mL de cette solution, ajoutez 50 mL de *méthanol R* ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 6	100	0
6 - 20	100 → 95	0 → 5
20 - 35	95 → 85	5 → 15
35 - 50	85 → 80	15 → 20

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *galantamine synthétique pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés C et D.

Rétention relative par rapport à la galantamine (temps de rétention = environ 16 min) : impureté C = environ 0,8 ; impureté D = environ 2,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,5 entre les pics dus à l'impureté C et à la galantamine.

Limites :

– *impuretés C, D* : pour chaque impureté, au maximum 0,8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Palladium : au maximum 10 ppm pour la galantamine produite par un procédé synthétique.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Transférez 1,000 g de bromhydrate de galantamine dans un système de minéralisation approprié et procédez à la minéralisation en utilisant de l'*acide nitrique R*. Après minéralisation, évaporez à siccité. Ajoutez 0,125 mL d'*acide nitrique R*, 0,375 mL d'*acide chlorhydrique R* et 2 mL d'*eau R*. Chauffez doucement jusqu'à dissolution des résidus. Laissez refroidir. Transférez quantitativement, en rinçant avec quelques millilitres d'*eau R*, et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Préparez des solutions contenant respectivement 0,2 µg, 1,0 µg et 2,0 µg de palladium par millilitre, en diluant de la *solution à 20 ppm de palladium (Pd) R* avec un mélange de 0,25 volume d'*acide nitrique R*, 0,75 volume d'*acide chlorhydrique R* et 25,0 volumes d'*eau R*. Utilisez des solutions récemment préparées.

Source : lampe à cathode creuse au palladium.

Longueur d'onde : 247,6 nm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

0,250 g de bromhydrate de galantamine satisfait à l'essai G. Préparez la solution témoin avec 0,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de bromhydrate de galantamine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 2,0 g de bromhydrate de galantamine.

DOSAGE

Dissolvez 0,275 g de bromhydrate de galantamine dans 40 mL d'*eau R*. Ajoutez 40 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie. Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 36,83 mg de $C_{17}H_{22}BrNO_3$.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique l'origine de la substance :

– isolée à partir de sources naturelles,

– produite par un procédé synthétique.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées :

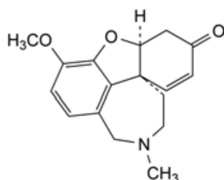
– galantamine isolée à partir de sources naturelles : *A, E,*

– galantamine produite par un procédé synthétique : *C, D, F.*

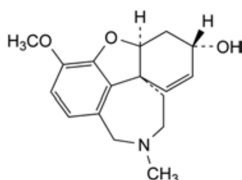
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) :

– galantamine isolée à partir de sources naturelles : *B,*

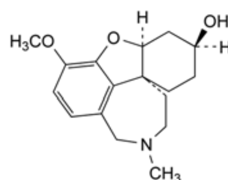
– galantamine produite par un procédé synthétique : *A, B, E.*



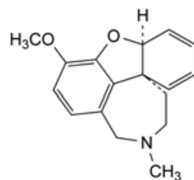
A. (4a*S*,8a*S*)-3-méthoxy-11-méthyl-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-6*H*-[1]benzofuro[3a,3,2-*ef*][2]benzazépin-6-one (narwedine),



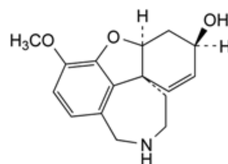
B. (4a*S*,6*S*,8a*S*)-3-méthoxy-11-méthyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4a*H*-[1]benzofuro[3a,3,2-*ef*][2]benzazépin-6-ol (*épi*-galantamine),



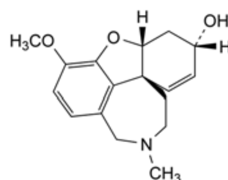
C. (4a*S*,6*S*,8a*R*)-3-méthoxy-11-méthyl-5,6,7,8,9,10,11,12-octahydro-4a*H*-[1]benzofuro[3a,3,2-*ef*][2]benzazépin-6-ol (dihydrogalantamine),



D. (4a*S*,8a*S*)-3-méthoxy-11-méthyl-9,10,11,12-tétrahydro-4a*H*-[1]benzofuro[3a,3,2-*ef*][2]benzazépine (anhydrogalantamine),



E. (4aS,6*R*,8aS)-3-méthoxy-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4a*H*-[1]benzofuro[3a,3,2-*ef*][2]benzazépin-6-ol (*N*-déméthylgalantamine).

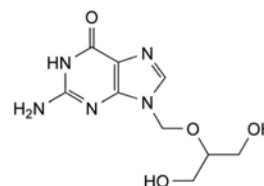


F. (4a*R*,6*S*,8a*R*)-3-méthoxy-11-méthyl-5,6,9,10,11,12-hexahydro-4a*H*-[1]benzofuro[3a,3,2-*ef*][2]benzazépin-6-ol (*ent*-galantamine).

01/2011:1752

GANCICLOVIR

Ganciclovirum



$C_9H_{13}N_5O_4$ M_r 255,2

[82410-32-0]

DÉFINITION

2-Amino-9-[[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxy]méthyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. Le ganciclovir se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

Le ganciclovir présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

Monographies F-H

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *ganciclovir SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément 0,10 g de substance à examiner et de substance de référence dans environ 3,6 mL d'*eau R* à 80 °C. Laissez refroidir dans un bain d'eau glacée. Filtrez le précipité. Desséchez à l'étuve à 105 °C pendant 3 h et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,25 g de ganciclovir dans une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L et complétez à 25 mL avec la même solution.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 30 mg de ganciclovir dans la phase mobile à l'aide d'ultrasons et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 3 mg de *ganciclovir SCR* dans la phase mobile à l'aide d'ultrasons et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés de ganciclovir SCR* (impuretés A, B, C, D, E et F) dans 1,0 mL de solution témoin (b).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice échangeur de cations forts pour chromatographie R* (10 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez des volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'une solution d'*acide trifluoracétique R* à 0,05 pour cent *V/V*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du ganciclovir.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés de ganciclovir SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E et F.

Rétention relative par rapport au ganciclovir (temps de rétention = environ 14 min) : impureté A = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,67 ; impureté C = environ 0,71 ; impureté D = environ 0,8 ; impureté E = environ 0,9 ; impureté F = environ 2,0.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au ganciclovir.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 1,3 ; impureté F = 0,7 ;
– *impureté F* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent) ;
– *impureté B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés A, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ;
– *total* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,03 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

0,5 g de ganciclovir satisfait à l'essai F modifié comme suit : préparez la solution à examiner en utilisant 10 mL d'*acide nitrique R* à la place du mélange d'*acide sulfurique R* et d'*acide nitrique R* ; n'évaluez le résultat que par comparaison des taches obtenues avec les différentes solutions sur des membranes filtrantes (diamètre nominal des pores 0,45 µm). Préparez la solution témoin avec 0,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de ganciclovir.

Utilisez du *méthanol R* comme solvant. Le ganciclovir a une solubilité limitée dans le méthanol. L'échantillon apparaîtra comme une suspension visqueuse. Remplacez le solvant après chaque titration.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de ganciclovir.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,84 UI/mg, si le ganciclovir est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de ganciclovir dans 10 mL d'*acide formique anhydre R* et complétez à 60 mL avec de l'*acide acétique glacial R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 25,52 mg de $C_9H_{13}N_5O_4$.

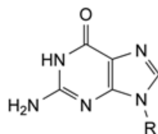
CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

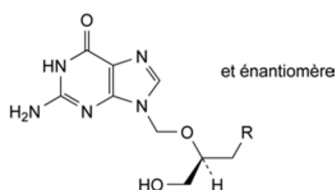
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *H, I, J.*



A. R = CH_2-O-CH_2-CCl=CH_2 : 2-amino-9-[[(2-chloroprop-2-èn-1-yl)oxy]méthyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one,

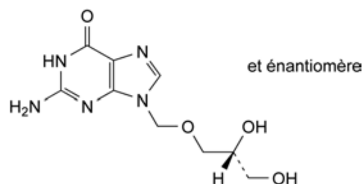
D. R = CH_2-O-CH_2-O-CH(CH_2OH)$_2$: 2-amino-9-[[[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxy]méthoxy]méthyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one,

F. R = H : 2-amino-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one (guanine),

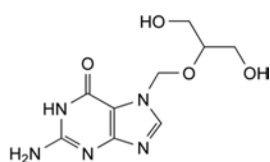


B. R = O-CO-CH_2-CH_3 : propanoate de (2*RS*)-2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)méthoxy]-3-hydroxypropyle,

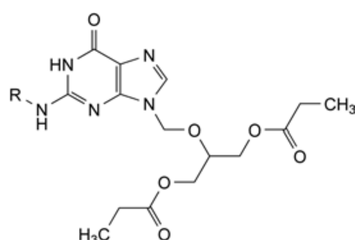
C. R = Cl : 2-amino-9-[[(1*RS*)-2-chloro-1-(hydroxyméthyl)-éthoxy]méthyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one,



E. 2-amino-9-[[(2*RS*)-2,3-dihydroxypropoxy]méthyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one,



H. 2-amino-7-[[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxy]méthyl]-1,7-dihydro-6*H*-purin-6-one,



I. R = H : dipropanoate de 2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)méthoxy]propane-1,3-diyle,

J. R = CO-CH_2-CH_3 : dipropanoate de 2-[[2-(propanoylamino)-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl]méthoxy]propane-1,3-diyle.

01/2009:0330
corrigé 7.0

GÉLATINE

Gelatina

DÉFINITION

Protéine purifiée obtenue par hydrolyse acide partielle (type A), par hydrolyse alcaline partielle (type B) ou par hydrolyse enzymatique de collagène animal (y compris de poisson et de volaille). La gélatine peut être constituée par un mélange des différents types.

L'hydrolyse conduit à l'obtention de produits gélifiants ou non gélifiants. Ces 2 qualités de produit sont couvertes par la présente monographie.

La gélatine décrite dans la présente monographie ne convient ni à l'administration parentérale ni à d'autres fins particulières.

CARACTÈRES

Aspect : solide faiblement jaunâtre ou brun-jaune clair, se présentant généralement sous forme de feuilles translucides, de paillettes, de granulés ou de poudre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans les solvants organiques usuels ; les produits gélifiants gonflent dans l'eau froide et donnent par chauffage une solution colloïdale qui, après refroidissement, forme une gelée plus ou moins ferme.

Le point isoélectrique est un paramètre de qualité important dans les différentes utilisations de la gélatine. Le point isoélectrique de la gélatine de type A se situe typiquement entre pH 6,0 et pH 9,5 et celui de la gélatine de type B entre pH 4,7 et pH 5,6. Ces gammes couvrent différentes gélatines et une tolérance plus étroite est généralement indiquée pour une utilisation particulière.

Les différents types de gélatine donnent des solutions aqueuses de limpidité et de couleur variables. Pour chaque utilisation, une spécification appropriée de limpidité et de couleur de la solution est généralement indiquée.

IDENTIFICATION

A. A 2 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,05 mL de *solution de sulfate de cuivre R*. Mélangez et ajoutez 0,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il apparaît une coloration violette.

B. Dans un tube à essai, introduisez 0,5 g de gélatine, puis 10 mL d'*eau R*. Laissez reposer pendant 10 min. Chauffez à 60 °C pendant 15 min puis maintenez le tube à 0 °C pendant 6 h, en position verticale. Retournez le tube à 180° : le contenu du tube s'écoule immédiatement dans le cas des produits non gélifiants ; il ne s'écoule pas immédiatement dans le cas des produits gélifiants.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,00 g de gélatine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* chauffée à environ 55 °C et complétez à 100 mL avec le même solvant. Maintenez la solution à cette température pour effectuer les essais.

pH (*2.2.3*) : 3,8 à 7,6 pour la solution S.

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 1 mS·cm^{-1}, déterminé à 30 ± 1,0 °C sur une solution de gélatine à 1,0 pour cent.

Dioxyde de soufre (*2.5.29*) : au maximum 50 ppm.

Peroxydes : au maximum 10 ppm, déterminé à l'aide de *bandelettes réactives pour peroxydes R*.

La peroxydase transfère l'oxygène des peroxydes vers un indicateur redox organique, donnant un produit d'oxydation bleu. L'intensité de coloration obtenue est proportionnelle à la quantité de peroxydes présents et peut être comparée à une échelle colorée fournie avec les bandelettes d'analyse pour déterminer la teneur en peroxydes.

Essai de conformité. Plongez une bandelette dans de la *solution à 10 ppm de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) R* pendant 1 s, de façon à bien humecter la zone réactive. Retirez la bandelette, secouez pour éliminer l'excès de liquide et, après 15 s, comparez la coloration de la zone réactive avec l'échelle colorée fournie avec les bandelettes utilisées. L'essai n'est valable que si la coloration est semblable à celle qui correspond à la concentration de 10 ppm sur l'échelle.

Essai. Dans un vase à précipiter, pesez 20,0 ± 0,1 g de gélatine, puis ajoutez 80,0 ± 0,2 mL d'*eau R*. Remuez pour humidifier la totalité de la gélatine et laissez reposer à température ambiante pendant 1-3 h. Couvrez le vase à précipiter avec un verre de montre et placez-le dans un bain-marie à 65 ± 2 °C pendant 20 ± 5 min pour dissoudre la prise d'essai. Homogénéisez la solution avec une baguette de verre. Plongez une bandelette réactive dans la solution à examiner pendant 1 s, de façon à bien humecter la zone réactive. Retirez la bandelette, secouez-la pour éliminer l'excès de liquide et, après 15 s, comparez la coloration de la zone réactive avec l'échelle colorée fournie avec les bandelettes utilisées. Multipliez la concentration lue sur l'échelle par un facteur de 5 pour obtenir la teneur en peroxydes en parties par million de la substance à examiner.

Pouvoir gélifiant (valeur Bloom) : 80 à 120 pour cent de la valeur nominale indiquée sur l'étiquette.

Le pouvoir gélifiant est exprimé par la masse, en grammes, nécessaire pour engendrer la force qui, exercée sur un piston d'un diamètre de 12,7 mm, entraîne sa pénétration jusqu'à 4 mm de profondeur dans un gel de concentration 6,67 pour cent *m/m* maturé à 10 °C.

Appareillage. Analyseur de texture ou gélomètre comportant :

– un piston cylindrique d'un diamètre de 12,7 ± 0,1 mm, présentant une surface de pression plane à arête vive,
– un flacon d'un diamètre intérieur de 59 ± 1 mm et d'une hauteur de 85 mm.

Procédez au réglage de l'appareil comme indiqué dans le manuel du fabricant. Réglez la course du piston à 4 mm et la vitesse de pénétration à 0,5 mm/s.

Mode opératoire. Effectuez l'essai en double. Introduisez dans chacun des 2 flacons 7,5 g de gélatine, ajoutez 105 mL d'*eau R*, placez un verre de montre sur l'ouverture et laissez reposer pendant 1-4 h. Chauffez dans un bain-marie à 65 ± 2 °C pendant 15 min, tout en remuant doucement à l'aide d'une baguette de verre. Veillez à bien homogénéiser la solution et à y incorporer l'eau qui se condense sur la paroi du flacon. Laissez refroidir à température ambiante pendant 15 min. Placez les flacons dans un bain thermostaté à 10,0 ± 0,1 °C, muni d'un dispositif permettant d'assurer la parfaite horizontalité du plateau sur lequel reposent les flacons. Fermez ceux-ci avec un bouchon de caoutchouc et laissez reposer pendant 17 ± 1 h. Sortez les flacons du bain et essuyez rapidement l'eau sur les parois extérieures. Centrez successivement chacun des 2 flacons sur le plateau de l'appareil de telle sorte que le point de contact du piston avec l'échantillon soit aussi proche de son centre que possible et commencez la mesure. Exprimez le résultat comme la moyenne des 2 mesures.

Fer : au maximum 30 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. A 5,00 g de gélatine dans une fiole conique, ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique R*. Fermez la fiole et placez-la au bain-marie à 75-80 °C pendant 2 h. Laissez refroidir et ajustez le contenu du flacon à 100,0 g avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 8 ppm de fer (Fe) R*, diluée si nécessaire avec de l'*eau R*.

Longueur d'onde : 248,3 nm.

Chrome : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Solution à examiner décrite dans l'essai du fer.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de chrome (Cr) R*, diluée si nécessaire avec de l'*eau R*.

Longueur d'onde : 357,9 nm.

Zinc : au maximum 30 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Solution à examiner décrite dans l'essai du fer.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de zinc (Zn) R*, diluée si nécessaire avec de l'*eau R*.

Longueur d'onde : 213,9 nm.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 15,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de gélatine.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

CONSERVATION

A l'abri de la chaleur et de l'humidité.

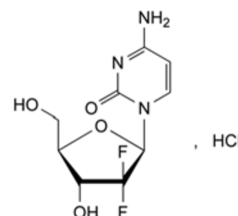
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le pouvoir gélifiant (valeur Bloom) de la gélatine ou son caractère non gélifiant.

01/2008:2306

GEMCITABINE (CHLORHYDRATE DE)

Gemcitabini hydrochloridum



$C_9H_{12}ClF_2N_3O_4$ M_r 299,7

[122111-03-9]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 4-amino-1-(2-désoxy-2,2-difluoro-β-D-*érythro*-pentofuranosyl)pyrimidin-2(1*H*)-one.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de gemcitabine SCR*.

B. Le chlorhydrate de gemcitabine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,00 g de chlorhydrate de gemcitabine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 2,0 à 3,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 43,0 à + 50,0, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de gemcitabine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de gemcitabine dans de l'*eau R* et complétez à 200,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de chlorhydrate de gemcitabine et 10,0 mg d'*impureté A de gemcitabine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg de *chlorhydrate de gemcitabine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 200,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dans un petit flacon, introduisez 10 mg de chlorhydrate de gemcitabine. Ajoutez 4 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 168 g/L dans le *méthanol R*. Traitez aux ultrasons pendant 5 min et fermez avec un

capuchon. Le mélange peut être trouble. Chauffez à 55 °C pendant au minimum 6 h pour générer l'impureté B. Laissez refroidir, puis transférez le contenu total du flacon dans une fiole jaugée de 100 mL, en lavant plusieurs fois avec une solution d'*acide phosphorique R* à 1 pour cent *V/V*. Complétez à 100 mL avec une solution d'*acide phosphorique R* à 1 pour cent *V/V* et mélangez.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

- *phase mobile A* : solution de *phosphate monosodique monohydraté R* à 13,8 g/L ajustée à pH 2,5 ± 0,1 avec de l'*acide phosphorique R,*
- *phase mobile B* : *méthanol R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 8	97	3
8 - 13	97 → 50	3 → 50
13 - 20	50	50

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 275 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (c).

Rétention relative par rapport à la gemcitabine (temps de rétention = environ 8 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- *résolution* : au minimum 8,0 entre les pics dus à l'impureté B et à la gemcitabine.

Limites :

- *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à la gemcitabine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 2 fois la surface du pic dû à la gemcitabine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à la gemcitabine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de gemcitabine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 5 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*, 5 mL d'*eau R* et 2 mL de la solution aqueuse à examiner. Si nécessaire, filtrez les solutions et comparez les taches sur les membranes.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé dans un creuset de platine sur 1,0 g de chlorhydrate de gemcitabine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,05 UI/mg, si le chlorhydrate de gemcitabine est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : phase mobile A.

Injection : solution à examiner (b) et solutions témoins (b) et (c).

Rétention relative par rapport à la gemcitabine (temps de rétention = environ 10 min) : impureté B = environ 0,5.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- *résolution* : au minimum 8,0 entre les pics dus à l'impureté B et à la gemcitabine.

Calculez la teneur pour cent en $C_9H_{12}ClF_2N_3O_4$ à partir de la teneur déclarée du *chlorhydrate de gemcitabine SCR*.

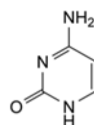
CONSERVATION

Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

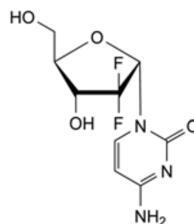
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B.*



A. 4-aminopyrimidin-2(1*H*)-one (cytosine),

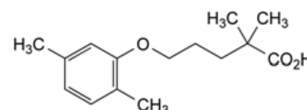


B. 4-amino-1-(2-désoxy-2,2-difluoro-α-D-*érythro*-pentofuranosyl)pyrimidin-2(1*H*)-one (anomère α de gemcitabine).

04/2010:1694
corrigé 7.0

GEMFIBROZIL

Gemfibrozilum



$C_{15}H_{22}O_3$ M_r 250,3
[25812-30-0]

DÉFINITION

Acide 5-(2,5-diméthylphénoxy)-2,2-diméthylpentanoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, de consistance cireuse.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 58 °C à 61 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *gemfibrozil SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de gemfibrozil dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *gemfibrozil pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés C, D et E) dans 2 mL d'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *2,5-diméthylphénol R* (impureté A) dans la phase mobile A et complétez à 10 mL avec la phase mobile A.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,250 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :
- *phase mobile A* : dissolvez 0,49 g d'*acétate de potassium R* dans 400 mL d'*eau R*, ajustez à pH 4,0 avec de l'*acide phosphorique R* et ajoutez 600 mL d'*acétonitrile R* ;
- *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	100	0
5 - 20	100 → 0	0 → 100
20 - 25	0	100

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 276 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *gemfibrozil pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés C, D et E. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport au gemfibrozil (temps de rétention = environ 7 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté C = environ 1,3 ; impureté D = environ 1,5 ; impureté E = environ 1,7 ; impureté I = environ 2,0 ; impureté H = environ 2,9.

Conformité du système : solution témoin (a) :
- *résolution* : au minimum 6,0 entre les pics dus au gemfibrozil et à l'impureté C et au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté D et à l'impureté E.

Limites :
- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,5 ; impureté D = 1,8 ; impureté E = 0,2 ; impureté H = 0,6 ;
- *impuretés E, I* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
- *impuretés A, D, H* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
- *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de gemfibrozil satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,25 pour cent, déterminé sur 2,000 g de gemfibrozil.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 2,0 g de gemfibrozil. Laisser reposer 1 h après la première humidification avant de chauffer.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de gemfibrozil dans 25 mL de *méthanol R*. Ajoutez 25 mL d'*eau R* et 1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 25,03 mg de $C_{15}H_{22}O_3$.

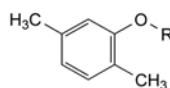
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, D, E, H, I.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, F, G.*

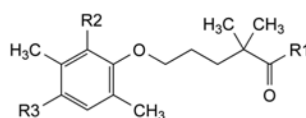


A. R = H : 2,5-diméthylphénol (*p*-xylénol),

C. R = $[CH_2]_3$-O-$[CH_2]_2$-O-C_2H_5 : 2-[3-(2-éthoxyéthoxy)-propoxy]-1,4-diméthylbenzène,

F. R = $[CH_2]_4$-C_6H_5 : 1,4-diméthyl-2-(4-phénylbutoxy)benzène,

G. R = CH_2-CH=CH_2 : 1,4-diméthyl-2-(prop-2-ényloxy)benzène,

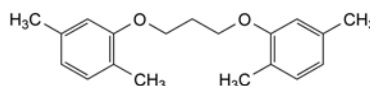


B. R1 = NH_2, R2 = R3 = H : 5-(2,5-diméthylphénoxy)-2,2-diméthylpentanamide,

D. R1 = OH, R2 = CH=CH-CH_3, R3 = H : acide 5-[3,6-diméthyl-2-(prop-1-ényl)phénoxy]-2,2-diméthylpentanoïque,

E. R1 = OH, R2 = H, R3 = CH=CH-CH_3 : acide 5-[2,5-diméthyl-4-(prop-1-ényl)phénoxy]-2,2-diméthylpentanoïque,

I. R1 = OCH_3, R2 = R3 = H : 5-(2,5-diméthylphénoxy)-2,2-diméthylpentanoate de méthyle,



H. 1,3-bis(2,5-diméthylphénoxy)propane.

01/2008:0331
corrigé 6.0

GENTAMICINE (SULFATE DE)

Gentamicini sulfas

, x H_2SO_4

Gentamicine	Formule brute	R1	R2	R3
C1	$C_{21}H_{43}N_5O_7$	CH_3	CH_3	H
C1a	$C_{19}H_{39}N_5O_7$	H	H	H
C2	$C_{20}H_{41}N_5O_7$	H	CH_3	H
C2a	$C_{20}H_{41}N_5O_7$	H	H	CH_3
C2b	$C_{20}H_{41}N_5O_7$	CH_3	H	H

DÉFINITION

Mélange de sulfates des substances antimicrobiennes produites par *Micromonospora purpurea*, les composants principaux étant les gentamicines C1, C1a, C2, C2a et C2b.

Teneur : au minimum 590 UI/mg (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : C, D.

Seconde identification : A, B, D.

A. Dissolvez environ 10 mg de sulfate de gentamicine dans 1 mL d'*eau R* et ajoutez 5 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 400 g/L. Chauffez au bain-marie pendant 100 min, refroidissez et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Examinée de 240 nm à 330 nm (*2.2.25*), la solution ne présente aucun maximum d'absorption.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de sulfate de gentamicine dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'un flacon de *sulfate de gentamicine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : la couche inférieure d'un mélange à volumes égaux d'*ammoniaque concentrée R*, de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R.*

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R1.* Chauffez à 110 °C pendant 5 min.

Résultats : les 3 taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position, leur coloration et leurs dimensions aux 3 taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de la composition.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente 5 pics principaux ayant des temps de rétention respectivement identiques aux 5 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Le sulfate de gentamicine donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,8 g de sulfate de gentamicine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 6 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 5,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 107 à + 121 (substance anhydre).

Dissolvez 2,5 g de sulfate de gentamicine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Composition. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation en prenant en compte uniquement les pics dûs aux gentamicines C1, C1a, C2, C2a et C2b ; utilisez le chromatogramme fourni avec le *sulfate de gentamicine SCR* pour identifier les pics correspondants.

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de sulfate de gentamicine dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *sulfate de gentamicine SCR* dans la phase mobile et complétez avec la phase mobile pour obtenir une solution à 0,5 mg/mL.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de la solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère de styrène-divinylbenzène R* (8 µm) présentant un diamètre de pores de 100 nm,
– *température* : 55 °C.

Phase mobile : mélange préparé avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* contenant 60 g/L de *sulfate de sodium anhydre R*, 1,75 g/L d'*octanesulfonate de sodium R*, 8 mL/L de *tétrahydrofurane R*, 50 mL/L de *solution de phosphate monopotassique 0,2 M R* préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et dégazée.

Débit : 1,0 mL/min.

Solution post-colonne : *solution d'hydroxyde de sodium exempte de carbonate R* diluée au 1/25, préalablement dégazée, ajoutée sans pulsations à l'effluent de la colonne à l'aide d'un serpentin mélangeur polymérique de 375 µL.

Débit : 0,3 mL/min.

Détection : détecteur ampérométrique à pulsations ou appareil équivalent, doté d'une cellule composée d'une électrode indicatrice en or, d'une électrode de référence en argent-chlorure d'argent et d'une électrode auxiliaire en acier inoxydable, maintenues respectivement à des potentiels de détection à + 0,05 V, d'oxydation à + 0,75 V et de réduction à – 0,15 V, avec des pulsations de durée conforme au type d'appareil utilisé.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,2 fois le temps de rétention de la gentamicine C1.

Monographies F-H

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à la gentamicine C2a et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la gentamicine C2.

Limites :

– *gentamicine C1* : 20,0 pour cent à 40,0 pour cent,

– *gentamicine C1a* : 10,0 pour cent à 30,0 pour cent,

– *somme des gentamicines C2, C2a et C2b* : 40,0 pour cent à 60,0 pour cent,

– *limite d'exclusion* : la surface du pic dû à la gentamicine C1a du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai de la composition.

Limites (pour les substances apparentées éluant avant la gentamicine C1a) :

– *toute impureté* : au maximum 3,0 pour cent,

– *total* : au maximum 10,0 pour cent.

Méthanol (*2.4.24, Système B*) : au maximum 1,0 pour cent.

Sulfate : 32,0 pour cent à 35,0 pour cent (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de sulfate de gentamicine dans 100 mL d'*eau distillée R*. Ajustez à pH 11 avec de l'*ammoniaque concentrée R*. Ajoutez 10,0 mL de *chlorure de baryum 0.1 M* et environ 0,5 mg de *pourpre de phtaléine R*. Titrez par l'*édétate de sodium 0,1 M* en ajoutant 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* dès le début du virage de l'indicateur. Continuez le titrage jusqu'à disparition de la coloration bleu-violet.

1 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* correspond à 9,606 mg de SO_4.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 15,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de sulfate de gentamicine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g de sulfate de gentamicine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,71 UI/mg, si le sulfate de gentamicine est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

TITRAGE

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*).

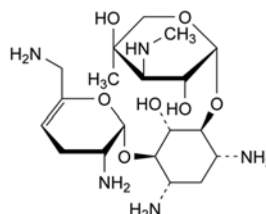
CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

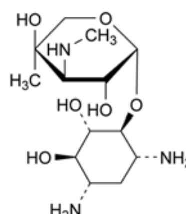
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C.*

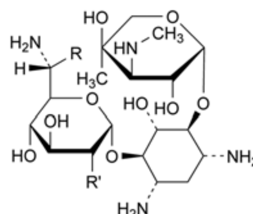
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *D, E.*



A. 2-désoxy-4-*O*-[3-désoxy-4-*C*-méthyl-3-(méthylamino)-β-L-arabinopyranosyl]-6-*O*-(2,6-diamino-2,3,4,6-tétradésoxy-α-D-*glycéro*-hex-4-énopyranosyl)-L-streptamine (sisomicine),

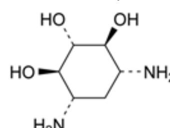


B. 2-désoxy-4-*O*-[3-désoxy-4-*C*-méthyl-3-(méthylamino)-β-L-arabinopyranosyl]-L-streptamine (garamine),



C. R = CH_3, R′ = OH : 4-*O*-(6-amino-6,7-didésoxy-D-*glycéro*-α-D-*gluco*-heptopyranosyl)-2-désoxy-6-*O*-[3-désoxy-4-*C*-méthyl-3-(méthylamino)-β-L-arabinopyranosyl]-D-streptamine (gentamicine B_1),

D. R = H, R′ = NH_2 : 2-désoxy-4-*O*-[3-désoxy-4-*C*-méthyl-3-(méthylamino)-β-L-arabinopyranosyl]-6-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-α-D-*gluco*-hexopyranosyl)-L-streptamine,



E. 2-désoxystreptamine.

01/2010:1379

GERMES DE BLÉ (HUILE DE) RAFFINÉE

Tritici aestivi oleum raffinatum

DÉFINITION

Huile grasse obtenue à partir de germes de graines de *Triticum aestivum* L. par pression à froid ou par tout autre moyen mécanique et/ou par extraction, suivis d'un raffinage. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaune clair.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole (Eb : 40-60 °C).

Densité : environ 0,925.

Indice de réfraction : environ 1,475.

IDENTIFICATION

A. Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (*2.3.2*).
Résultats : le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme correspondant de la figure 2.3.2.-1.

B. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,9, ou au maximum 0,3 si l'huile de germes de blé raffinée est destinée à la fabrication de préparations parentérales.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 10,0, ou au maximum 5,0 si l'huile de germes de blé raffinée est destinée à la fabrication de préparations parentérales.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile de germes de blé raffinée.

Impuretés à réaction alcaline (*2.4.19*). L'huile de germes de blé raffinée satisfait à l'essai.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé C*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile de germes de blé raffinée :

– *acide palmitique* : 14,0 pour cent à 19,0 pour cent,
– *acide stéarique* : au maximum 2,0 pour cent,
– *acide oléique* : 12,0 pour cent à 23,0 pour cent,
– *acide linoléique* : 52,0 pour cent à 59,0 pour cent,
– *acide linolénique* : 3,0 pour cent à 10,0 pour cent,
– *acide eicosénoïque* : au maximum 2,0 pour cent.

Brassicastérol (*2.4.23*) : au maximum 0,3 pour cent dans la fraction stérolique de l'huile de germes de blé raffinée.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'huile de germes de blé raffinée.

CONSERVATION

En récipient étanche et bien rempli, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales,
– si l'huile est obtenue par des moyens mécaniques ou par extraction ou par une combinaison des 2 méthodes.

01/2010:1480

GERMES DE BLÉ (HUILE DE) VIERGE

Tritici aestivi oleum virginale

DÉFINITION

Huile grasse obtenue à partir de germes de graines de *Triticum aestivum* L. par pression à froid ou par tout autre moyen mécanique approprié.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaune clair ou jaune d'or.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole (Eb : 40-60 °C).

Densité : environ 0,925.

Indice de réfraction : environ 1,475.

IDENTIFICATION

A. Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (*2.3.2*).
   Résultats : le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme correspondant de la figure 2.3.2.-1.
B. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 20,0.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 15,0.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 5,0 g.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé C*).

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile de germes de blé vierge :

– *acide palmitique* : 14,0 pour cent à 19,0 pour cent,
– *acide stéarique* : au maximum 2,0 pour cent,
– *acide oléique* : 12,0 pour cent à 23,0 pour cent,
– *acide linoléique* : 52,0 pour cent à 59,0 pour cent,
– *acide linolénique* : 3,0 pour cent à 10,0 pour cent,
– *acide eicosénoïque* : au maximum 2,0 pour cent.

Brassicastérol (*2.4.23*) : au maximum 0,3 pour cent dans la fraction stérolique de l'huile de germes de blé vierge.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'huile de germes de blé vierge.

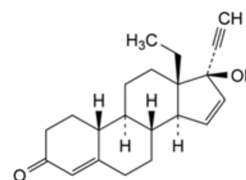
CONSERVATION

En récipient étanche et bien rempli, à l'abri de la lumière.

07/2009:1726
corrigé 6.8

GESTODÈNE

Gestodenum



$C_{21}H_{26}O_2$ M_r 310,4
[60282-87-3]

DÉFINITION

13-Ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-prégna-4,15-dién-20-yn-3-one.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le gestodène présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).
B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *gestodène SCR*.
   Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*acétone R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 188 à – 198 (substance desséchée).

Dissolvez 0,100 g de gestodène dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R1, eau R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 30,0 mg de gestodène dans 5 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Monographies F-H

Monographies F-H

Solution témoin (a). Dissolvez 3 mg de *gestodène pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C et L) dans 0,5 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 1,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 30,0 mg de *gestodène SCR* dans 5 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté I de gestodène SCR* dans 1,0 mL de mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3,5 μm) à particules sphériques.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *eau R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	62	38
2 - 20	62 → 58	38 → 42
20 - 24	58 → 30	42 → 70
24 - 32	30	70

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm et à 254 nm.

Injection : 10 μL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a), (b) et (d).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *gestodène pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C et L ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier le pic dû à l'impureté I.

Rétention relative par rapport au gestodène (temps de rétention = environ 12,5 min) : impureté A = environ 0,9 ; impureté C = environ 1,1 ; impureté I = environ 1,2 ; impureté L = environ 1,46 ; impureté B = environ 1,53.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et au gestodène.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 2,2 ; impureté I = 1,3 ;
– *impureté A à 254 nm* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent) ;
– *impureté B à 205 nm* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *impureté C à 254 nm* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés I, L à 205 nm* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées à 254 nm* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
– *total à 254 nm* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion à 254 nm* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de gestodène.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

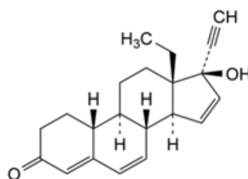
Calculez la teneur pour cent en $C_{21}H_{26}O_2$ en tenant compte de la teneur déclarée du *gestodène SCR*.

IMPURETÉS

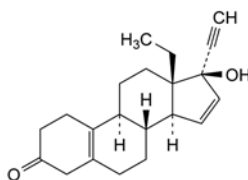
Impuretés spécifiées : *A, B, C, I, L.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) :

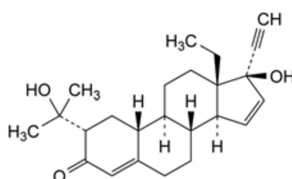
– *à 205 nm* : *G, J, K,*
– *à 254 nm* : *D, E, F, H.*



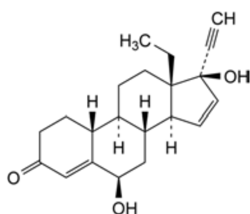
A. 13-éthyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-prégna-4,6,15-trién-20-yn-3-one (Δ6-gestodène),



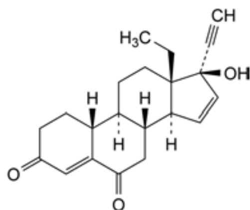
B. 13-éthyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-prégna-5(10),15-dién-20-yn-3-one (Δ5(10)-gestodène),



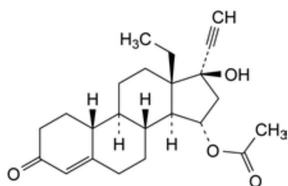
C. 13-éthyl-17-hydroxy-2α-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)-18,19-dinor-17α-prégna-4,15-dién-20-yn-3-one (2-isopropanol-gestodène),



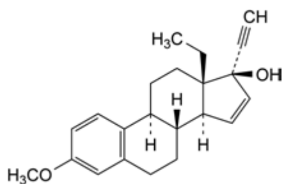
D. 13-éthyl-6β,17-dihydroxy-18,19-dinor-17α-prégna-4,15-dién-20-yn-3-one (6β-hydroxy-gestodène),



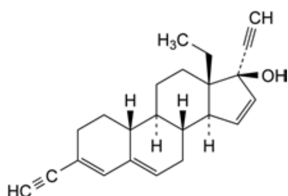
E. 13-éthyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-prégna-4,15-dién-20-yne-3,6-dione (6-céto-gestodène),



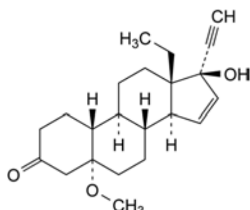
F. acétate de 13-éthyl-17-hydroxy-3-oxo-18,19-dinor-17α-prégn-4-én-20-yn-15α-yle (15α-acétoxy-gestodène),



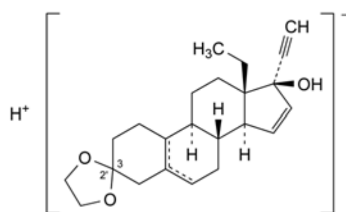
G. 13-éthyl-3-méthoxy-18,19-dinor-17α-prégna-1,3,5(10),15-tétraén-20-yn-17-o1 (*A*-aromatique-gestodène),



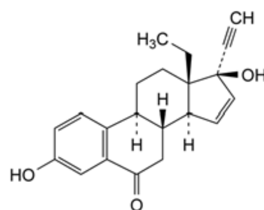
H. 13-éthyl-3-éthynyl-18,19-dinor-17α-prégna-3,5,15-trién-20-yn-17-o1 (diéthynyl-gestodène),



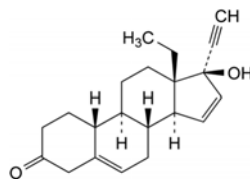
I. 13-éthyl-17-hydroxy-5-méthoxy-18,19-dinor-5α,17α-prégn-15-én-20-yn-3-one (5-méthoxy-gestodène),



J. 13-éthylspiro(18,19-dinor-17α-prégna-5,15-dién-20-yne-3,2′-[1,3]dioxolan)-17-ol et 13-éthylspiro(18,19-dinor-17α-prégna-5(10),15-dién-20-yne-3,2′-[1,3]dioxolan)-17-ol (gestodène cétal),



K. 13-éthyl-3,17-dihydroxy-18,19-dinor-17α-prégna-1,3,5(10),15-tétraén-20-yn-6-one (6-céto-gestodène aromatique),

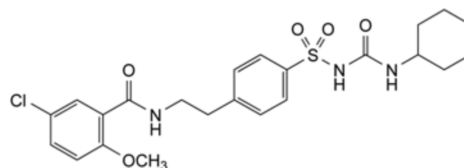


L. 13-éthyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-prégna-5,15-dién-20-yn-3-one (Δ5(6)-gestodène).

01/2008:0718
corrigé 7.0

GLIBENCLAMIDE

Glibenclamidum



$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ M_r 494,0
[10238-21-8]

DÉFINITION

1-[[4-[2-[(5-Chloro-2-méthoxybenzoyl)amino]éthyl]phényl]sulfonyl]-3-cyclohexylurée.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'alcool et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 169 °C à 174 °C.

B. Dissolvez 50,0 mg de glibenclamide dans du *méthanol R*, si nécessaire dans un bain à ultrasons, et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution, ajoutez 1,0 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 103 g/L et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum

d'absorption à 300 nm et un maximum moins intense à 275 nm. Les absorbances spécifiques aux maximums sont respectivement de 61 à 65 et de 27 à 32.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *glibenclamide SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, humectez respectivement la substance à examiner et la substance de référence avec du *méthanol R*, triturez, séchez à 100-105 °C et enregistrez de nouveaux spectres.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de glibenclamide dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *glibenclamide SCR* dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *alcool R, acide acétique glacial R, cyclohexane R, chlorure de méthylène R* (5:5:45:45 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

E. Dissolvez 20 mg de glibenclamide dans 2 mL d'*acide sulfurique R*. La solution est incolore et présente une fluorescence bleue en lumière ultraviolette à 365 nm. Dissolvez 0,1 g d'*hydrate de chloral R* dans la solution. Il se développe après environ 5 min une coloration jaune vif se nuançant de brun après environ 20 min.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de glibenclamide dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Préparez extemporanément.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de glibenclamide SCR* et 5,0 mg d'*impureté B de glibenclamide SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *gliclazide SCR* dans du *méthanol R*, ajoutez 2 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (3 µm) à particules sphériques,
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 20 mL d'une solution de *triéthylamine R* récemment distillée à 101,8 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*, et 50 mL d'*acétonitrile R* ; complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : phase mobile A, *eau R*, *acétonitrile R* (20:65:915 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	45	55
15 - 30	45 → 5	55 → 95
30 - 40	5	95

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport au glibenclamide (temps de rétention = environ 5 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté B = environ 0,6.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au glibenclamide et au gliclazide.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent), et au plus 2 de ces pics présentent une surface supérieure à la moitié de celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total des autres impuretés* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de glibenclamide satisfait à l'essai limite D. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de glibenclamide.

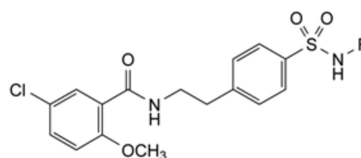
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de glibenclamide.

DOSAGE

Dissolvez en chauffant 0,400 g de glibenclamide dans 100 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 1,0 mL de *solution de phénolphtaléine R* jusqu'à virage au rose.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 49,40 mg de $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$.

IMPURETÉS



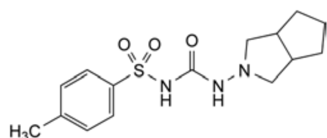
A. R = H : 5-chloro-2-méthoxy-*N*-[2-(4-sulfamoylphényl)éthyl]-benzamide,

B. R = $CO\text{-}OCH_3$: [[4-[2-[(5-chloro-2-méthoxybenzoyl)amino]-éthyl]phényl]sulfonyl]carbamate de méthyle.

01/2008:1524
corrigé 6.0

GLICLAZIDE

Gliclazidum



$C_{15}H_{21}N_3O_3S$ M_r 323,4
[21187-98-4]

DÉFINITION

1-(Hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl)-3-[(4-méthylphényl)sulfonyl]urée.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *gliclazide SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (45:55 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de gliclazide dans 23 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de gliclazide et 15 mg d'*impureté F de gliclazide SCR* dans 23 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté F de gliclazide SCR* dans 45 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : *triéthylamine R, acide trifluoracétique R, acétonitrile R, eau R* (0,1:0,1:45:55 *V/V/V/V*).

Débit : 0,9 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du gliclazide.

Rétention relative par rapport au gliclazide (temps de rétention = environ 16 min) : impureté F = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,8 entre les pics dus à l'impureté F et au gliclazide.

Limites :

– *impureté F* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que F* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent).

Impureté B. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Solution à examiner. Dissolvez 0,400 g de gliclazide dans 2,5 mL de *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Agitez pendant 10 min. Conservez à 4 °C pendant 30 min, puis filtrez.

Solution témoin. Dissolvez 20,0 mg d'*impureté B de gliclazide SCR* dans du *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. A 1,0 mL de solution, ajoutez 12 mL de *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 12 mL de *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Injection : 50 μL.

Temps de rétention : impureté B = environ 8 min.

Limite :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (2 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

1,5 g de gliclazide satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 1,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,25 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de gliclazide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de gliclazide.

DOSAGE

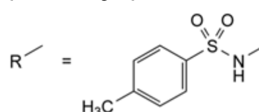
Dissolvez 0,250 g de gliclazide dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 32,34 mg de $C_{15}H_{21}N_3O_3S$.

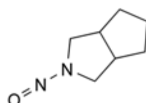
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, F.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, C, D, E, G.*



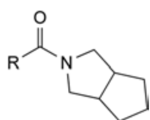
A. R-H : 4-méthylbenzènesulfonamide,



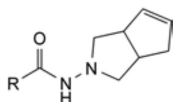
B. 2-nitrosooctahydrocyclopenta[*c*]pyrrole,

C. R-CO-O-C_2H_5 : [(4-méthylphényl)sulfonyl]carbamate d'éthyle,

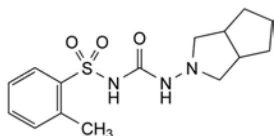
Monographies F-H



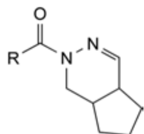
D. *N*-[(4-méthylphényl)sulfonyl]hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-carboxamide,



E. 1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-3-(3,3a,4,6a-tétrahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl)urée,



F. 1-(hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl)-3-[(2-méthylphényl)sulfonyl]urée,

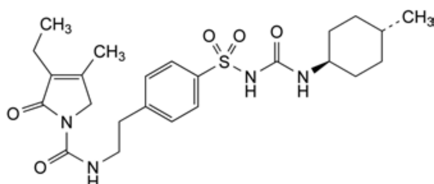


G. *N*-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1,4a,5,6,7,7a-hexahydro-2*H*-cyclopenta[*d*]pyridazine-2-carboxamide.

01/2008:2223

GLIMÉPIRIDE

Glimepiridum



$C_{24}H_{34}N_4O_5S$ M_r 490,6

[93479-97-1]

DÉFINITION

1-[[4-[2-(3-Ethyl-4-méthyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido)-éthyl]phényl]sulfonyl]-3-*trans*-(4-méthylcyclohexyl)urée.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le diméthylformamide, peu soluble dans le chlorure de méthylène, très peu soluble dans le méthanol.

Le glimépiride présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *glimépiride SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *diméthylformamide R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Conservez les solutions à une température ne dépassant pas 12 °C et pendant au maximum 15 h.*

Mélange de solvants : *eau pour chromatographie R, acétonitrile pour chromatographie R* (1:4 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de glimépiride dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *glimépiride pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés B, C et D) dans 2,0 mL de solution à examiner.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 20,0 mg de *glimépiride SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (4 µm).

Phase mobile : dissolvez 0,5 g de *phosphate monosodique R* dans 500 mL d'*eau pour chromatographie R* et ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*. Ajoutez 500 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 228 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du glimépiride.

Rétention relative par rapport au glimépiride (temps de rétention = environ 17 min) : impureté B = environ 0,2 ; impureté C = environ 0,3 ; impureté D = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'impureté C.

Limites :

– *impureté B* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent),
– *impureté D* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *somme des impuretés autres que B* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Impureté A. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de glimépiride dans 5 mL de *chlorure de méthylène R* et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 0,8 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 2,0 mg de *glimépiride SCR* (contenant l'impureté A) dans 1 mL de *chlorure de méthylène R* et complétez à 4,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice diol pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acide acétique anhydre R, 2-propanol R, heptane R* (1:100:899 *V/V/V*).

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 228 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du glimépiride.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *glimépiride SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport au glimépiride (temps de rétention = environ 14 min) : impureté A = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au glimépiride.

Limite :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,8 pour cent).

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,5 pour cent.

Dissolvez 0,250 g de glimépiride dans du *diméthylformamide R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant. Effectuez l'essai sur 1,0 mL de solution. Effectuez un essai à blanc.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de glimépiride.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec la modification suivante.

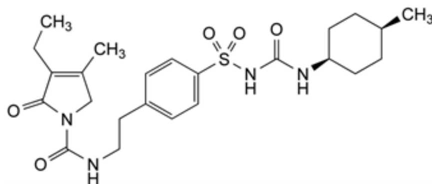
Injection : solution à examiner et solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_{24}H_{34}N_4O_5S$ à partir de la surface des pics et de la teneur déclarée du *glimépiride SCR*.

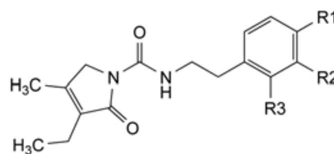
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, D.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: C, E, F, G, H, I, J.*



A. 1-[[4-[2-[[(3-éthyl-4-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]éthyl]phényl]sulfonyl]-3-(*cis*-4-méthylcyclohexyl)urée,



B. R1 = SO_2-NH_2, R2 = R3 = H : 3-éthyl-4-méthyl-2-oxo-*N*-[2-(4-sulfamoylphényl)éthyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxamide,

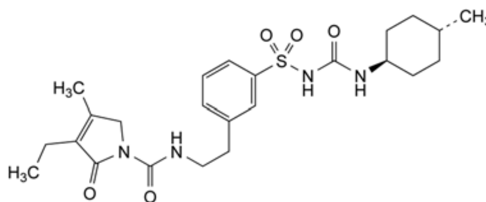
C. R1 = SO_2-NH-CO-OCH_3, R2 = R3 = H : [[4-[2-[[(3-éthyl-4-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]éthyl]phényl]sulfonyl]carbamate de méthyle,

E. R1 = R3 = H, R2 = SO_2-NH_2 : 3-éthyl-4-méthyl-2-oxo-*N*-[2-(3-sulfamoylphényl)éthyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrole-1-carboxamide,

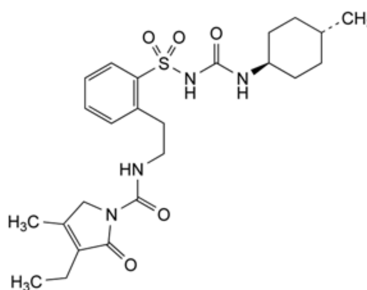
F. R1 = R2 = H, R3 = SO_2-NH-CO-OCH_3 : [[2-[2-[[(3-éthyl-4-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]éthyl]phényl]sulfonyl]carbamate de méthyle,

G. R1 = SO_2-N(CH_3)-CO-OCH_3, R2 = R3 = H : [[4-[2-[[(3-éthyl-4-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]éthyl]phényl]sulfonyl]méthylcarbamate de méthyle,

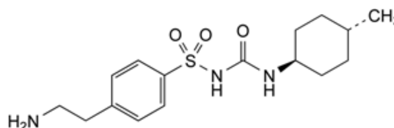
H. R1 = SO_2-NH-CO-NH-C_6H_4-CH_3, R2 = R3 = H : 1-[[4-[2-[[(3-éthyl-4-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]éthyl]phényl]sulfonyl]-3-(4-méthylphényl)urée,



D. 1-[[3-[2-[[(3-éthyl-4-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]éthyl]phényl]sulfonyl]-3-(*trans*-4-méthylcyclohexyl)urée,



I. 1-[[2-[2-[[(3-éthyl-4-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)carbonyl]amino]éthyl]phényl]sulfonyl]-3-(*trans*-4-méthylcyclohexyl)urée,



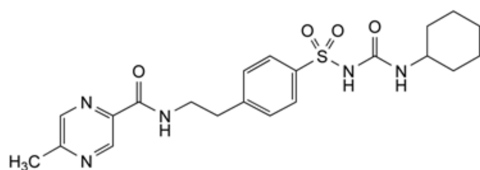
J. 1-[[4-(2-aminoéthyl)phényl]sulfonyl]-3-(*trans*-4-méthylcyclohexyl)urée.

Monographies F-H

01/2010:0906

GLIPIZIDE

Glipizidum



$C_{21}H_{27}N_5O_4S$ — M_r 445,5

[29094-61-9]

DÉFINITION

1-Cyclohexyl-3-[[4-[2-[[(5-méthylpyrazin-2-yl)carbonyl]-amino]éthyl]phényl]sulfonyl]urée.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très peu soluble dans le chlorure de méthylène et dans l'acétone, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent. Le glipizide se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez environ 2 mg de glipizide dans du *méthanol R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximums d'absorption : à 226 nm et 274 nm.

Rapport d'absorbance : A_{226}/A_{274} = 2,0 à 2,4.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *glipizide SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de glipizide dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R* puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *glipizide SCR* dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R* puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acide formique anhydre R, acétate d'éthyle R, chlorure de méthylène R* (25:25:50 *V/V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants. Mélangez 40 volumes d'*acétonitrile R1* et 60 volumes d'*eau pour chromatographie R* ajustée à pH 3,5 avec de l'*acide acétique R*.

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de glipizide dans 20,0 mL de *méthanol R,* traitez aux ultrasons, et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon du *mélange des impuretés de glipizide SCR* (impuretés F, G, H et I) dans 1,0 mL de mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 6,0 mg d'*impureté A de glipizide SCR*, 2 mg d'*impureté C de glipizide SCR* et 2 mg d'*impureté D de glipizide SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 μm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *eau pour chromatographie R* ajustée à pH 3,5 avec de l'*acide acétique R* ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	75	25
5 - 12	75 → 65	25 → 35
12 - 20	65	35
20 - 25	65 → 50	35 → 50

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 50 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange des impuretés de glipizide SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés F, G, H et I ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, C et D.

Rétention relative par rapport au glipizide (temps de rétention = environ 22 min) : impureté A = environ 0,25 ; impureté D = environ 0,27 ; impureté F = environ 0,32 ; impureté G = environ 0,4 ; impureté H = environ 0,6 ; impureté C = environ 1,2 ; impureté I = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté A.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté C = 1,7 ; impureté H = 1,3 ; impureté I = 2,1 ;
– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent) ;
– *impuretés C, D, F, G, H, I* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic dû au glipizide dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû au glipizide dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;

– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic dû au glipizide dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû au glipizide dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Impureté B. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 25 mg de *décane R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,0 g de glipizide dans 50 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 12 g/L et agitez avec 2 fois 5,0 mL de *chlorure de méthylène R*. Utilisez les couches inférieures réunies.

Solution à examiner (b). Dissolvez 1,0 g de glipizide dans 50 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 12 g/L et agitez avec 2 fois 5,0 mL de solution d'étalon interne. Utilisez les couches inférieures réunies.

Solution témoin. Dissolvez 10,0 mg de *cyclohexylamine R* (impureté B) dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 17,5 g/L et complétez à 100,0 mL avec le même acide. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 50 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 12 g/L et agitez avec 2 fois 5,0 mL de solution d'étalon interne. Utilisez les couches inférieures réunies.

Colonne :
– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 0,5 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,8 mL/min.

Rapport de division : 1:11.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 4	40
	4 - 20	40 → 200
	20 - 25	200
Chambre à injection		250
Détecteur		270

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Ordre d'élution : impureté B, décane.

Conformité du système :
– *résolution* : au minimum 7 entre les pics dus à l'impureté B et à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,
– il n'y a pas de pic dont le temps de rétention soit le même que celui de l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a).

Calculez le rapport *R* entre la surface du pic dû à l'impureté B et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin ; s'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) un pic dû à l'impureté B, calculez le rapport entre la surface de ce pic et la surface du pic dû à l'étalon interne.

Limite :
– *impureté B* : : au maximum *R* (100 ppm).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de glipizide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de glipizide.

DOSAGE

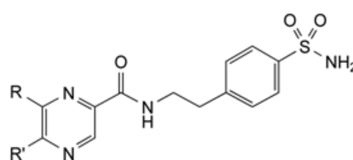
Dissolvez 0,400 g de glipizide dans 50 mL de *diméthylformamide R*. Ajoutez 0,2 mL de *solution de rouge de quinaldine R*. Titrez par le *méthanolate de lithium 0,1 M* jusqu'à virage du rouge à l'incolore.

1 mL de *méthanolate de lithium 0,1 M* correspond à 44,55 mg de $C_{21}H_{27}N_5O_4S$.

IMPURETÉS

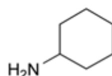
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, F, G, H, I.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: E.*

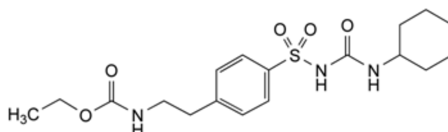


A. R = H, R′ = CH_3 : 5-méthyl-*N*-[2-(4-sulfamoylphényl)éthyl]pyrazine-2-carboxamide,

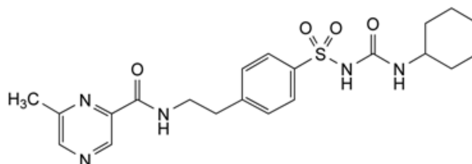
D. R = CH_3, R′ = H : 6-méthyl-*N*-[2-(4-sulfamoylphényl)éthyl]pyrazine-2-carboxamide,



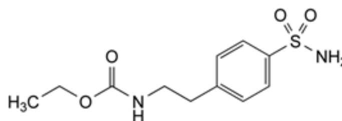
B. cyclohexanamine,



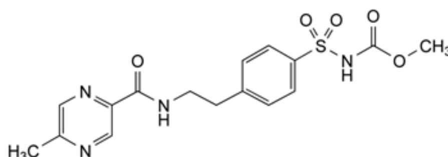
C. [2-[4-[(cyclohexylcarbamoyl)sulfamoyl]phényl]éthyl]carbamate d'éthyle,



E. 1-cyclohexyl-3-[[4-[2-[[(6-méthylpyrazin-2-yl)carbonyl]amino]éthyl]phényl]sulfonyl]urée,

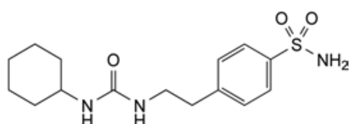


F. [2-(4-sulfamoylphényl)éthyl]carbamate d'éthyle,

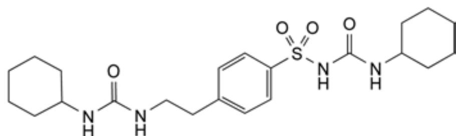


G. [[4-[2-[[(5-méthylpyrazin-2-yl)carbonyl]amino]éthyl]phényl]sulfonyl]carbamate de méthyle,

Monographies F-H



H. 4-[2-[(cyclohexylcarbamoyl)amino]éthyl]-benzènesulfonamide,

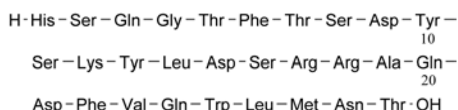


I. *N*-(cyclohexylcarbamoyl)-4-[2-[(cyclohexylcarbamoyl)-amino]éthyl]benzènesulfonamide.

01/2008:1635

GLUCAGON HUMAIN

Glucagonum humanum



$C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$ M_r 3483

DÉFINITION

Polypeptide de même structure (29 acides aminés) que l'hormone sécrétée par les cellules α du pancréas humain, qui augmente la glycémie en stimulant la dégradation rapide du glycogène hépatique.

Teneur : 92,5 pour cent à 105,0 pour cent (substance anhydre).

PRODUCTION

Le glucagon humain est produit par la méthode dite de l'ADN recombinant (ADNr). Pendant la phase de développement du produit, il doit être démontré, par une méthode de titrage biologique validée, que le procédé de fabrication utilisé donne un produit dont l'activité biologique n'est pas inférieure à 1 UI/mg.

Protéines issues de la cellule hôte. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

ADN issu de la cellule hôte ou du vecteur. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans la plupart des solvants organiques., Le glucagon humain est soluble dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Cartographie peptidique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Préparez une solution de glucagon humain à 5 mg/mL dans de l'*acide chlorhydrique 0,01M*. Mélangez 200 µL de cette solution et 800 µL de *solution tampon carbonate d'ammonium pH 10,3 (0,1 M) R* (solution mère diluée). Préparez une solution d'*α-chymotrypsine pour cartographie peptidique R* à 2 mg/mL dans de la *solution tampon carbonate d'ammonium pH 10,3 (0,1 M) R* et ajoutez 25 µL de cette solution à la solution mère diluée. Incubez à 37 °C pendant 2 h, dans un flacon fermé. Sortez le flacon et arrêtez immédiatement la réaction en ajoutant 120 µL d'*acide acétique glacial R*.

Solution témoin. Préparez une solution de *glucagon humain SCR* à 1 mg/mL dans de la *solution tampon carbonate d'ammonium pH 10,3 (0,1 M) R* (solution mère diluée) et poursuivez comme décrit pour la solution à examiner.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,05 m, Ø = 4 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :
- *phase mobile A* : mélangez 500 µL d'*acide trifluoracétique R* et 1000 mL d'*eau R,*
- *phase mobile B* : mélangez 500 µL d'*acide trifluoracétique R* et 600 mL d'*éthanol anhydre R,* puis ajoutez 400 mL d'*eau R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 35	100 → 53	0 → 47
35 - 45	53 → 0	47 → 100
45 - 46	0 → 100	100 → 0
46 - 75	100	0

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Équilibrage : avec la phase mobile A pendant au moins 15 min.

Injection : 20 µL.

Résultats : le profil du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Glucagon désamidé. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez du glucagon humain dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL.

Solution pour essai de résolution. Dissolvez du glucagon humain dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL. Incubez à l'étuve à 60 °C pendant 2 h. Immédiatement après la dégradation, ajustez à pH 2,5 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M*.

Colonne :
- *matériau* : verre,
- *dimensions* : *l* = 0,05 m, Ø = 5 mm,
- *phase stationnaire* : *résine échangeuse d'anions R2*.

Phase mobile :
- *phase mobile A* : mélangez 1000 mL de *solution tampon tris-chlorhydrate pH 8,3 R* et 1000 mL d'*éthanol anhydre R,*
- *phase mobile B* : dissolvez 29,2 g de *chlorure de sodium R* dans 1000 mL de *solution tampon tris-chlorhydrate pH 8,3 R,* puis ajoutez 1000 mL d'*éthanol anhydre R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4	100	0
4 - 30	100 → 78	0 → 22
30 - 34	78 → 45	22 → 55
34 - 38	45 → 20	55 → 80
38 - 40	20 → 100	80 → 0
40 - 60	100	0

Débit : 0,6 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Équilibrage : avec la phase mobile A pendant au moins 15 min.

Injection : 60 µL.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

– *temps de rétention* : glucagon = environ 10 min ; formes désamidées (au nombre de 4) : entre 15 min et 40 min ;
– *résolution* : séparation jusqu'à la ligne de base des 4 formes désamidées et du glucagon.

Limite :

– *somme des 4 formes désamidées* : au maximum 0,5 pour cent, calculé par rapport à la surface des pics élués entre 15 min et 40 min.

Protéines apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution d'urée 2,8 M. Dissolvez 16,8 g d'*urée R* dans 100 mL d'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez du glucagon humain dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 0,5 mg/mL. *Conservez la solution à 2-8 °C.*

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'une ampoule de *glucagon humain SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 0,5 mg/mL. *Conservez la solution à 2-8 °C.*

Solution pour essai de résolution. Dissolvez 10 mg de glucagon humain dans 20 mL de solution d'urée 2,8 M. Chauffez à 50 °C pendant 2 h. Refroidissez et ajustez à pH 2,2 avec de l'*acide chlorhydrique 1 M. Conservez la solution à 2-8 °C et utilisez-la dans les 2 h, ou conservez la solution à une température inférieure à – 15 °C, puis décongelez-la et filtrez-la sur un filtre de 0,22* µ*m avant l'emploi.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 30 nm,
– *température* : 45 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 13,6 g de *phosphate monopotassique R* dans 400 mL d'*eau R*, ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R* et ajoutez 100 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R, eau R* (40:60 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 23	57	43
23 - 29	57 → 10	43 → 90
29 - 30	10	90
30 - 31	10 → 57	90 → 43
31 - 75	57	43

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 50 µL de solution à examiner et de solution pour essai de résolution.

Rétention relative par rapport au glucagon (temps de rétention = environ 20 min) : carbamoylglucagon = environ 1,1.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au glucagon et au carbamoylglucagon.

Limite :

– *total* : au maximum 2,5 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 10 pour cent, déterminé sur 50 mg de glucagon humain.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 10 UI/mg.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des protéines apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin.

Calculez la teneur en glucagon humain ($C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$) en tenant compte de la teneur déclarée en $C_{153}H_{225}N_{43}O_{49}S$ du *glucagon humain SCR*.

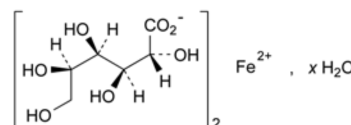
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température inférieure à – 15 °C.

01/2009:0493

GLUCONATE FERREUX

Ferrosi gluconas



$C_{12}H_{22}FeO_{14},xH_2O$ M_r 446,1 (substance anhydre)

DÉFINITION

Di[D-gluconate] de fer(II).

Teneur : 11,8 pour cent à 12,5 pour cent de fer(II) (substance desséchée). Le gluconate ferreux contient une quantité variable d'eau.

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulé jaune-vert ou gris.

Solubilité : facilement mais lentement soluble dans l'eau en donnant une solution brun-vert, plus rapidement soluble dans l'eau chaude, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de gluconate ferreux dans 2 mL d'*eau R* en chauffant dans un bain-marie à 60 °C si nécessaire.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *gluconate ferreux SCR* dans 2 mL d'*eau R* en chauffant dans un bain-marie à 60 °C si nécessaire.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, acétate d'éthyle R, eau R, éthanol à 96 pour cent R* (10:10:30:50 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à 100-105 °C pendant 20 min.

Détection : laissez refroidir et pulvérisez une solution de *dichromate de potassium R* à 50 g/L dans une solution d'*acide sulfurique R* à 40 pour cent *m/m*.

Résultats : après 5 min, la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. 1 mL de solution S (voir Essai) donne la réaction (a) du fer (*2.3.1*).

Monographies F-H

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de gluconate ferreux dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et chauffée à environ 60 °C. Laissez refroidir et complétez à 50 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R*.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*).

Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Examinez la solution par transparence.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,5 pour la solution S, mesuré 3-4 h après la mise en solution.

Saccharose et sucres réducteurs. Dissolvez 0,5 g de gluconate ferreux dans 10 mL d'*eau R* chaude, alcalinisée par addition de 1 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Faites passer un courant de *sulfure d'hydrogène R* à travers la solution et laissez reposer pendant 30 min. Filtrez et lavez le précipité avec 2 fois 5 mL d'*eau R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage. Acidifiez au *papier tournesol bleu R* par l'*acide chlorhydrique dilué R* et ajoutez-en 2 mL en excès. Chauffez à ébullition jusqu'à ce que les vapeurs ne noircissent plus le *papier à l'acétate de plomb R*. Poursuivez l'ébullition, si nécessaire, jusqu'à réduction du volume à environ 10 mL et refroidissez. Ajoutez 15 mL de *solution de carbonate de sodium R*. Laissez reposer pendant 5 min et filtrez. Diluez le filtrat dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. A 5 mL de cette solution, ajoutez 2 mL de *solution cupri-tartrique R* et chauffez à ébullition pendant 1 min. Laissez reposer pendant 1 min. Il ne se forme pas de précipité rouge.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,06 pour cent.

Prélevez 0,8 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Oxalates. Dissolvez 5,0 g de gluconate ferreux dans un mélange de 10 mL d'*acide sulfurique dilué R* et de 40 mL d'*eau R*. Agitez la solution avec 50 mL d'*éther R* pendant 5 min. Séparez la couche aqueuse et agitez-la avec 20 mL d'*éther R* pendant 5 min. Réunissez les couches éthérées. Evaporez à siccité, dissolvez le résidu dans 15 mL d'*eau R* et filtrez. Chauffez à ébullition jusqu'à réduction du volume à 5 mL. Ajoutez 1 mL d'*acide acétique dilué R* et 1,5 mL de *solution de chlorure de calcium R*. Laissez reposer pendant 30 min. Il ne se forme aucun précipité.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm.

A 3,0 mL de solution S, ajoutez 3 mL d'*acide acétique R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. Examinez la solution par transparence.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 0,5 g de gluconate ferreux.

Baryum. Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*. Ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Laissez reposer pendant 5 min. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 10 mL de solution S et de 45 mL d'*eau distillée R*.

Ions ferriques : au maximum 1,0 pour cent.

Dans une fiole à bouchon rodé contenant un mélange de 10 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, dissolvez 5,00 g de gluconate ferreux. Ajoutez 3 g d'*iodure de potassium R*. Fermez la fiole et laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 5 min. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 0,5 mL de *solution d'amidon R* ajouté en fin de titrage. Effectuez un titrage à blanc. Le volume de *thiosulfate de sodium 0,1 M* utilisé n'est pas supérieur à 9,0 mL.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dans un creuset de silice, mélangez soigneusement 2,5 g de gluconate ferreux et 0,5 g d'*oxyde de magnésium R1*. Calcinez au rouge sombre jusqu'à obtention d'une masse homogène. Chauffez à 800 ± 50 °C pendant 1 h. Laissez refroidir. Reprenez le résidu par 20 mL d'*acide chlorhydrique R* chaud et laissez refroidir. Transvasez le liquide dans une ampoule à décantation et agitez chaque fois pendant 3 min avec 3 fois 20 mL de méthylisobutylcétone saturée d'acide chlorhydrique (préparée en agitant 100 mL de *méthylisobutylcétone R* récemment distillée avec 1 mL d'*acide chlorhydrique R*). Laissez reposer, séparez la couche aqueuse, réduisez le volume de moitié en chauffant à ébullition. Laissez refroidir et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Neutralisez 10 mL de solution au *papier tournesol rouge R* avec de l'*ammoniaque diluée R1* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 5,0 pour cent à 10,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 5 h sur 0,500 g de gluconate ferreux.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

DOSAGE

Dissolvez 0,5 g de *bicarbonate de sodium R* dans un mélange de 30 mL d'*acide sulfurique dilué R* et de 70 mL d'*eau R*. Dès la fin de l'effervescence, dissolvez en agitant doucement 1,00 g de gluconate ferreux. Titrez par le *nitrate d'ammonium et de cérium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *ferroïne R* jusqu'à disparition de la coloration rouge.

1 mL de *nitrate d'ammonium et de cérium 0,1 M* correspond à 5,585 mg de fer(II).

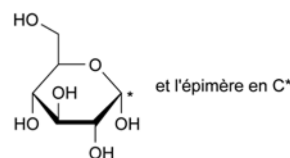
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0177
corrigé 6.0

GLUCOSE ANHYDRE

Glucosum anhydricum



$C_6H_{12}O_6$ — M_r 180,2
[50-99-7]

DÉFINITION

(+)-D-Glucopyranose.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Le glucose anhydre présente une saveur sucrée.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *eau R, méthanol R* (2:3 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de glucose anhydre dans le mélange de solvants, puis complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *glucose SCR* dans le mélange de solvants, puis complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *fructose SCR*, 10 mg de *glucose SCR*, 10 mg de *lactose SCR* et 10 mg de *saccharose SCR* dans le mélange de solvants, puis complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *eau R, méthanol R, acide acétique anhydre R, chlorure d'éthylène R* (10:15:25:50 *V/V/V/V*). Mesurez les volumes avec précision car un faible excès d'eau suffit à troubler la solution.

Dépôt : 2 µL ; séchez soigneusement les dépôts.

Développement A : sur un parcours de 15 cm.

Séchage A : dans un courant d'air chaud.

Développement B : immédiatement, sur un parcours de 15 cm, après renouvellement de la phase mobile.

Séchage B : dans un courant d'air chaud.

Détection : pulvérisez une solution de 0,5 g de *thymol R* dans un mélange de 5 mL d'*acide sulfurique R* et de 95 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Chauffez à 130 °C pendant 10 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 4 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 0,1 g de glucose anhydre dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 3 mL de *solution cupri-tartrique R*, puis chauffez. Il se forme un précipité rouge.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de glucose anhydre dans de l'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 10,0 g de glucose anhydre dans 15 mL d'*eau R*.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 6,0 g de glucose anhydre dans 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et ajoutez 0,3 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,15 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 52,5 à + 53,3 (substance anhydre).

Dissolvez 10,0 g de glucose anhydre dans 80 mL d'*eau R* et ajoutez 0,2 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Laissez reposer pendant 30 min et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Sucres étrangers, amidon soluble, dextrines. Dissolvez 1,0 g de glucose anhydre dans 30 mL d'*éthanol à 90 pour cent V/V R* en chauffant jusqu'à ébullition. Refroidissez ; l'aspect de la solution ne subit aucune modification.

Sulfites : au maximum 15 ppm, exprimés en SO_2.

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 g de glucose anhydre dans 40 mL d'*eau R*, ajoutez 2,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. A 10,0 mL de cette solution, ajoutez 1 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 310 g/L, puis 2,0 mL de *solution de fuchsine décolorée R1* et 2,0 mL d'une solution de *formaldéhyde R* à 0,5 pour cent *V/V*. Laissez reposer pendant 30 min.

Solution témoin. Dissolvez 76 mg de *métabisulfite de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant ; prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R* ; à 3,0 mL de cette solution, ajoutez 4,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez immédiatement 10,0 mL de cette dernière solution, ajoutez 1 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 310 g/L, puis 2,0 mL de *solution de fuchsine décolorée R1* et 2,0 mL d'une solution de *formaldéhyde R* à 0,5 pour cent *V/V*. Laissez reposer pendant 30 min.

Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des 2 solutions, au maximum d'absorption à 583 nm, en utilisant comme liquide de compensation dans les 2 mesures, une solution préparée dans les mêmes conditions à partir de 10,0 mL d'*eau R*. L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle de la solution témoin.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 125 ppm.

Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 7,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 1 ppm, déterminé sur 1,0 g de glucose anhydre.

Baryum. A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Si la solution présente une opalescence, immédiatement et après 1 h, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 1 mL d'*eau distillée R* et de 10 mL de solution S.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Plomb (*2.4.10*) : au maximum 0,5 ppm.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g de glucose anhydre.

Cendres sulfuriques : au maximum 0,1 pour cent.

Dissolvez 5,0 g de glucose anhydre dans 5 mL d'*eau R* et ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique R*. Evaporez au bain-marie à siccité, puis calcinez jusqu'à masse constante. Si nécessaire, répétez le chauffage en ajoutant de l'*acide sulfurique R*.

Pyrogènes (*2.6.8*). Si le glucose anhydre est destiné à la fabrication de préparations parentérales administrées en grands volumes sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes, l'Autorité compétente peut exiger qu'il satisfasse à l'essai des pyrogènes. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 10 mL d'une solution contenant 50 mg de glucose anhydre par millilitre d'*eau pour préparations injectables R*.

07/2008:1330

GLUCOSE LIQUIDE

Glucosum liquidum

DÉFINITION

Solution aqueuse contenant un mélange de glucose, d'oligosides et de polyosides, obtenu par hydrolyse de l'amidon.

Le glucose liquide contient au minimum 70,0 pour cent de matières sèches.

Le degré d'hydrolyse, exprimé en équivalent dextrose (ED), est au minimum de 20 (valeur nominale).

CARACTÈRES

Aspect : liquide visqueux, limpide, incolore ou brun.

Solubilité : miscible à l'eau.

Le glucose liquide peut partiellement ou totalement se solidifier à température ambiante ; il se liquéfie à nouveau lorsqu'il est chauffé à 50 °C.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 0,1 g de glucose liquide dans 2,5 mL d'*eau R* et chauffez avec 2,5 mL de *solution cupri-tartrique R*. Il se forme un précipité rouge.

B. Plongez dans une solution de glucose liquide à 5 g/L et pendant 1 s, un bâtonnet approprié dont la zone réactive contient de la glucose-oxydase, de la peroxydase et une substance donneuse d'hydrogènes telle que la tétraméthylbenzidine. Observez la zone réactive ; dans les 60 s qui suivent, sa couleur passe du jaune au vert ou au bleu.

C. Le glucose liquide est un liquide visqueux limpide, incolore ou brun, miscible à l'eau. Le glucose liquide peut partiellement ou totalement se solidifier à température ambiante ; il se liquéfie à nouveau lorsqu'il est chauffé à 50 °C.

D. Equivalent dextrose (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 25,0 g de glucose liquide dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 6,0.

Mélangez 1 mL d'une solution de *chlorure de potassium R* à 223,6 g/L et 30 mL de solution S.

Dioxyde de soufre (*2.5.29*) : au maximum 20 ppm ; au maximum 400 ppm, si le glucose liquide est destiné à être utilisé dans la fabrication de pastilles ou pâtes à sucer obtenues par techniques de sucres cuits, à condition que la teneur en dioxyde de soufre dans le produit fini soit au maximum de 50 ppm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 30 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai E. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 30,0 pour cent, déterminé sur 1,000 g de glucose liquide. Triturez l'échantillon avec 3,000 g de *kieselguhr G R* préalablement desséché à 80 °C sous vide poussé pendant 2 h, puis séchez à 80 °C sous vide poussé pendant 2 h.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de glucose liquide.

Equivalent dextrose (ED) : ne s'écarte pas de plus de 10 pour cent de la valeur nominale.

Dans une fiole jaugée de 500 mL, dissolvez une quantité de glucose liquide, correspondant à 2,85-3,15 g de glucides réducteurs calculés en équivalent dextrose, dans de l'*eau R* et complétez à 500,0 mL avec le même solvant. Transférez la solution dans une burette de 50 mL.

Introduisez 25,0 mL de *solution cupri-tartrique R* dans une fiole de 250 mL et ajoutez 18,5 mL de solution à examiner contenue dans la burette, mélangez et ajoutez quelques billes de verre. Placez la fiole sur une plaque chauffante préalablement réglée pour que la solution commence à bouillir après 2 min ± 15 s. Maintenez à ébullition pendant exactement 120 s, ajoutez 1 mL d'une solution de *bleu de méthylène R* à 1 g/L et titrez par la solution à examiner (V_1) jusqu'à disparition de la coloration bleue. Maintenez la solution à ébullition pendant tout le titrage.

Etalonnez la solution cupri-tartrique avec une solution de *glucose R* à 6,00 g/L (V_0).

Calculez l'équivalent dextrose à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{300 \times V_0 \times 100}{V_1 \times M \times D}$$

V_0 = volume total de solution étalon de glucose, en millilitres,

V_1 = volume total de solution à examiner, en millilitres,

M = masse de l'échantillon, en grammes,

D = teneur pour cent de substance sèche dans la substance à examiner.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique l'équivalent dextrose (ED) (= valeur nominale).

04/2009:1525

GLUCOSE LIQUIDE (NÉBULISAT DE)

Glucosum liquidum dispersione desiccatum

DÉFINITION

Mélange de glucose, d'oligosides et de polyosides, obtenu par hydrolyse partielle de l'amidon.

Le degré d'hydrolyse, exprimé en équivalent dextrose (ED), est au minimum de 20 (valeur nominale).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés, blancs ou sensiblement blancs, légèrement hygroscopiques.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 0,1 g de nébulisat de glucose liquide dans 2,5 mL d'*eau R* et chauffez avec 2,5 mL de *solution cupri-tartrique R*. Il se forme un précipité rouge.

B. Plongez pendant 1 s, dans une solution de nébulisat de glucose liquide à 5 g/L, un bâtonnet approprié dont la zone réactive contient de la glucose-oxydase, de la peroxydase et une substance donneuse d'hydrogènes telle que la tétraméthylbenzidine. Observez la zone réactive ; dans les 60 s qui suivent, sa couleur passe du jaune au vert ou au bleu.

C. Le nébulisat de glucose liquide se présente en poudre ou en granulés.

D. Equivalent dextrose (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 12,5 g de nébulisat de glucose liquide dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 7,0.

Mélangez 1 mL d'une solution de *chlorure de potassium R* à 223,6 g/L et 30 mL de solution S.

Dioxyde de soufre (*2.5.29*) : au maximum 20 ppm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 30 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai E. Préparez la solution témoin en utilisant 10 mL d'une *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 6,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 10,00 g de nébulisat de glucose liquide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nébulisat de glucose liquide.

Equivalent dextrose (ED) : ne s'écarte pas de plus de 10 pour cent de la valeur nominale.

Dans une fiole jaugée de 500 mL, dissolvez une quantité de nébulisat de glucose liquide, correspondant à 2,85-3,15 g de glucides réducteurs calculés en équivalent dextrose, dans de l'*eau R* et complétez à 500,0 mL avec le même solvant. Transférez la solution dans une burette de 50 mL.

Introduisez 25,0 mL de *solution cupri-tartrique R* dans une fiole de 250 mL et ajoutez 18,5 mL de solution à examiner contenue dans la burette, mélangez et ajoutez quelques billes de verre. Placez la fiole sur une plaque chauffante préalablement réglée pour que la solution commence à bouillir après 2 min ± 15 s. Maintenez à ébullition pendant exactement 120 s, ajoutez 1 mL d'une solution de *bleu de méthylène R* à 1 g/L et titrez par la

solution à examiner (V_1) jusqu'à disparition de la coloration bleue. Maintenez la solution sous ébullition pendant tout le titrage.
Etalonnez la solution cupri-tartrique avec une solution de *glucose R* à 6,00 g/L (V_0).
Calculez l'équivalent dextrose à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{300 \times V_0 \times 100}{V_1 \times M \times D}$$

V_0 = volume total de solution étalon de glucose, en millilitres,

V_1 = volume total de solution à examiner, en millilitres,

M = masse de l'échantillon, en grammes,

D = teneur pour cent de matière sèche dans la substance.

Contamination microbienne
DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).
DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).
Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).
Absence de salmonelles (*2.6.13*).

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique l'équivalent dextrose (ED) (= valeur nominale).

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le nébulisat de glucose liquide utilisé comme diluant ou liant en granulation humide.

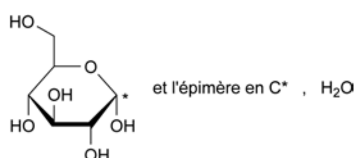
Equivalent dextrose (voir Essai).

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

01/2008:0178
corrigé 6.0

GLUCOSE MONOHYDRATÉ

Glucosum monohydricum



$C_6H_{12}O_6,H_2O$ M_r 198,2
[5996-10-1]

DÉFINITION

(+)-D-Glucopyranose monohydraté.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.
Le glucose monohydraté présente une saveur sucrée.
Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).
B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Mélange de solvants : *eau R, méthanol R* (2:3 *V/V*).
Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de glucose monohydraté dans le mélange de solvants, puis complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.
Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *glucose SCR* dans le mélange de solvants, puis complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.
Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *fructose SCR*, 10 mg de *glucose SCR*, 10 mg de *lactose SCR* et 10 mg de *saccharose SCR* dans le mélange de solvants, puis complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.
Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.
Phase mobile : *eau R, méthanol R, acide acétique anhydre R, chlorure d'éthylène R* (10:15:25:50 *V/V/V/V*) ; mesurez les volumes avec précision car un faible excès d'eau suffit à troubler la solution.
Dépôt : 2 µL ; séchez soigneusement les dépôts.
Développement A : sur un parcours de 15 cm.
Séchage A : dans un courant d'air chaud.
Développement B : immédiatement, sur un parcours de 15 cm, après renouvellement de la phase mobile.
Séchage B : dans un courant d'air chaud.
Détection : pulvérisez une solution de 0,5 g de *thymol R* dans un mélange de 5 mL d'*acide sulfurique R* et de 95 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Chauffez à 130 °C pendant 10 min.
Conformité du système : solution témoin (b) :
– le chromatogramme présente 4 taches nettement séparées.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).
C. Dissolvez 0,1 g de glucose monohydraté dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 3 mL de *solution cupri-tartrique R*, puis chauffez. Il se forme un précipité rouge.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de glucose monohydraté dans de l'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).
Dissolvez 10,0 g de glucose monohydraté dans 15 mL d'*eau R*.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 6,0 g de glucose monohydraté dans 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et ajoutez 0,3 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,15 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 52,5 à + 53,3 (substance anhydre).
Dissolvez 10,0 g de glucose monohydraté dans 80 mL d'*eau R* et ajoutez 0,2 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Laissez reposer pendant 30 min et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Sucres étrangers, amidon soluble, dextrines. Dissolvez 1,0 g de glucose monohydraté dans 30 mL d'*éthanol à 90 pour cent V/V R* en chauffant jusqu'à ébullition. Refroidissez ; l'aspect de la solution ne subit aucune modification.

Sulfites : au maximum 15 ppm, exprimés en SO_2.
Solution à examiner. Dissolvez 5,0 g de glucose monohydraté dans 40 mL d'*eau R*, ajoutez 2,0 mL d'*hydroxyde de*

sodium 0,1 M et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. A 10,0 mL de cette solution, ajoutez 1 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 310 g/L, puis 2,0 mL de *solution de fuchsine décolorée R1* et 2,0 mL d'une solution de *formaldéhyde R* à 0,5 pour cent *V/V*. Laissez reposer pendant 30 min.

Solution témoin. Dissolvez 76 mg de *métabisulfite de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant ; prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R* ; à 3,0 mL de cette solution, ajoutez 4,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez immédiatement 10,0 mL de cette dernière solution, ajoutez 1 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 310 g/L, puis 2,0 mL de *solution de fuchsine décolorée R1* et 2,0 mL d'une solution de *formaldéhyde R* à 0,5 pour cent *V/V*. Laissez reposer pendant 30 min.

Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des 2 solutions, au maximum d'absorption à 583 nm, en utilisant comme liquide de compensation dans les 2 mesures, une solution préparée dans les mêmes conditions à partir de 10,0 mL d'*eau R*. L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle de la solution témoin.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 125 ppm.

Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 7,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 1 ppm, déterminé sur 1,0 g de glucose monohydraté.

Baryum. A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Si la solution présente une opalescence, immédiatement et après 1 h, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 1 mL d'*eau distillée R* et de 10 mL de solution S.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Plomb (*2.4.10*) : au maximum 0,5 ppm.

Eau (*2.5.12*) : 7,0 pour cent à 9,5 pour cent, déterminé sur 0,50 g de glucose monohydraté.

Cendres sulfuriques : au maximum 0,1 pour cent.

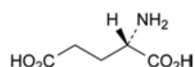
Dissolvez 5,0 g de glucose monohydraté dans 5 mL d'*eau R* et ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique R*. Evaporez au bain-marie à siccité, puis calcinez jusqu'à masse constante. Si nécessaire, répétez le chauffage en ajoutant de l'*acide sulfurique R*.

Pyrogènes (*2.6.8*). Si le glucose monohydraté est destiné à la fabrication de préparations parentérales administrées en grands volumes sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes, l'Autorité compétente peut exiger qu'il satisfasse à l'essai des pyrogènes. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 10 mL d'une solution contenant 55 mg de glucose monohydraté par millilitre d'*eau pour préparations injectables R*.

01/2008:0750
corrigé 6.0

GLUTAMIQUE (ACIDE)

Acidum glutamicum



$C_5H_9NO_4$ M_r 147,1

[56-86-0]

DÉFINITION

L'acide glutamique contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 100,5 pour cent d'acide (2*S*)-2-aminopentanedioïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau bouillante, peu solubles dans l'eau froide, pratiquement insolubles dans l'acide acétique, dans l'acétone et dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez l'acide glutamique par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*acide glutamique SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles. Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans le volume strictement nécessaire d'*eau R*, évaporez à siccité à 60 °C et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. A 2,0 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* et 3,0 mL à 3,5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* pour obtenir le virage de l'indicateur au rouge. Ajoutez un mélange de 3 mL de *solution de formaldéhyde R*, de 3 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et de 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*, auquel de l'*hydroxyde de sodium 1 M* a été ajouté jusqu'à virage au rose. La solution est décolorée. Ajoutez de l'*hydroxyde de sodium 1 M* jusqu'à coloration rouge. Le volume total d'*hydroxyde de sodium 1 M* consommé est de 4,0 mL à 4,7 mL.

ESSAI

Solution S. Dissolvez en chauffant légèrement 5,00 g d'acide glutamique dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 50,0 mL avec le même acide.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*Procédé II, 2.2.2*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Déterminé avec la solution S et calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 30,5 à + 32,5.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g d'acide glutamique dans 5 mL d'*ammoniaque diluée R2* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*acide glutamique SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg d'*acide glutamique SCR* et 10 mg d'*acide aspartique SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Déposez sur la plaque 5 μL de chaque solution. Séchez la plaque dans un courant d'air pendant 15 min. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 20 volumes d'*eau R* et de 60 volumes

de *butanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Dissolvez 0,25 g d'acide glutamique dans 3 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution, additionnée de 1 mL d'*eau R* au lieu de l'*acide nitrique dilué R,* satisfait à l'essai limite des chlorures (200 ppm).

Sulfates (*2.4.13*). Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Ammonium (*2.4.1*). 50 mg d'acide glutamique satisfont à l'essai limite B de l'ammonium (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium* (NH_4) *R*.

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,0 g d'acide glutamique dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 2,0 g d'acide glutamique satisfont à l'essai limite D des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acide glutamique, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'acide glutamique, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez en chauffant légèrement 0,130 g d'acide glutamique dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Refroidissez. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1* jusqu'à virage du jaune au bleu.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 14,71 mg de $C_5H_9NO_4$.

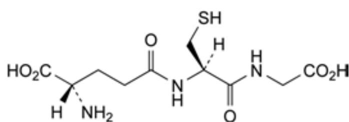
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

04/2008:1670

GLUTATHION

Glutathionum



$C_{10}H_{17}N_3O_6S$ M_r 307,3

[70-18-8]

DÉFINITION

L-γ-Glutamyl-L-cystéinylglycine,

Produit de fermentation.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *glutathion SCR*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de glutathion dans de l'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 15,5 à – 17,5 (substance desséchée).

Dissolvez 1,0 g de glutathion dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Electrophorèse capillaire (*2.2.47*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution d'étalon interne (a). Dissolvez 0,100 g de *phénylalanine R* dans la solution d'électrolyte et complétez à 50,0 mL avec la même solution.

Solution d'étalon interne (b). Prélevez 10,0 mL de solution d'étalon interne (a) et complétez à 100,0 mL avec la solution d'électrolyte.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,200 g de glutathion dans la solution d'électrolyte et complétez à 10,0 mL avec la même solution.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,200 g de glutathion dans la solution d'étalon interne (b) et complétez à 10,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de glutathion dans la solution d'étalon interne (a) et complétez à 10,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la solution d'électrolyte.

Solution témoin (c). Dissolvez 0,200 g de glutathion dans 5 mL de solution d'électrolyte. Ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne (a), 0,5 mL d'une solution de *L-cystéine R* (impureté B) à 2 mg/mL dans la solution d'électrolyte, 0,5 mL d'une solution de *L-glutathion oxydé R* (impureté C) à 2 mg/mL dans la solution d'électrolyte et 0,5 mL d'une solution de *L-γglutamyl-L-cystéine R* (impureté D) à 2 mg/mL dans la solution d'électrolyte. Complétez à 10,0 mL avec la solution d'électrolyte.

Capillaire :

– *matériau* : silice fondue non recouverte,
– *dimensions* : longueur jusqu'à la cellule de détection = 0,5 m ; longueur totale = 0,6 m ; Ø = 75 μm.

Température : 25 °C.

Solution d'électrolyte : dissolvez 1,50 g de *phosphate monosodique anhydre R* dans 230 mL d'*eau R* et ajustez à pH 1,80 avec de l'*acide phosphorique R*. Complétez à 250,0 mL avec de l'*eau R*. Vérifiez le pH et si nécessaire, ajustez avec de l'*acide phosphorique R* ou de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Détection : spectrophotomètre à 200 nm.

Préconditionnement d'un nouveau capillaire : rincez le nouveau capillaire avant la première injection à 138 kPa avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* pendant 20 min et à 138 kPa avec de l'*eau R* pendant 10 min ; pour un équilibrage complet, conditionnez le capillaire avec la solution d'électrolyte à 350 kPa pendant 40 min puis à un voltage de 20 kV pendant 60 min.

Préconditionnement du capillaire : rincez le capillaire avec la solution d'électrolyte à 138 kPa pendant 40 min.

Rinçage avant chaque analyse : rincez le capillaire à 138 kPa avec de l'*eau R* pendant 1 min, à 138 kPa avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* pendant 2 min, à 138 kPa avec de l'*eau R* pendant 1 min, à 138 kPa avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* pendant 3 min et à 138 kPa avec la solution d'électrolyte pendant 10 min.

Injection : solutions à examiner (a) et (b), solutions témoins (b) et (c) et solution d'électrolyte (solution à blanc) : sous pression (3,45 kPa) pendant 5 s.

Migration : appliquez une tension de 20 kV.

Enregistrement : 45 min.

Migration relative par rapport à l'étalon interne (environ 14 min) : impureté A = environ 0,77 ; impureté B = environ 1,04 ; impureté E = environ 1,2 ; impureté C = environ 1,26 ; impureté D = environ 1,3.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'étalon interne et à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ; si nécessaire, augmentez la valeur du pH avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* ;
– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au glutathion dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ; si nécessaire, abaissez la valeur du pH avec de l'*acide phosphorique R* ;
– vérifiez dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (a), qu'il n'y a aucun pic présentant le même temps de migration que le pic dû à l'étalon interne ; corrigez le cas échéant la surface du pic dû à la phénylalanine.

Monographies F-H

Limites : solution à examiner (b) :

– *surfaces corrigées* : divisez la surface des pics par les temps de migration correspondants ;
– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez les rapports entre la surface corrigée du pic dû à l'impureté et la surface corrigée du pic dû à l'étalon interne par le facteur de correction correspondant : impureté B = 3,0 ; impureté D = 1,4 ;
– *impureté C* : au maximum 1,5 fois le rapport entre la surface du pic dû au glutathion et la surface du pic dû à l'étalon interne dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent) ;
– *impureté D* : au maximum le rapport entre la surface du pic dû au glutathion et la surface du pic dû à l'étalon interne dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) ;
– *impuretés A, B, E* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois le rapport entre la surface du pic dû au glutathion et la surface du pic dû à l'étalon interne dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois le rapport entre la surface du pic dû au glutathion et la surface du pic dû à l'étalon interne dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2,5 fois le rapport entre la surface du pic dû au glutathion et la surface du pic dû à l'étalon interne dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois le rapport entre la surface du pic dû au glutathion et la surface du pic dû à l'étalon interne dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 300 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Ammonium (*2.4.1, Procédé B*) : au maximum 200 ppm, déterminé sur 50 mg de glutathion.

Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm.

Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,0 g de glutathion dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Réunissez les phases organiques, ajoutez 10 mL d'*eau R* et agitez pendant 3 min. La phase aqueuse satisfait à l'essai.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de glutathion.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de glutathion.

DOSAGE

Dans une fiole à bouchon rodé, dissolvez 0,500 g de glutathion et 2 g d'*iodure de potassium R* dans 50 mL d'*eau R*. Refroidissez la solution dans de l'eau glacée, ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique R1* et 20,0 mL d'*iode 0,05 M*. Bouchez la fiole et laissez reposer à l'obscurité pendant 15 min. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R*, ajouté vers la fin du titrage. Effectuez un titrage à blanc.

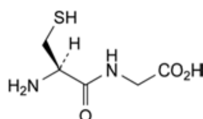
1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 30,73 mg de $C_{10}H_{17}N_3O_6S$.

CONSERVATION

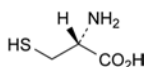
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

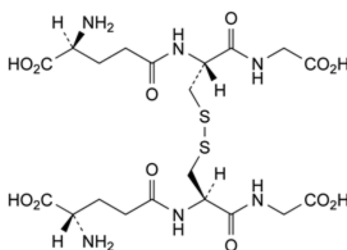
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



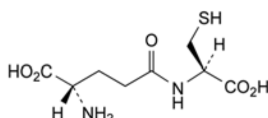
A. L-cystéinylglycine,



B. acide (2*R*)-2-amino-3-sulfanylpropanoïque (cystéine),



C. disulfure de bis(L-γ-glutamyl-L-cystéinylglycine) (L-glutathion oxydé),



D. L-γ-glutamyl-L-cystéine,

E. structure inconnue (produit de dégradation).

01/2009:0462

GLYCÉRIDES HÉMI-SYNTHÉTIQUES SOLIDES

Adeps solidus

DÉFINITION

Mélanges de triglycérides, de diglycérides et de monoglycérides, obtenus soit par estérification d'acides gras naturels avec du glycérol, soit par interestérification de corps gras naturels.

Chaque type de glycérides hémi-synthétiques solides est caractérisé par son point de fusion, son indice d'hydroxyle et son indice de saponification.

Les glycérides hémi-synthétiques solides ne contiennent aucune substance ajoutée.

CARACTÈRES

Aspect : masse cassante, de consistance cireuse, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

Chauffés à 50 °C, les glycérides hémi-synthétiques solides fondent en donnant un liquide incolore ou faiblement jaunâtre.

IDENTIFICATION

Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de glycérides hémi-synthétiques solides dans du *chlorure d'éthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *éther R, chlorure d'éthylène R* (10:90 *V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.

Résultats : le chromatogramme présente une tache à un R_F d'environ 0,6 (R_{st} 1) due aux triglycérides ; il peut également présenter des taches dues aux 1,3-diglycérides (R_{st} 0,5), aux 1,2-diglycérides (R_{st} 0,3) et aux 1-monoglycérides (R_{st} 0,05). S'il n'apparaît pas de taches dues aux glycérides partiels, les essais de point de fusion et d'indice d'hydroxyle (voir Essai) sont également effectués pour confirmer l'identification.

ESSAI

Impuretés à réaction alcaline. Dissolvez 2,00 g de glycérides hémi-synthétiques solides dans un mélange de 1,5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 3,0 mL d'*éther R*. Ajoutez 0,05 mL de *solution de bleu de bromophénol R*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,15 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Point de fusion (*2.2.15*) : 30 °C à 45 °C sans s'écarter de plus de 2 °C de la valeur nominale.

Introduisez les glycérides hémi-synthétiques solides fondus dans le tube capillaire et laissez reposer à une température inférieure à 10 °C pendant 24 h.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,5.

Dissolvez 5,0 g de glycérides hémi-synthétiques solides dans 50 mL du mélange de solvants prescrit.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : au maximum 50 sans s'écarter de plus de 5 unités de la valeur nominale ; au maximum 5 si la valeur nominale est inférieure à 5.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 3.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 3.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 210 à 260 sans s'écarter de plus de 5 pour cent de la valeur nominale, déterminé sur 2,0 g de glycérides hémi-synthétiques solides.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 0,6 pour cent, déterminé sur 5,0 g de glycérides hémi-synthétiques solides.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de glycérides hémi-synthétiques solides satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,05 pour cent, déterminé sur 2,00 g de glycérides hémi-synthétiques solides.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière et de la chaleur.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

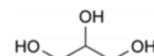
- le point de fusion nominal,
- l'indice d'hydroxyle nominal,
- l'indice de saponification nominal.

Monographies F-H

01/2008:0496

GLYCÉROL

Glycerolum



$C_3H_8O_3$ M_r 92,1

[56-81-5]

DÉFINITION

Propane-1,2,3-triol.

Teneur : 98,0 pour cent *m/m* à 101,0 pour cent *m/m* (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : liquide sirupeux, onctueux au toucher, incolore ou sensiblement incolore, limpide, très hygroscopique.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans l'acétone, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans les huiles essentielles.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Indice de réfraction (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Préparation : à 5 mL de glycérol, ajoutez 1 mL d'*eau R* et mélangez soigneusement.
   Comparaison : *spectre de référence du glycérol à 85 pour cent de la Ph. Eur.*

C. A 1 mL de glycérol, ajoutez 0,5 mL d'*acide nitrique R* et mélangez. Déposez à la surface du liquide 0,5 mL de *solution de dichromate de potassium R*. A la zone de contact, il se développe un anneau bleu qui, en 10 min, ne diffuse pas dans la couche inférieure.

D. Dans une capsule, chauffez 1 mL de glycérol avec 2 g de *sulfate monopotassique R*. Les vapeurs dégagées (acroléine) noircissent un papier filtre imprégné de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R*.

ESSAI

Solution S. Prélevez 100,0 g de glycérol et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*). Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 25 mL avec de l'*eau R* ; la solution est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 50 mL de solution S, ajoutez 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R* ; la solution est incolore. Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,470 à 1,475.

Aldéhydes : au maximum 10 ppm.

Dans une fiole à bouchon rodé, introduisez 7,5 mL de solution S, 7,5 mL d'*eau R* et 1,0 mL de *solution de pararosaniline décolorée R*. Fermez la fiole et laissez reposer pendant 1 h à une température de 25 ± 1 °C. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution mesurée à 552 nm n'est pas supérieure à celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions en utilisant 7,5 mL d'une *solution à 5 ppm de formaldéhyde (CH_2O) R* et 7,5 mL d'*eau R*. L'essai n'est valable que si le témoin est rose.

Esters. A la solution obtenue à la fin de l'essai de l'acidité ou alcalinité, ajoutez 10,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Chauffez à reflux pendant 5 min. Refroidissez la solution et ajoutez 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Le virage de l'indicateur nécessite au moins 8,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Impureté A et substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Prélevez 10,0 mL de solution S et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Prélevez 10,0 g de *glycérol R1* et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 1,000 g de *diéthylèneglycol R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la solution témoin (a).

Solution témoin (d). Mélangez 1,0 mL de solution à examiner et 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (e). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : 6 pour cent de polycyanopropylphényl-siloxane et 94 pour cent de poly(diméthyl)siloxane.

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Rapport de division : 1:10.

Vitesse linéaire : 38 cm/s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0	100
	0 - 16	100 → 220
	16 - 20	220
Chambre à injection		220
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 0,5 μL.

Ordre d'élution : impureté A, glycérol.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 7,0 entre les pics dus à l'impureté A et au glycérol.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté dont le temps de rétention est inférieur à celui du glycérol* : au maximum la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *total de toutes les impuretés dont le temps de rétention est supérieur à celui du glycérol* : au maximum 5 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,05 pour cent).

Composés halogénés : au maximum 35 ppm.

A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, 5 mL d'*eau R* et 50 mg d'*alliage nickel-aluminium exempt d'halogènes R*. Chauffez au bain-marie pendant 10 min, laissez refroidir et filtrez. Lavez la fiole et le filtre à l'*eau R* jusqu'à obtention de 25 mL de filtrat. A 5 mL du filtrat, ajoutez 4 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, 2,5 mL d'*eau R*, 0,5 mL d'*acide nitrique R* et 0,05 mL de *solution de nitrate d'argent R2*, mélangez puis laissez reposer pendant 2 min. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un témoin préparé simultanément avec 7,0 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R*, 4 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, 0,5 mL d'*eau R*, 0,5 mL d'*acide nitrique R* et 0,05 mL de *solution de nitrate d'argent R2*.

Sucres. Chauffez au bain-marie un mélange de 10 mL de solution S et de 1 mL d'*acide sulfurique dilué R* pendant 5 min. Ajoutez 3 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* exempte de carbonate, préparée selon le procédé décrit pour l'*hydroxyde de sodium 1 M* exempt de carbonate (*4.2.2*) et mélangez. Ajoutez, goutte à goutte, 1 mL de *solution de sulfate de cuivre R* récemment préparée. La solution est bleue et limpide. Continuez à chauffer au bain-marie pendant 5 min. La solution reste bleue et il ne se forme pas de précipité.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 10 ppm.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures. Préparez le témoin avec 1 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R* complété à 15 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 5 ppm.

Prélevez 8 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 1,000 g de glycérol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,01 pour cent, déterminé sur 5,0 g de glycérol chauffés à ébullition puis enflammés.

DOSAGE

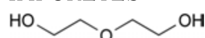
Mélangez soigneusement 0,075 g de glycérol avec 45 mL d'*eau R*. Ajoutez 25,0 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique 0,1 M* et de 20 volumes de *periodate de sodium 0,1 M*. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min. Ajoutez 5,0 mL d'une solution d'*éthylèneglycol R* à 500 g/L et laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 20 min. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 9,21 mg de $C_3H_8O_3$.

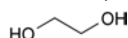
CONSERVATION

En récipient étanche.

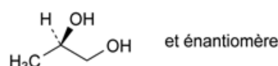
IMPURETÉS



A. 2,2′-oxydiéthanol (diéthylèneglycol),



B. éthane-1,2-diol (éthylèneglycol),



C. (*RS*)-propane-1,2-diol (propylèneglycol).

01/2008:0497

GLYCÉROL À 85 POUR CENT

Glycerolum (85 per centum)

DÉFINITION

Solution aqueuse de propane-1,2,3-triol.

Teneur : 83,5 pour cent *m/m* à 88,5 pour cent *m/m* de propane-1,2,3-triol ($C_3H_8O_3$; M_r 92,1).

CARACTÈRES

Aspect : liquide sirupeux, onctueux au toucher, incolore ou sensiblement incolore, limpide, très hygroscopique.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans l'acétone, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans les huiles essentielles.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Indice de réfraction (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence du glycérol à 85 pour cent de la Ph. Eur.*

C. A 1 mL de glycérol à 85 pour cent, ajoutez 0,5 mL d'*acide nitrique R* et mélangez. Déposez à la surface du liquide 0,5 mL de *solution de dichromate de potassium R*. A la zone de contact, il se développe un anneau bleu qui, en 10 min, ne diffuse pas dans la couche inférieure.

D. Dans une capsule, chauffez 1 mL de glycérol à 85 pour cent avec 2 g de *sulfate monopotassique R*. Les vapeurs dégagées (acroléine) noircissent un papier filtre imprégné de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R*.

ESSAI

Solution S. Prélevez 117,6 g de glycérol à 85 pour cent et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*). Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 25 mL avec de l'*eau R* ; la solution est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 50 mL de solution S, ajoutez 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R* ; la solution est incolore. Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,449 à 1,455.

Aldéhydes : au maximum 10 ppm.

Dans une fiole à bouchon rodé, introduisez 7,5 mL de solution S, 7,5 mL d'*eau R* et 1,0 mL de *solution de pararosaniline décolorée R*. Fermez la fiole et laissez reposer pendant 1 h à une température de 25 ± 1 °C. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution mesurée à 552 nm n'est pas supérieure à celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions en utilisant 7,5 mL d'une *solution à 5 ppm de formaldéhyde (CH_2O) R* et 7,5 mL d'*eau R*. L'essai n'est valable que si le témoin est rose.

Esters. A la solution obtenue à la fin de l'essai de l'acidité ou alcalinité, ajoutez 10,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Chauffez à reflux pendant 5 min. Refroidissez la solution et ajoutez 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Le virage de l'indicateur nécessite au moins 8,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Impureté A et substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Prélevez 10,0 mL de solution S et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Prélevez 11,8 g de *glycérol à 85 pour cent R1* et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 1,000 g de *diéthylèneglycol R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la solution témoin (a).

Solution témoin (d). Mélangez 1,0 mL de solution à examiner et 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (e). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 30 m, Ø = 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : 6 pour cent de polycyanopropylphényl-siloxane et 94 pour cent de poly(diméthyl)siloxane.

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Rapport de division : 1:10.

Vitesse linéaire : 38 cm/s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0	100
	0 - 16	100 → 220
	16 - 20	220
Chambre à injection		220
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 0,5 µL.

Ordre d'élution : impureté A, glycérol.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 7,0 entre les pics dus à l'impureté A et au glycérol.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté dont le temps de rétention est inférieur à celui du glycérol* : au maximum la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *total de toutes les impuretés dont le temps de rétention est supérieur à celui du glycérol* : au maximum 5 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,05 pour cent).

Composés halogénés : au maximum 30 ppm.

A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, 5 mL d'*eau R* et 50 mg d'*alliage nickel-aluminium exempt d'halogènes R*. Chauffez au bain-marie pendant 10 min, laissez refroidir et filtrez. Lavez la

fiole et le filtre à l'*eau R* jusqu'à obtention de 25 mL de filtrat. A 5 mL du filtrat, ajoutez 4 mL d'*éthanol à 96 pour cent R,* 2,5 mL d'*eau R,* 0,5 mL d'*acide nitrique R* et 0,05 mL de *solution de nitrate d'argent R2,* mélangez puis laissez reposer pendant 2 min. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un témoin préparé simultanément avec 7,0 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R,* 4 mL d'*éthanol à 96 pour cent R,* 0,5 mL d'*eau R,* 0,5 mL d'*acide nitrique R* et 0,05 mL de *solution de nitrate d'argent R2*.

Sucres. Chauffez au bain-marie un mélange de 10 mL de solution S et de 1 mL d'*acide sulfurique dilué R* pendant 5 min. Ajoutez 3 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* exempte de carbonate, préparée selon le procédé décrit pour l'*hydroxyde de sodium 1 M* exempt de carbonate (*4.2.2*) et mélangez. Ajoutez, goutte à goutte, 1 mL de *solution de sulfate de cuivre R* récemment préparée. La solution est bleue et limpide. Continuez à chauffer au bain-marie pendant 5 min. La solution reste bleue et il ne se forme pas de précipité.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 10 ppm.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures. Préparez le témoin avec 1 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R* complété à 15 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 5 ppm.

Prélevez 8 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 12,0 pour cent à 16,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de glycérol à 85 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,01 pour cent, déterminé sur 5,0 g de glycérol à 85 pour cent chauffés à ébullition puis enflammés.

DOSAGE

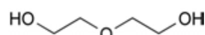
Mélangez soigneusement 0,075 g de glycérol à 85 pour cent avec 45 mL d'*eau R*. Ajoutez 25,0 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique 0,1 M* et de 20 volumes de *periodate de sodium 0,1 M*. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min. Ajoutez 5,0 mL d'une solution d'*éthylèneglycol R* à 500 g/L et laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 20 min. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 9,21 mg de $C_3H_8O_3$.

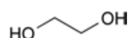
CONSERVATION

En récipient étanche.

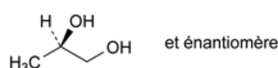
IMPURETÉS



A. 2,2′-oxydiéthanol (diéthylèneglycol),



B. éthane-1,2-diol (éthylèneglycol),



C. (*RS*)-propane-1,2-diol (propylèneglycol).

01/2008:1427

GLYCÉROL (DIBÉHÉNATE DE)

Glyceroli dibehenas

DÉFINITION

Mélange de diacylglycérols, principalement du dibéhénylglycérol, contenant des quantités variables de mono- et triacylglycérols, obtenus par estérification du *glycérol (0496)* par l'acide béhénique (docosanoïque).

Teneur :

– *monoacylglycérols* : 15,0 pour cent à 23,0 pour cent,
– *diacylglycérols* : 40,0 pour cent à 60,0 pour cent,
– *triacylglycérols* : 21,0 pour cent à 35,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : masse dure, cireuse ou poudre ou paillettes onctueuses, blanches ou sensiblement blanches.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, partiellement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent chaud.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 65 °C à 77 °C.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de dibéhénate de glycérol dans du *toluène R* en chauffant légèrement et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 1,0 g de *dibéhénate de glycérol SCR* dans du *toluène R* en chauffant légèrement et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *hexane R, éther R* (30:70 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *rhodamine B R* à 0,1 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* ; examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats : les taches du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position à celles du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 4,0, déterminé sur 1,0 g de dibéhénate de glycérol. Utilisez comme solvant un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et de *toluène R,* en chauffant légèrement.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 3,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 145 à 165.

Effectuez le dosage à chaud.

Glycérol libre : au maximum 1,0 pour cent, déterminé comme décrit dans le dosage.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé C*). Portez la température de la colonne à 240 °C et utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Composition du mélange des acides gras constitutifs du dibéhénate de glycérol :

– *acide palmitique* : au maximum 3,0 pour cent,
– *acide stéarique* : au maximum 5,0 pour cent,
– *acide arachidique* : au maximum 10,0 pour cent,
– *acide béhénique* : au minimum 83,0 pour cent,
– *acide érucique* : au maximum 3,0 pour cent,
– *acide lignocérique* : au maximum 3,0 pour cent.

Nickel (*2.4.31*) : au maximum 1 ppm.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de dibéhénate de glycérol. Utilisez la *pyridine R* comme solvant.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g de dibéhénate de glycérol.

DOSAGE

Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution mère. Introduisez 0,100 g de *glycérol R* dans une fiole, ajoutez du *tétrahydrofurane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Pesez 0,2 g (*m*) de dibéhénate de glycérol dans un flacon de 15 mL. Ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R*, agitez et chauffez doucement à environ 35 °C. Pesez à nouveau le flacon et calculez la masse totale du solvant et de la substance (*M*).

Solutions témoins. Dans 4 flacons de 15 mL, introduisez respectivement 0,25 mL, 0,5 mL, 1,0 mL et 2,5 mL de solution mère et ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R*. Pesez chaque flacon et calculez la concentration en glycérol en milligrammes par gramme de chaque solution témoin.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,6 m, Ø = 7 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (5 μm) présentant un diamètre de pores de 10 nm.

Phase mobile : *tétrahydrofurane R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : réfractomètre différentiel.

Injection : 40 μL ; lors de l'injection de la solution à examiner, maintenez le flacon à environ 35 °C pour éviter la précipitation.

Rétention relative par rapport au glycérol (temps de rétention = environ 15 min) : triacylglycérols = environ 0,73 ; diacylglycérols = environ 0,76 ; monoacylglycérols = environ 0,82.

Calculs :

– *glycérol libre* : à partir de la courbe d'étalonnage obtenue avec les solutions témoins, déterminez la concentration (*C*) en milligrammes par gramme dans la solution à examiner et calculez la teneur pour cent dans la substance à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{C \times M}{m \times 10}$$

– *monoacylglycérols* : calculez la teneur pour cent en monoacyglycérols à l'aide de l'expression suivante :

$$A - D$$

A = teneur pour cent en monoacylglycérols déterminée par procédé de normalisation,
D = teneur pour cent en acides gras libres.

Calculez la teneur pour cent en acides gras libres à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{I_A \times 340}{561,1}$$

I_A = indice d'acide.

– *diacylglycérols, triacylglycérols* : déterminez la teneur pour cent de chacun par le procédé de normalisation.

01/2008:1428

GLYCÉROL (DISTÉARATE DE)

Glyceroli distearas

DÉFINITION

Mélange de diacylglycérols, principalement distéarylglycérol, contenant des quantités variables de mono- et triacylglycérols. Il est obtenu par glycérolyse partielle d'huiles végétales contenant principalement des triacylglycérols des acides palmitique (héxadécanoïque) et stéarique (octadécanoïque) ou par estérification du glycérol par de l'acide stéarique. Les acides gras peuvent être d'origine végétale ou animale.

Teneur :

– *monoacylglycérols* : 8,0 pour cent à 22,0 pour cent,
– *diacylglycérols* : 40,0 pour cent à 60,0 pour cent,
– *triacylglycérols* : 25,0 pour cent à 35,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : masse dure, cireuse, ou poudre, ou paillettes onctueuses, blanches ou sensiblement blanches.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, partiellement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent chaud.

IDENTIFICATION

Première identification : C, D.

Seconde identification : A, B.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 50 °C à 60 °C (type I et II), 50 °C à 70 °C (type III).

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,5 g de distéarate de glycérol dans du *chlorure de méthylène R* en chauffant légèrement et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,5 g de *distéarate de glycérol SCR* dans du *chlorure de méthylène R* en chauffant légèrement et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *hexane R, ether R* (30:70 *V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Détection : pulvérisez une solution de *rhodamine B R* à 0,1 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Conformité du système : solution témoin :

– le chromatogramme présente 4 taches nettement séparées.

Résultats : les taches du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position à celles du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Composition en acides gras (voir Essai) selon le type indiqué sur l'étiquette.

D. Le distéarate de glycérol satisfait aux limites du dosage (teneur en diacylglycérols).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 6,0, déterminé sur 1,0 g.

Utilisez comme solvant un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et de *toluène R* en chauffant légèrement.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 3,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 165 à 195, déterminé sur 2,0 g. Effectuez le dosage à chaud.

Glycérol libre : au maximum 1,0 pour cent, déterminé comme décrit dans le dosage.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé C*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-1.

Composition du mélange des acides gras constitutifs du distéarate de glycérol :

Distéarate de glycérol	Composition en acides gras
Type I	*Acide stéarique* : 40,0 pour cent à 60,0 pour cent
	Somme des teneurs en acides palmitique et stéarique : au minimum 90,0 pour cent
Type II	*Acide stéarique* : 60,0 pour cent à 80,0 pour cent
	Somme des teneurs en acides palmitique et stéarique : au minimum 90,0 pour cent
Type III	*Acide stéarique* : 80,0 pour cent à 99,0 pour cent
	Somme des teneurs en acides palmitique et stéarique : au minimum 96,0 pour cent

Nickel (*2.4.31*) : au maximum 1 ppm.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de distéarate de glycérol. Utilisez la *pyridine R* comme solvant.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent.

Monographies F-H

DOSAGE

Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Pesez 0,200 g (*m*) de distéarate de glycérol, dans un flacon de 15 mL. Ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez jusqu'à dissolution. Pesez à nouveau le flacon et calculez la masse totale du solvant et de la substance (*M*).

Solutions témoins. Dans 3 flacons de 15 mL, pesez respectivement 2,0 mg, 5,0 mg et 10,0 mg de *glycérol R*. Ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R*. Dans un 4e flacon introduisez 2,0 mg de *glycérol R* et ajoutez 10,0 mL de *tétrahydrofurane R*. Pesez à nouveau les flacons et calculez la concentration en glycérol en milligrammes par gramme dans chacune des solutions témoins.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,6 m, Ø = 7 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (5 μm) présentant un diamètre de pores de 10 nm.

Phase mobile : *tétrahydrofurane R*.

Débit : 1 mL/min.

Détecteur : réfractomètre différentiel.

Injection : 40 μL.

Rétention relative par rapport au glycérol (temps de rétention = environ 15 min) : triacylglycérols = environ 0,75 ; diacylglycérols = environ 0,80 ; monoacylglycérols = environ 0,85.

Calculs :

– *glycérol libre* : à partir de la courbe d'étalonnage obtenue avec les solutions témoins, déterminez la concentration (*C*) en milligrammes par gramme dans la solution à examiner et calculez la teneur pour cent dans la substance à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{C \times M}{m \times 10}$$

– *mono-, di- et triacylglycérols* : calculez la teneur pour cent en utilisant le procédé de normalisation.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type de distéarate de glycérol.

01/2008:2213

GLYCÉROL (MONOCAPRYLATE DE)

Glyceroli monocaprylas

DÉFINITION

Mélange de monoacylglycérols, principalement du mono-*O*-octanoylglycérol, contenant des quantités variables de di- et triacylglycérols, obtenus par estérification directe du glycérol par l'acide caprylique (octanoïque), suivie d'une étape de distillation dans le cas du monocaprylate de glycérol (type II).

Teneur :

– *monocaprylate de glycérol (type I)* :
  – *monoacylglycérols* : 45,0 pour cent à 75,0 pour cent,
  – *diacylglycérols* : 20,0 pour cent à 50,0 pour cent,
  – *triacylglycérols* : au maximum 10,0 pour cent,
– *monocaprylate de glycérol (type II)* :
  – *monoacylglycérols* : au minimum 80,0 pour cent,
  – *diacylglycérols* : au maximum 20,0 pour cent,
  – *triacylglycérols* : au maximum 5,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux ou masse onctueuse, incolore ou légèrement jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et facilement soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Composition en acides gras (voir Essai).
B. Le monocaprylate de glycérol satisfait aux limites du dosage (monoacylglycérols).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 3,0.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé C*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22-2.

Composition du mélange des acides gras constitutifs du monocaprylate de glycérol :

– *acide caproïque* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide caprylique* : au minimum 90,0 pour cent,
– *acide caprique* : au maximum 10,0 pour cent,
– *acide laurique* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide myristique* : au maximum 0,5 pour cent.

Glycérol libre : au maximum 3,0 pour cent.

Dissolvez 1,20 g de monocaprylate de glycérol dans 25,0 mL de *chlorure de méthylène R*. Chauffez à environ 50 °C puis laissez refroidir et ajoutez 100 mL d'*eau R*. Agitez et ajoutez 25,0 mL de *solution acétique d'acide periodique R*. Agitez et laissez reposer pendant 30 min. Ajoutez 40 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 75 g/L. Laissez reposer pendant 1 min. Titrez l'iode par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* jusqu'à décoloration de la phase aqueuse. Effectuez un essai à blanc.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 2,3 mg de glycérol.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de monocaprylate de glycérol.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,5 pour cent.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. A 0,25 g de monocaprylate de glycérol, ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez pour dissoudre.

Solution témoin (a). A 0,25 g de *monocaprylate de glycérol SCR*, ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez pour dissoudre.

Solution témoin (b). A 50 mg de *1-octanoate de glycérol R* et 50 mg de *1-décanoate de glycérol R*, ajoutez 2,5 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez pour dissoudre.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 10 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 0,1 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Débit : 2,3 mL/min.

Rapport de division : 1:50.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 3	60
	3 - 38	60 → 340
	38 - 50	340
Chambre à injection		350
Détecteur		370

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Identification des pics : utilisez le chromatogramme fourni avec le *monocaprylate de glycérol SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux mono-, di- et triacylglycérols.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus au 1-octanoate de glycérol et au 1-décanoate de glycérol.

Pour le calcul de la teneur en mono-, di- et triacylglycérols, ne tenez pas compte des pics dont le temps de rétention est inférieur à celui des monoacylglycérols et qui sont dus à des impuretés du solvant et aux acides gras libres.

Calculez la teneur pour cent en acides gras libres (*C*) à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{I_A \times 144}{561,1}$$

I_A = indice d'acide du monocaprylate de glycérol.

Calculez les teneurs en mono-, di- et triacylglycérols à l'aide des équations suivantes :

$$\text{Teneur en monoacylglycérols} = \frac{X \times (100 - A - B - C)}{100}$$

$$\text{Teneur en diacylglycérols} = \frac{Y \times (100 - A - B - C)}{100}$$

$$\text{Teneur en triacylglycérols} = \frac{Z \times (100 - A - B - C)}{100}$$

A = teneur pour cent en glycérol libre (voir Essai),
B = teneur pour cent en eau,
X = teneur en monoacylglycérols obtenue par normalisation,
Y = teneur en diacylglycérols obtenue par normalisation,
Z = teneur en triacylglycérols obtenue par normalisation.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type de monocaprylate de glycérol (type I ou II).

01/2011:2392

GLYCÉROL (MONOCAPRYLOCAPRATE DE)

Glyceroli monocaprylocapras

DÉFINITION

Mélange de monoacylglycérols, principalement du mono-*O*-octanoylglycérol et du mono-*O*-décanoylglycérol, contenant des quantités variables de di- et triacylglycérols, obtenus par estérification directe du glycérol par les acides caprylique (octanoïque) et caprique (décanoïque), suivie d'une étape de distillation dans le cas du monocaprylocaprate de glycérol (type II).

Teneur :

– *monocaprylocaprate de glycérol (type I)* :
  – *monoacylglycérols* : 45,0 pour cent à 75,0 pour cent,
  – *diacylglycérols* : 20,0 pour cent à 50,0 pour cent,
  – *triacylglycérols* : au maximum 10,0 pour cent,
– *monocaprylocaprate de glycérol (type II)* :
  – *monoacylglycérols* : au minimum 80,0 pour cent,
  – *diacylglycérols* : au maximum 20,0 pour cent,
  – *triacylglycérols* : au maximum 5,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux ou masse onctueuse, incolore ou légèrement jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et facilement soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Composition en acides gras (voir Essai).

B. Le monocaprylocaprate de glycérol satisfait aux limites du dosage (monoacylglycérols).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 3,0.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé C*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-2.

Composition du mélange des acides gras constitutifs du monocaprylocaprate de glycérol :

– *acide caproïque* : au maximum 3,0 pour cent,
– *acide caprylique* : 50,0 pour cent à 90,0 pour cent,
– *acide caprique* : 10,0 pour cent à 50,0 pour cent,
– *acide laurique* : au maximum 3,0 pour cent,
– *acide myristique* : au maximum 1,0 pour cent.

Glycérol libre : au maximum 3,0 pour cent.

Dissolvez 1,20 g de monocaprylocaprate de glycérol dans 25,0 mL de *chlorure de méthylène R*. Chauffez à environ 50 °C puis laissez refroidir et ajoutez 100 mL d'*eau R*. Agitez et ajoutez 25,0 mL de *solution acétique d'acide periodique R*. Agitez et laissez reposer pendant 30 min. Ajoutez 40 mL d'une *solution d'iodure de potassium R* à 75 g/L. Laissez reposer pendant 1 min. Titrez l'iode par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* jusqu'à décoloration de la phase aqueuse. Effectuez un essai à blanc.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 2,3 mg de glycérol.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de monocaprylocaprate de glycérol.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,5 pour cent.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Monographies F-H

Solution à examiner. A 0,25 g de monocaprylocaprate de glycérol, ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez pour dissoudre.

Solution témoin (a). A 0,25 g de *monocaprylocaprate de glycérol SCR*, ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez pour dissoudre.

Solution témoin (b). A 50 mg de *1-octanoate de glycérol R* et 50 mg de *1-décanoate de glycérol R*, ajoutez 2,5 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez pour dissoudre.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 10 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 0,1 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 2,3 mL/min.

Rapport de division : 1:50.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 3	60
	3 - 38	60 → 340
	38 - 50	340
Chambre à injection		350
Détecteur		370

Detection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Identification des pics : utilisez le chromatogramme fourni avec le *monocaprylocaprate de glycérol SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux mono-, di- et triacylglycérols.

Conformité du système : solution témoin (b) :
– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus au mono-octanoate de glycérol et au monodécanoate de glycérol.

Pour le calcul de la teneur en mono-, di- et triacylglycérols, ne tenez pas compte des pics dont le temps de rétention est inférieur à celui des monoacylglycérols et qui sont dus à des impuretés du solvant et aux acides gras libres.

Calculez la teneur pour cent en acides gras libres (*C*) à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{I_A \times 144}{561,1}$$

I_A = indice d'acide du monocaprylocaprate de glycérol.

Calculez les teneurs en mono-, di- et triacylglycerols à l'aide des équations suivantes :

$$\text{Teneur en monoacylglycérols} = \frac{X \times (100 - A - B - C)}{X + Y + Z}$$

$$\text{Teneur en diacylglycérols} = \frac{Y \times (100 - A - B - C)}{X + Y + Z}$$

$$\text{Teneur en triacylglycérols} = \frac{Z \times (100 - A - B - C)}{X + Y + Z}$$

A = teneur pour cent en glycérol libre (voir Essai),

B = teneur pour cent en eau,

X = surface du pic dû aux monoacylglycérols,

Y = surface du pic dû aux diacylglycérols,

Z = surface du pic dû aux triacylglycérols.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type de monocaprylocaprate de glycérol (type I ou II).

01/2008:1429
corrigé 6.0

GLYCÉROL (MONOLINOLÉATE DE)

Glyceroli monolinoleas

DÉFINITION

Mélange de monoacylglycérols, principalement du mono-oléylglycérol et du monolinoléylglycérol, contenant des quantités variables de di- et triacylglycérols, obtenu par glycérolyse partielle d'huiles végétales contenant principalement des triacylglycérols de l'acide linoléique (*cis,cis*-9,12-octadécadiénoïque). Un antioxydant approprié peut être ajouté.

Teneur :
– *monoacylglycérols* : 32,0 pour cent à 52,0 pour cent,
– *diacylglycérols* : 40,0 pour cent à 55,0 pour cent,
– *triacylglycérols* : 5,0 pour cent à 20,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, de couleur ambrée, pouvant être partiellement solidifié à température ambiante.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Indice d'iode (voir Essai).

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de monolinoléate de glycérol dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 1,0 g de *monolinoléate de glycérol SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *hexane R, éther R* (30:70 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *rhodamine B R* à 0,1 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats : les taches du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position à celles du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 6,0, déterminé sur 1,0 g de monolinoléate de glycérol.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : 100 à 140.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 12,0, déterminé sur 2,0 g de monolinoléate de glycérol.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 160 à 180, déterminé sur 2,0 g de monolinoléate de glycérol.

Glycérol libre : au maximum 6,0 pour cent, déterminé comme décrit dans le dosage.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé C*).

Composition du mélange des acides gras constitutifs du monolinoléate de glycérol :
– *acide palmitique* : 4,0 pour cent à 20,0 pour cent,
– *acide stéarique* : au maximum 6,0 pour cent,

– *acide oléique* : 10,0 pour cent à 35,0 pour cent,
– *acide linoléique* : au minimum 50,0 pour cent,
– *acide linolénique* : au maximum 2,0 pour cent,
– *acide arachidique* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide eicosénoïque* : au maximum 1,0 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de monolinoléate de glycérol. Utilisez un mélange à volumes égaux de *méthanol anhydre R* et de *chlorure de méthylène R* comme solvant.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent.

DOSAGE

Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Pesez à 0,1 mg près, environ 0,2 g (*m*) de monolinoléate de glycérol, dans un flacon de 15 mL. Ajoutez 5 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez jusqu'à dissolution. Pesez à nouveau le flacon et calculez la masse totale du solvant et de la substance (*M*).

Solutions témoins. Dans 4 flacons de 15 mL, pesez à 0,1 mg près, respectivement environ 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg de *glycérol R*. Ajoutez 5 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez jusqu'à obtention d'un mélange homogène. Pesez à nouveau les flacons et calculez la concentration en glycérol en milligrammes par gramme dans chacune des solutions témoins.

Colonne :
– *dimensions* : l = 0,6 m, Ø = 7 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm.

Phase mobile : *tétrahydrofurane R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : réfractomètre différentiel.

Injection : 40 µL.

Rétention relative par rapport au glycérol (temps de rétention = environ 15,6 min) : triacylglycérols = environ 0,76 ; diacylglycérols = environ 0,80 ; monoacylglycérols = environ 0,86.

Calculs :
– *glycérol libre* : à partir de la courbe d'étalonnage obtenue avec les solutions témoins, déterminez la concentration (*C*) en glycérol en milligrammes par gramme dans la solution à examiner et calculez la teneur pour cent en glycérol libre dans la substance à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{C \times M}{m \times 10}$$

– *mono-, di- et triacylglycérols* : calculez la teneur pour cent en mono-, di- et triacylglycérols à l'aide du procédé de normalisation.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:1430
corrigé 6.3

GLYCÉROL (MONO-OLÉATE DE)

Glyceroli mono-oleas

DÉFINITION

Mélange de monoacylglycérols, principalement du mono-oléylglycérol, contenant des quantités variables de di- et triacylglycérols. Il est défini par sa teneur nominale en monoacylglycérols et est obtenu par glycérolyse partielle d'huiles végétales contenant principalement des triacylglycérols de l'acide oléique (*cis*-9-octadécénoïque) ou par estérification du glycérol par l'acide oléique, cet acide gras étant d'origine végétale ou animale. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

Teneur :

	Teneur nominale en acylglycérol (pour cent)		
	40	**60**	**90**
Monoacylglycérols	32,0 - 52,0	55,0 - 65,0	90,0 - 101,0
Diacylglycérols	30,0 - 50,0	15,0 - 35,0	< 10,0
Triacylglycérols	5,0 - 20,0	2,0 - 10,0	< 2,0

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux ambré, pouvant être partiellement solidifié à température ambiante.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Indice d'iode (voir Essai).

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de mono-oléate de glycérol dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 1,0 g de *mono-oléate de glycérol SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *hexane R, éther R* (30:70 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *rhodamine B R* à 0,1 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats : les taches du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position à celles du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Le mono-oléate de glycérol satisfait aux limites du dosage (teneur en monoacylglycérols).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 6,0, déterminé sur 1,0 g de mono-oléate de glycérol.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : 65,0 à 95,0.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 12,0, déterminé sur 2,0 g de mono-oléate de glycérol.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 150-175, déterminé sur 2,0 g de mono-oléate de glycérol.

Glycérol libre : au maximum 6,0 pour cent, déterminé comme décrit dans le dosage.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé C*).

Composition du mélange des acides gras constitutifs du mono-oléate de glycérol :
– *acide palmitique* : au maximum 12,0 pour cent,
– *acide stéarique* : au maximum 6,0 pour cent,
– *acide oléique* : au minimum 60,0 pour cent,
– *acide linoléique* : au maximum 35,0 pour cent,
– *acide linolénique* : au maximum 2,0 pour cent,
– *acide arachidique* : au maximum 2,0 pour cent,
– *acide eicosénoïque* : au maximum 2,0 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de mono-oléate de glycérol. Utilisez un mélange à volumes égaux de *méthanol anhydre R* et de *chlorure de méthylène R* comme solvant.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent.

Monographies F-H

DOSAGE

Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Pesez, à 0,1 mg près, environ 0,2 g (*m*) de mono-oléate de glycérol dans un flacon de 15 mL. Ajoutez 5 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez jusqu'à dissolution. Pesez à nouveau le flacon et calculez la masse totale du solvant et de la substance (*M*).

Solutions témoins. Dans 4 flacons de 15 mL, pesez, à 0,1 mg près, respectivement environ 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg de *glycérol R*. Ajoutez 5 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez jusqu'à obtention d'un mélange homogène. Pesez à nouveau les flacons et calculez la concentration en glycérol en milligrammes par gramme dans chacune des solutions témoins.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,6 m, Ø = 7 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm.

Phase mobile : *tétrahydrofurane R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : réfractomètre différentiel.

Injection : 40 µL.

Rétention relative par rapport au glycérol (temps de rétention = environ 15,6 min) : triacylglycérols = environ 0,76 ; diacylglycérols = environ 0,79 ; monoacylglycérols = environ 0,85.

Calculs :

– *glycérol libre* : à partir de la courbe d'étalonnage obtenue avec les solutions témoins, déterminez la concentration (*C*) en glycérol en milligrammes par gramme dans la solution à examiner et calculez la teneur pour cent en glycérol libre dans la substance à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{C \times M}{m \times 10}$$

– *mono-, di- et triacylglycérols* : calculez la teneur pour cent en mono-, di- et triacylglycérols à l'aide du procédé de normalisation.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la teneur nominale en monoacylglycérol.

01/2008:0495

GLYCÉROL (MONOSTÉARATE DE) 40-55

Glyceroli monostearas 40-55

DÉFINITION

Mélange de monoacylglycérols, principalement du monostéarylglycérol, contenant des quantités variables de di- et triacylglycérols. Il est obtenu par glycérolyse partielle d'huiles végétales contenant principalement des triacylglycérols des acides palmitique (héxadécanoïque) et stéarique (octadécanoïque) ou par estérification du glycérol par de l'acide stéarique. Les acides gras peuvent être d'origine végétale ou animale.

Teneur :

– *monoacylglycérols* : 40,0 pour cent à 55,0 pour cent,
– *diacylglycérols* : 30,0 pour cent à 45,0 pour cent,
– *triacylglycérols* : 5,0 pour cent à 15,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : masse dure, cireuse, ou poudre, ou paillettes onctueuses, blanches ou sensiblement blanches.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent à 60 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : C, D.

Seconde identification : A, B.

A. Point de fusion (*2.2.15*) : 54 °C à 66 °C.
Introduisez la substance à examiner fondue dans les tubes capillaires. Laissez reposer pendant 24 h dans un récipient bien fermé.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 0,5 g de substance à examiner dans du *chlorure de méthylène R* en chauffant légèrement et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Solution témoin. Dissolvez 0,5 g de *monostéarate de glycérol 40-55 SCR* dans du *chlorure de méthylène R* en chauffant légèrement et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*
Phase mobile : *hexane R, éther R* (30:70 *V/V*).
Dépôt : 10 µL.
Développement : sur un parcours de 15 cm.
Détection : pulvérisez une solution de *rhodamine B R* à 0,1 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.
Conformité du système : solution témoin :
– le chromatogramme présente 4 taches nettement séparées.
Résultats : les taches du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position à celles du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Composition en acides gras (voir Essai) selon le type indiqué sur l'étiquette.

D. Le monostéarate de glycérol 40-55 satisfait aux limites du dosage (teneur en monoacylglycérols).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 3,0, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

Utilisez comme solvant un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et de *toluène R* et chauffez légèrement.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 3,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 158 à 177, déterminé sur 2,0 g de substance à examiner. Effectuez le dosage à chaud.

Glycérol libre : au maximum 6,0 pour cent, déterminé comme décrit dans le dosage.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé C*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-1.

Composition du mélange des acides gras constitutifs du monostéarate de glycérol 40-55 :

Monostéarate de glycérol 40-55	Composition en acides gras
Type I	*Acide stéarique* : 40,0 pour cent à 60,0 pour cent
	Somme des teneurs en acides palmitique et stéarique : au minimum 90,0 pour cent
Type II	*Acide stéarique* : 60,0 pour cent à 80,0 pour cent
	Somme des teneurs en acides palmitique et stéarique : au minimum 90,0 pour cent
Type III	*Acide stéarique* : 80,0 pour cent à 99,0 pour cent
	Somme des teneurs en acides palmitique et stéarique : au minimum 96,0 pour cent

Nickel (*2.4.31*) : au maximum 1 ppm.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de substance à examiner. Utilisez la *pyridine R* comme solvant et chauffez doucement.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent.

DOSAGE

Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Pesez 0,200 g (*m*) de substance à examiner, dans un flacon de 15 mL. Ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez jusqu'à dissolution. Pesez à nouveau le flacon et calculez la masse totale du solvant et de la substance (*M*).

Solutions témoins. Dans 4 flacons de 15 mL, pesez respectivement 2,5 mg, 5,0 mg, 10,0 mg et 20,0 mg de *glycérol R*. Ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez jusqu'à obtention d'un mélange homogène. Pesez à nouveau les flacons et calculez la concentration en glycérol en milligrammes par gramme dans chacune des solutions témoins.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,6 m, Ø = 7 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm.

Phase mobile : *tétrahydrofurane R*.

Débit : 1 mL/min.

Détecteur : réfractomètre différentiel.

Injection : 40 µL.

Rétention relative par rapport au glycérol (temps de rétention = environ 15 min) : triacylglycérols = environ 0,75 ; diacylglycérols = environ 0,80 ; monoacylglycérols = environ 0,85.

Calculs :

– *glycérol libre* : à partir de la courbe d'étalonnage obtenue avec les solutions témoins, déterminez la concentration (*C*) en milligrammes par gramme dans la solution à examiner et calculez la teneur pour cent dans la substance à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{C \times M}{m \times 10}$$

– *mono-, di- et triacylglycérols* : calculez la teneur pour cent en utilisant le procédé de normalisation.

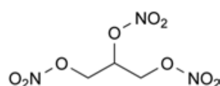
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type de monostéarate de glycérol 40-55.

01/2008:1331
corrigé 6.4

GLYCÉRYLE (TRINITRATE DE), SOLUTION DE

Glyceroli trinitratis solutio



$C_3H_5N_3O_9$ M_r 227,1

DÉFINITION

Solution éthanolique de trinitrate de glycéryle.

Teneur : 1 pour cent *m/m* à 10 pour cent *m/m* de trinitrate de propane-1,2,3-triyle et 96,5 pour cent à 102,5 pour cent de la teneur déclarée en trinitrate de glycéryle indiquée sur l'étiquette.

CARACTÈRES

Aspect : solution limpide, incolore ou légèrement jaune.

Solubilité : miscible à l'acétone et à l'éthanol anhydre.

Solubilité du trinitrate de glycéryle pur : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre, miscible à l'acétone.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

La solution diluée de trinitrate de glycéryle doit toujours être diluée avec de l'éthanol anhydre afin d'éviter la précipitation de gouttelettes de trinitrate de glycéryle pur dans la solution.

Après examen, les résidus et solutions obtenus dans les identifications et dans les essais doivent être chauffés au bain-marie pendant 5 min avec de la solution diluée d'hydroxyde de sodium R.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : déposez 50 µL d'une solution de trinitrate de glycéryle, diluée si nécessaire à une concentration de 10 g/L avec de l'*éthanol anhydre R*, sur une pastille de *bromure de potassium R* et faites évaporer le solvant sous vide.

Comparaison : *spectre de référence du trinitrate de glycéryle de la Ph. Eur.*

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Diluez une quantité de solution de trinitrate de glycéryle équivalant à 50 mg de trinitrate de glycéryle dans de l'*acétone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Diluez 0,05 mL de *solution de trinitrate de glycéryle SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 1 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *acétate d'éthyle R, toluène R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution amidonnée d'iodure de potassium R* récemment préparée ; exposez à la lumière ultraviolette à 254 nm pendant 15 min puis examinez à la lumière du jour.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. La solution de trinitrate de glycéryle satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

La solution diluée de trinitrate de glycéryle doit toujours être diluée avec de l'éthanol anhydre afin d'éviter la précipitation de gouttelettes de trinitrate de glycéryle pur dans la solution.

Après examen, les résidus et solutions obtenus dans les identifications et dans les essais doivent être chauffés au bain-marie pendant 5 min avec de la solution diluée d'hydroxyde de sodium R.

Aspect de la solution. Diluez si nécessaire la solution de trinitrate de glycéryle à une concentration de 10 g/L avec de l'*éthanol anhydre R*. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Nitrates inorganiques. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Diluez si nécessaire la solution de trinitrate de glycéryle à une concentration de 10 g/L avec de l'*éthanol anhydre R*.

Solution témoin. Dissolvez 5 mg de *nitrate de potassium R* dans 1 mL d'*eau R* et complétez à 100 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acétone R, toluène R* (15:30:60 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Monographies F-H

Séchage : dans un courant d'air jusqu'à disparition complète des vapeurs d'acide acétique.

Détection : pulvérisez abondamment de la *solution amidonnée d'iodure de potassium R* récemment préparée ; exposez à la lumière ultraviolette à 254 nm pendant 15 min puis examinez à la lumière du jour.

Limite :

– *ion nitrate* : s'il apparaît une tache due à l'ion nitrate dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent de la teneur en trinitrate de glycéryle, calculé en nitrate de potassium).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez une quantité de solution de trinitrate de glycéryle équivalant à 2 mg de trinitrate de glycéryle dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,10 g de *solution de trinitrate de glycéryle SCR* et une quantité de *tétranitrate de pentaérythrityle dilué SCR* correspondant à 1,0 mg de tétranitrate de pentaérythrityle dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Traitez aux ultrasons et filtrez si nécessaire.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du pic principal.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au trinitrate de glycéryle et au tétranitrate de pentaérythrityle.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent, exprimé en trinitrate de glycéryle),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3 pour cent, exprimé en trinitrate de glycéryle),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

DOSAGE

Solution à examiner. Préparez une solution contenant 1,0 mg de trinitrate de glycéryle dans 250,0 mL de *méthanol R*.

Solution témoin. Dissolvez 70,0 mg de *nitrite de sodium R* dans du *méthanol R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 500,0 mL avec du *méthanol R*.

Dans 3 fioles jaugées de 50 mL, introduisez 10,0 mL de solution à examiner, 10,0 mL de solution témoin et 10 mL de *méthanol R* comme blanc. A chaque fiole, ajoutez 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, fermez la fiole, mélangez et laissez reposer à température ambiante pendant 30 min. Ajoutez 10 mL de *solution d'acide sulfanilique R* et 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* puis mélangez. Après 4 min précises, ajoutez 10 mL de *solution de dichlorhydrate de naphthyléthylènediamine R*, complétez au volume avec de l'*eau R* et mélangez. Après 10 min, lisez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à examiner et de la solution témoin à 540 nm en utilisant le blanc comme liquide de compensation.

Calculez la teneur pour cent en trinitrate de glycéryle à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_T \times m_S \times C}{A_R \times m_T \times 60,8}$$

A_T = absorbance de la solution à examiner,

m_T = masse de la prise d'essai, en milligrammes,

C = teneur pour cent en nitrite de sodium utilisé comme témoin,

A_R = absorbance de la solution témoin,

m_S = masse de nitrite de sodium, en milligrammes.

CONSERVATION

Conservez les solutions diluées (10 g/L) à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 15 °C.

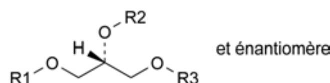
Conservez les solutions plus concentrées à l'abri de la lumière, à une température de 15 °C à 20 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la teneur déclarée en trinitrate de glycéryle.

IMPURETÉS

A. nitrates inorganiques,



B. R1 = NO_2, R2 = R3 = H : nitrate de (2*RS*)-2,3-dihydroxypropyle,

C. R1 = R3 = H, R2 = NO_2 : nitrate de 2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyle,

D. R1 = R2 = NO_2, R3 = H : dinitrate de (2*RS*)-3-hydroxypropane-1,2-diyle,

E. R1 = R3 = NO_2, R2 = H : dinitrate de 2-hydroxypropane-1, 3-diyle.

01/2008:0614
corrigé 6.0

GLYCINE

Glycinum



$C_2H_5NO_2$ M_r 75,1
[56-40-6]

DÉFINITION

Acide 2-aminoacétique.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

La glycine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *glycine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*éthanol à 60 pour cent V/V R* et évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres.

Monographies F-H

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine.

   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 50 mg de glycine dans 5 mL d'*eau R*, ajoutez 1 mL de *solution concentrée d'hypochlorite de sodium R* et faites bouillir pendant 2 min. Ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R* et faites bouillir pendant 4-5 min. Ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique R* et 1 mL d'une solution de *résorcinol R* à 20 g/L, faites bouillir pendant 1 min et refroidissez. Ajoutez 10 mL d'*eau R* et mélangez. A 5 mL de cette solution, ajoutez 6 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. La solution est violette et présente une fluorescence jaune-vert. Après quelques minutes, la coloration vire à l'orangé puis au jaune, en conservant une intense fluorescence.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de glycine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,9 à 6,4.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances décelables par la ninhydrine. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de glycine dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *glycine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 200 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *glycine SCR* et 10 mg d'*alanine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Plaque : plaque recouverte de *cellulose pour chromatographie R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, butanol R* (20:20:60 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à 80 °C pendant 30 min.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 100-105 °C pendant 15 min.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Limites : dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 75 ppm.

Dissolvez 0,67 g de glycine dans de l'*eau R* et complétez à 15 mL avec le même solvant.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de glycine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de glycine.

DOSAGE

Dissolvez 70,0 mg de glycine dans 3 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez immédiatement après dissolution par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 7,51 mg de $C_2H_5NO_2$.

01/2009:0308
corrigé 6.4

GOMME ARABIQUE (NÉBULISAT DE)

Acaciae gummi dispersione desiccatum

DÉFINITION

Le nébulisat de gomme arabique est obtenu à partir d'une solution de gomme arabique.

CARACTÈRES

Le nébulisat de gomme arabique se dissout complètement et rapidement, après environ 20 min, dans 2 fois sa masse d'eau. Le liquide obtenu est incolore ou jaunâtre, dense, visqueux, adhésif, translucide, faiblement acide au papier tournesol bleu. Le nébulisat de gomme arabique est pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Examiné au microscope, dans l'*l'éthanol à 96 pour cent R*, le nébulisat de gomme arabique se présente principalement sous la forme de particules sphéroïdales d'un diamètre d'environ 4-40 µm, contenant une cavité centrale avec 1 ou plusieurs bulles d'air. Quelques petits fragments plats sont visibles. Seules des traces d'amidon sont visibles. La préparation ne présente pas de tissus végétaux.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de glucose et fructose.

   Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente 3 bandes dues au galactose, à l'arabinose et au rhamnose. Il n'apparaît pas d'autres bandes importantes, en particulier dans la partie supérieure du chromatogramme.

C. Dissolvez 1 g de nébulisat de gomme arabique dans 2 mL d'*eau R* en agitant fréquemment pendant 20 min. Ajoutez 2 mL d'*l'éthanol à 96 pour cent R*. Par agitation, il se forme un gel blanc et consistant qui redevient fluide après addition de 10 mL d'*eau R*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 3,0 g de nébulisat de gomme arabique dans 25 mL d'*eau R* en agitant pendant 10 min. Laissez reposer pendant 20 min et complétez à 30 mL avec de l'*eau R*.

Glucose et fructose. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dans un tube à centrifugation à paroi épaisse, introduisez 0,100 g de nébulisat de gomme arabique. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide trifluoracétique R* à 100 g/L. Agitez énergiquement pour dissoudre le gel en formation, bouchez le tube et chauffez le mélange à 120 °C pendant 1 h. Centrifugez l'hydrolysat obtenu, transvasez avec précaution le surnageant limpide dans un ballon de 50 mL, ajoutez 10 mL d'*eau R* et évaporez à siccité sous pression réduite. Au film limpide obtenu ajoutez 0,1 mL d'*eau R*, puis 0,9 mL de *méthanol R*. Centrifugez pour séparer le précipité amorphe. Recueillez le surnageant et, si nécessaire, complétez à 1 mL avec du *méthanol R*.

Monographies F-H

Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*arabinose R*, 10 mg de *galactose R*, 10 mg de *glucose R*, 10 mg de *rhamnose R* et 10 mg de *xylose R* dans 1 mL d'*eau R*, puis complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : solution de *phosphate monosodique R* à 16 g/L, *butanol R*, *acétone R* (10:40:50 *V/V/V*).

Dépôts : 10 µL en bandes.

Développement A : sur un parcours de 10 cm.

Séchage A : dans un courant d'air chaud pendant quelques minutes.

Développement B : sur un parcours de 15 cm avec la même phase mobile.

Séchage B : à 110 °C pendant 10 min.

Détection : pulvérisez de la *solution d'aldéhyde anisique R* et chauffez à 110 °C pendant 10 min.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin présente 5 bandes colorées, nettement séparées, dues au galactose (vert-gris ou vert), au glucose (gris), à l'arabinose (vert-jaune), au xylose (gris-vert ou gris-jaune) et au rhamnose (vert-jaune), par ordre de R_F croissant. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ne présente pas de bande grise ni de bande vert-gris entre les bandes correspondant au galactose et à l'arabinose dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Amidon, dextrine et agar-agar. Faites bouillir 10 mL de solution S et refroidissez. Ajoutez 0,1 mL d'*iode 0,05 M*. Il ne se développe pas de coloration bleue ou brun-rouge.

Gomme de sterculia

A. Dans une éprouvette à bouchon rodé de 10 mL, graduée tous les 0,1 mL, introduisez 0,2 g de nébulisat de gomme arabique et 10 mL d'*éthanol à 60 pour cent V/V R* et agitez. Le volume du gel qui peut se former n'est pas supérieur à 1,5 mL.

B. A 1,0 g de nébulisat de gomme arabique ajoutez 100 mL d'*eau R* et agitez. Au mucilage, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 5,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Tanins. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Il se forme un précipité gélatineux, mais ni le précipité, ni le liquide ne sont bleu foncé.

Gomme adragante. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de glucose et fructose.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ne présente pas de bande gris-vert ou gris-jaune correspondant à la bande du xylose dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de nébulisat de gomme arabique.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 4,0 pour cent.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^4 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

La caractéristique suivante peut être pertinente pour le nébulisat de gomme arabique utilisé comme agent viscosifiant et/ou agent de suspension dans les préparations aqueuses.

Viscosité apparente. Déterminez la viscosité dynamique en utilisant un viscosimètre capillaire (*2.2.9*) ou un viscosimètre rotatif (*2.2.10*) sur une solution de nébulisat de gomme arabique à 100 g/L (substance desséchée).

04/2009:1277

GOMME XANTHANE

Xanthani gummi

[11138-66-2]

DÉFINITION

Polyoside anionique de masse moléculaire élevée produit par fermentation de glucides par *Xanthomonas campestris*. Il se compose d'une chaîne principale constituée d'unités D-glucose liées par des ponts glycosidiques β(1→4) ; 1 unité anhydroglucose sur 2 porte une chaîne latérale triosidique constituée d'un résidu acide glucuronique compris entre 2 unités mannose. La plupart des unités terminales contiennent un groupement pyruvate et l'unité mannose adjacente à la chaîne principale peut être acétylée en C-6.

La gomme xanthane a une masse moléculaire relative voisine de 1×10^6. Elle existe sous la forme de sel sodique, potassique ou calcique.

Teneur : au minimum 1,5 pour cent de groupes pyruvoyle ($C_3H_3O_2$; M_r 71,1) (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune, à écoulement fluide.

Solubilité : soluble dans l'eau en donnant une solution fortement visqueuse, pratiquement insoluble dans les solvants organiques.

IDENTIFICATION

A. Dans un ballon, mettez en suspension 1 g de gomme xanthane dans 15 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Fermez le ballon avec une boule à fermentation contenant de la *solution d'hydroxyde de baryum R* et chauffez avec précaution pendant 5 min. Il apparaît une turbidité blanche dans la solution d'hydroxyde de baryum.

B. Placez, dans un vase à précipiter de 400 mL, 300 mL d'*eau R* préalablement chauffée à 80 °C et maintenue sous agitation mécanique rapide. Ajoutez au point d'agitation maximum un mélange sec de 1,5 g de *gomme de caroube R* et de 1,5 g de gomme xanthane. Agitez jusqu'à dissolution complète, et poursuivez l'agitation pendant au moins 30 min sans laisser la température de l'eau descendre au-dessous de 60 °C. Cessez d'agiter et laissez reposer pendant au moins 2 h. Lorsque la température descend au-dessous de 40 °C, il se forme un gel caoutchouteux solide. Préparez de la même manière une solution témoin contenant 1 pour cent de gomme xanthane, sans gomme de caroube. Il ne se forme pas de gel.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 8,0 pour une solution de gomme xanthane à 10,0 g/L.

2-Propanol. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Prélevez 0,50 g de *2-méthyl-2-propanol R* et complétez à 500 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dans un ballon à fond rond de 1000 mL, ajoutez à 200 mL d'*eau R* 5,0 g de gomme xanthane et 1 mL d'une émulsion de *diméticone R* à 10 g/L dans de la *paraffine liquide R*. Bouchez le ballon et agitez pendant 1 h. Distillez environ 90,0 mL de cette préparation, ajoutez au distillat 4,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Diluez dans de l'*eau R* une quantité appropriée de *2-propanol R* précisément pesée, de façon à obtenir une solution de concentration connue sensiblement égale à 1 mg de 2-propanol par millilitre. A 4,0 mL de cette solution, ajoutez 4,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 1,8 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (149-177 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Température :

– *colonne* : 165 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 200 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 5 µL.

Rétention relative par rapport au 2-propanol : 2-méthyl-2-propanol = environ 1,5.

Limite :

– *2-propanol* : au maximum 750 ppm.

Autres polyosides. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dans un tube à centrifugation à paroi épaisse, introduisez 10 mg de gomme xanthane. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide trifluoracétique R* à 230 g/L. Agitez énergiquement pour dissoudre le gel en formation, bouchez le tube et chauffez le mélange à 120 °C pendant 1 h. Centrifugez l'hydrolysat obtenu, transvasez avec précaution le surnageant limpide dans un ballon de 50 mL, ajoutez 10 mL d'*eau R* et évaporez à siccité sous pression réduite. Reprenez le résidu dans 10 mL d'*eau R* et évaporez à nouveau à siccité sous pression réduite. Lavez avec 3 fois 20 mL de *méthanol R* et évaporez sous pression réduite. Au film limpide obtenu, qui ne présente pas l'odeur d'acide acétique, ajoutez 0,1 mL d'*eau R*, puis 1 mL de *méthanol R*. Centrifugez pour séparer le précipité amorphe. Recueillez le surnageant et, si nécessaire, complétez à 1 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *glucose R* et 10 mg de *mannose R* dans 2 mL d'*eau R*, puis complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : solution de *phosphate monosodique R* à 16 g/L, *butanol R*, *acétone R* (10:40:50 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL en bandes.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Détection : pulvérisez une solution préparée en dissolvant 0,5 g de *diphénylamine R* dans 25 mL de *méthanol R* additionné de 0,5 mL d'*aniline R* et de 2,5 mL d'*acide phosphorique R*. Chauffez à 120 °C pendant 5 min et examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin :

– le chromatogramme présente dans son tiers médian 2 bandes brun-gris nettement séparées dues au glucose et au mannose.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente 2 bandes correspondant aux bandes dues au glucose et au mannose dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Il peut en outre présenter 1 bande rougeâtre et 2 bandes gris-bleu de faible intensité juste au-dessus de la ligne de dépôt. 1 ou 2 bandes gris-bleu peuvent également être visibles dans le quart supérieur du chromatogramme. Aucune autre bande n'est détectée.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 15,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2,5 h sur 1,000 g de gomme xanthane.

Cendres totales (*2.4.16*) : 6,5 pour cent à 16,0 pour cent.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

DOSAGE

Solution à examiner. Dissolvez dans de l'*eau R* une quantité de gomme xanthane correspondant à 120,0 mg de substance desséchée et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 45,0 mg d'*acide pyruvique R* dans de l'*eau R* et complétez à 500,0 mL avec le même solvant.

Introduisez 10,0 mL de solution à examiner dans un ballon à fond rond de 50 mL, ajoutez 20,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et pesez. Chauffez à reflux dans un bain-marie pendant 3 h. Pesez et ajustez à la masse initiale avec de l'*eau R*. Dans une ampoule à décantation, mélangez 2,0 mL de solution obtenue avec 1,0 mL de *solution chlorhydrique de dinitrophénylhydrazine R*. Laissez reposer pendant 5 min, puis ajoutez 5,0 mL d'*acétate d'éthyle R*. Agitez et laissez décanter. Recueillez la phase supérieure et agitez avec 3 fois 5,0 mL de *solution de carbonate de sodium R*. Réunissez les phases aqueuses et complétez à 50,0 mL avec la *solution de carbonate de sodium R*. Mélangez. Traitez 10,0 mL de solution témoin simultanément et de la même manière que la solution à examiner.

Mesurez immédiatement l'absorbance (*2.2.25*) des 2 solutions à 375 nm, en utilisant la *solution de carbonate de sodium R* comme liquide de compensation.

L'absorbance de la solution à examiner n'est pas inférieure à celle de la solution témoin, ce qui correspond à une teneur en groupes pyruvoyle d'au minimum 1,5 pour cent.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

La caractéristique suivante peut être pertinente pour la gomme xanthane utilisée comme viscosifiant.

Viscosité apparente (*2.2.10*) : généralement, au minimum 600 mPa·s.

Dans un vase à précipiter de 500 mL, ajoutez en 45-90 s, 3,0 g de gomme xanthane à 250 mL d'une solution de *chlorure de potassium R* à 12 g/L, en agitant à l'aide d'un agitateur à hélice pourvue de pales à faible inclinaison, tournant à 800 tr/min. Lors de l'addition de la gomme xanthane, veillez à bien désagréger les agglomérats. Ajoutez 44 mL d'*eau R* pour nettoyer les parois du vase de tout résidu adhérant. Agitez la préparation à 800 tr/min pendant 2 h, en maintenant la température à 24 ± 1 °C. Déterminez la viscosité dans les 15 min qui suivent, à 24 ± 1 °C avec un viscosimètre rotatif

Monographies F-H

réglé à 60 tr/min et équipé d'un cylindre d'une hauteur de 1,6 mm et d'un diamètre de 12,7 mm, fixé à un axe de 3,2 mm de diamètre. La distance du haut du cylindre au bas de l'axe est de 25,4 mm et la profondeur d'immersion de 50,0 mm.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour la gomme xanthane utilisée comme agent matriciel dans les comprimés à libération prolongée.

Viscosité apparente : voir essai ci-dessus.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Aptitude à l'écoulement des poudres (*2.9.36*).

01/2008:1149

GOMMES LAQUES

Lacca

DÉFINITION

Produits purifiés obtenus à partir de la sécrétion résineuse de l'insecte femelle *Kerria lacca* (Kerr) Lindinger (*Laccifer lacca* Kerr). Les gommes laques existent en 4 qualités selon la nature du traitement de la gomme graine : gomme laque cireuse, gomme laque blanchie, gomme laque décirée, gomme laque décirée blanchie.

La gomme laque cireuse est obtenue à partir de gomme graine : elle est purifiée par filtration du produit fondu ou par extraction à chaud à l'aide d'un solvant approprié.

La gomme laque blanchie est obtenue à partir de gomme graine par traitement à l'hypochlorite de sodium après dissolution dans une solution alcaline appropriée. Elle est ensuite précipitée par un acide dilué, puis séchée.

La gomme laque décirée est obtenue à partir de gomme laque cireuse ou de gomme graine par traitement avec un solvant approprié. La fraction cireuse, insoluble, est éliminée par filtration.

La gomme laque décirée blanchie est obtenue à partir de gomme laque cireuse ou de gomme graine par traitement à l'hypochlorite de sodium après dissolution dans une solution alcaline appropriée, la fraction insoluble est éliminée par filtration. La gomme laque décirée blanchie est ensuite précipitée par un acide dilué, puis séchée.

CARACTÈRES

Aspect : paillettes jaunes ou orangé-brun, brillantes, translucides, dures ou cassantes, plus ou moins épaisses (gomme laque cireuse et gomme laque décirée), ou poudre blanc crème ou jaune-brun (gomme laque blanchie et gomme laque décirée blanchie).

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, donnant, avec l'éthanol anhydre, une solution plus ou moins opalescente (gomme laque cireuse et gomme laque blanchie) ou limpide (gomme laque décirée et gomme laque décirée blanchie). A chaud, la gomme laque est assez soluble ou soluble dans des solutions alcalines.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Chauffez au bain-marie 0,25 g de gomme laque pulvérisée (500) (*2.9.12*) avec 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* pendant 5 min. Refroidissez la solution et ajoutez 5 mL d'*acétate d'éthyle R*, puis lentement et en agitant, 2 mL d'*acide acétique dilué R*. Agitez et filtrez la phase supérieure sur du *sulfate de sodium anhydre R*.

Solution témoin. Dissolvez 6,0 mg d'*acide aleuritique R* dans 1,0 mL de *méthanol R*, en chauffant légèrement si nécessaire.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique R, méthanol R, chlorure de méthylène R, acétate d'éthyle R* (1:8:32:60 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL, en bandes.

Développement : 2 fois sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution d'aldéhyde anisique R*, chauffez à 100-105 °C pendant 5-10 min et examinez à la lumière du jour.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente plusieurs bandes colorées, dont l'une est semblable quant à sa position et sa coloration à la bande du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Au-dessus de cette bande, le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente une bande rose, surmontée de plusieurs bandes violettes. Au-dessous de la bande due à l'acide aleuritique, il présente une bande bleu clair (acide shellolique) accompagnée de bandes de même couleur mais d'intensité plus faible. D'autres bandes grises et violettes peu intenses peuvent être visibles.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de la colophane.

Résultats : dans le cas de la gomme laque cireuse, le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente une bande gris-bleu plus ou moins intense visible juste au-dessus de la bande due à la thymolphtaléine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Dans le cas de la gomme laque décirée, il n'apparaît pas de bande gris-bleu plus ou moins intense juste au-dessus de la bande due à la thymolphtaléine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : 65 à 95 (substance desséchée).

Examinez 1,00 g de gomme laque grossièrement pulvérisée. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

Colophane. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) selon les indications de l'Identification A avec les modifications suivantes.

Solution à examiner. Dissolvez en chauffant 50 mg de gomme laque pulvérisée (500) (*2.9.12*) dans un mélange de 0,5 mL de *chlorure de méthylène R* et de 0,5 mL de *méthanol R*.

Solution témoin. Dissolvez 2,0 mg de *thymolphtaléine R* dans 1,0 mL de *méthanol R*.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm, repérez dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner les bandes d'atténuation qui ont un R_F voisin de celui de la bande d'atténuation de fluorescence due à la thymolphtaléine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin ; pulvérisez de la *solution d'aldéhyde anisique R*, chauffez à 100-105 °C pendant 5-10 min et examinez à la lumière du jour.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin présente une bande principale de coloration violet-rouge (thymolphtaléine). Dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune des bandes d'atténuation de fluorescence ayant un R_F voisin de celui de la bande due à la thymolphtaléine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin ne présente de coloration violette ou brunâtre plus ou moins intense (colophane). Ne tenez pas compte d'une faible bande violette pouvant être visible à cette hauteur, si elle ne présente pas d'atténuation de fluorescence avant pulvérisation et chauffage.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 3 ppm.

Dans un matras, introduisez 0,33 g de gomme laque et 5 mL d'*acide sulfurique R*, puis ajoutez avec précaution quelques millilitres de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et chauffez à ébullition jusqu'à obtention d'une solution limpide et incolore. Concentrez à chaud pour éliminer l'eau et le plus possible d'acide sulfurique, puis complétez à 25 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de gomme laque satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent pour les gommes laques non blanchies et au maximum 6,0 pour cent pour les gommes laques blanchies, déterminé à l'étuve à 40-45 °C pendant 24 h sur 1,000 g de gomme laque pulvérisée (500) (*2.9.12*).

CONSERVATION

A l'abri de la lumière. La gomme laque blanchie et la gomme laque décirée blanchie sont conservées à une température ne dépassant pas 15 °C.

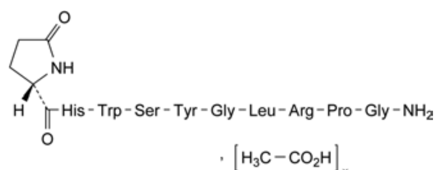
ÉTIQUETAGE

L'étiquetage indique le type de gomme laque.

01/2008:0827
corrigé 7.0

GONADORÉLINE (ACÉTATE DE)

Gonadorelini acetas



$C_{55}H_{75}N_{17}O_{13},xC_2H_4O_2$ M_r 1182 ($C_{55}H_{75}N_{17}O_{13}$)
[34973-08-5]

DÉFINITION

L'acétate de gonadoréline est la forme acétate d'un peptide hypothalamique qui favorise la libération par l'hypophyse d'hormone folliculo-stimulante et d'hormone lutéinisante.
Elle contient au minimum 95,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent du peptide $C_{55}H_{75}N_{17}O_{13}$, calculé par rapport à la substance anhydre et exempte d'acide acétique.
L'acétate de gonadoréline est obtenu par synthèse chimique.

CARACTÈRES

Poudre blanche ou légèrement jaunâtre, soluble dans l'eau et dans une solution d'acide acétique glacial à 1 pour cent *V/V*, assez soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage. Le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions approximatifs au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Utilisez la solution à examiner et la solution témoin (a) préparées dans le dosage.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 6 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 14 volumes d'*eau R*, de 45 volumes de *méthanol R* et de 60 volumes de *chlorure de méthylène R*. Laissez sécher la plaque à l'air pendant 5 min. Déposez au fond d'une cuve à chromatographie un verre de montre contenant un mélange de 10 mL d'une solution de *permanganate de potassium R* à 50 g/L et de 3 mL d'*acide chlorhydrique R*. Fermez la cuve et laissez reposer. Introduisez la plaque desséchée dans la cuve et fermez celle-ci. Laissez la plaque en contact avec les vapeurs de chlore pendant 2 min. Sortez la plaque et exposez-la à un courant d'air froid jusqu'à ce que l'excès de chlore soit éliminé et qu'un échantillon du gel situé au-dessous des points de dépôt ne soit plus coloré en bleu par addition de 0,05 mL de *solution amidonnée d'iodure de potassium R*. Pulvérisez de la *solution amidonnée d'iodure de potassium R*. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. Une solution d'acétate de gonadoréline à 10 g/L est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 10,0 mg d'acétate de gonadoréline dans 1,0 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 1 pour cent *V/V*. Calculé par rapport à la teneur en peptide déterminée dans le dosage, le pouvoir rotatoire spécifique est de – 54 à – 66.

Absorbance (*2.2.25*). Dissolvez 10,0 mg d'acétate de gonadoréline dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Corrigée pour une solution à 10 mg/100 mL sur la base de la teneur en peptide déterminée dans le dosage, l'absorbance mesurée au maximum à 278 nm est de 0,55 à 0,61.

Acides aminés. Opérez au moyen d'un analyseur d'acides aminés. Etalonnez l'appareil avec un mélange en quantités équimolaires d'ammoniaque, de glycine et de la forme L des acides aminés suivants :

lysine	thréonine	alanine	leucine
histidine	sérine	valine	tyrosine
arginine	acide glutamique	méthionine	phénylalanine
acide aspartique	proline	isoleucine	

plus la moitié de la quantité équimolaire de L-cystine. Pour la validation de la méthode, utilisez un étalon interne approprié tel que la *DL-norleucine R*.

Solution à examiner. Dans un tube de verre dur rigoureusement propre, d'une longueur de 100 mm et d'un diamètre intérieur de 6 mm, introduisez 1,0 mg d'acétate de gonadoréline. Ajoutez une quantité appropriée d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 50 pour cent *V/V*. Immergez le tube dans un mélange réfrigérant à une température de – 5 °C, faites le vide dans le tube jusqu'à obtention d'une pression inférieure à 133 Pa, puis scellez. Chauffez à 110-115 °C pendant 16 h. Refroidissez le tube, puis ouvrez-le, transvasez son contenu dans un flacon de 10 mL à l'aide de 5 fois 0,2 mL d'*eau R* et évaporez à siccité sous pression réduite sur de l'*hydroxyde de potassium R*. Dissolvez le résidu dans de l'*eau R*, puis évaporez à siccité sous pression réduite sur de l'*hydroxyde de potassium R*, puis répétez ces opérations une fois. Reprenez le résidu par une solution tampon adaptée à l'analyseur d'acides aminés utilisé et complétez à un volume approprié avec la même solution tampon. Déposez un volume approprié dans l'analyseur d'acides aminés.

Exprimez la teneur de chacun des acides aminés en moles. Calculez la proportion relative des différents acides aminés en attribuant la valeur 1 à la somme divisée par 8 du nombre de moles d'histidine, d'acide glutamique, de leucine, de proline, de glycine, de tyrosine et d'arginine. Les valeurs obtenues se situent dans les limites suivantes : sérine 0,7 à 1,05 ; acide glutamique 0,95 à 1,05 ; proline 0,95 à 1,05 ; glycine 1,9 à 2,1 ; leucine 0,9 à 1,1 ; tyrosine 0,7 à 1,05 ; histidine 0,95 à 1,05 ; arginine 0,95 à 1,05. La lysine et l'isoleucine sont absentes. D'autres acides aminés ne sont éventuellement présents qu'à l'état de traces, à l'exception du tryptophane.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie liquide (*2.2.29*), comme décrit sous Dosage.

Injectez 20 µL de solution témoin (b). Ajustez la sensibilité du système de façon que, dans le chromatogramme obtenu, la hauteur du pic principal représente au moins 50 pour cent de l'échelle totale de l'enregistreur.

Monographies F-H

Injectez 20 μL de solution à examiner. Continuez la chromatographie pendant 2 fois le temps de rétention de la gonadoréline. S'il apparaît d'autres pics que le pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, la surface d'aucun d'entre eux n'est supérieure à 2 fois celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent) et la somme de leur surface n'est pas supérieure à 5 fois celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (5 pour cent). Ne tenez pas compte des pics dont la surface est inférieure à 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Acide acétique (*2.5.34*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg d'acétate de gonadoréline dans un mélange de 5 volumes de phase mobile B et de 95 volumes de phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

L'acétate de gonadoréline contient de 4,0 pour cent à 7,5 pour cent d'acide acétique.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 0,200 g d'acétate de gonadoréline, la teneur en eau n'est pas supérieure à 7,0 pour cent.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 70 UI/mg, si l'acétate de gonadoréline est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

Monographies F-H

DOSAGE

Opérez par chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 mg d'acétate de gonadoréline dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'une ampoule de *gonadoréline SCR* dans de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 0,5 mg/mL.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 2,5 mg d'acétate de gonadoréline dans 1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et chauffez dans un bain-marie à 65 °C pendant 4 h. Ajoutez 1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 5,0 mL avec de l'*eau R*.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne d'acier inoxydable d'une longueur de 0,12 m et d'un diamètre intérieur de 4,0 mm, remplie de *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
- comme phase mobile, à un débit de 1,5 mL/min, un mélange de 13 volumes d'*acétonitrile R* et de 87 volumes d'une solution d'*acide phosphorique R* à 1,18 pour cent *V/V*, préalablement ajustée à pH 2,3 avec de la *triéthylamine R*,
- comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 215 nm.

Injectez 20 μL de solution témoin (c). Le dosage n'est valable que si la résolution entre le premier et le second pic n'est pas inférieure à 2,0.

Injectez 20 μL de solution à examiner et 20 μL de solution témoin (a).

Calculez la teneur en gonadoréline ($C_{55}H_{75}N_{17}O_{13}$) à partir de la surface des pics des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin (a), et de la teneur déclarée en $C_{55}H_{75}N_{17}O_{13}$ de la *gonadoréline SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la masse de peptide par récipient.

01/2011:0498

GONADOTROPINE CHORIONIQUE

Gonadotropinum chorionicum

DÉFINITION

La gonadotropine chorionique est une préparation sèche contenant des glycoprotéines placentaires à activité lutéinisante obtenue par extraction à partir de l'urine de femme enceinte. L'activité de la gonadotropine chorionique est au minimum de 2500 UI/mg.

PRODUCTION

La gonadotropine chorionique est obtenue en utilisant un procédé approprié de fractionnement. Elle est soit desséchée sous vide soit cryodesséchée.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune, amorphe.

Solubilité : soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

Injectée à des rats impubères d'après les indications données dans le titrage, la gonadotropine chorionique provoque l'augmentation de masse des vésicules séminales et de la glande prostatique.

ESSAI

Eau (*2.5.32*) : au maximum 5,0 pour cent.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,02 UI par UI de gonadotropine chorionique, si la gonadotropine chorionique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

L'activité de la gonadotropine chorionique est évaluée par comparaison, dans des conditions données, de sa capacité d'augmenter la masse des vésicules séminales (ou de la glande prostatique) de rats impubères et de la capacité identique de l'étalon international de gonadotropine chorionique, ou d'une préparation de référence étalonnée en Unités Internationales.

L'Unité Internationale correspond à l'activité d'une quantité donnée de l'étalon international constitué par un mélange d'extrait cryodesséché de gonadotropine chorionique, provenant de l'urine de femme enceinte, et de lactose. La correspondance entre les Unités Internationales et l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Utilisez des rats mâles impubères provenant de la même souche et âgés de 19 à 28 jours, en veillant à ce que la différence d'âge ne dépasse pas 3 jours et à ce que la différence de masse entre l'animal le plus lourd et l'animal le plus léger ne dépasse pas 10 g. Répartissez les rats au hasard en 6 groupes égaux d'au moins 5 animaux. Si des nichées de 6 sont disponibles, placez un rat de chaque nichée dans chaque groupe en ayant soin de marquer l'origine de l'animal.

Choisissez 3 doses de la préparation de référence et 3 doses de la préparation à examiner telles que la plus petite d'entre elles produise une réponse positive chez quelques-uns des rats et que la plus forte ne produise pas la réponse maximale chez l'ensemble des rats. Utilisez des doses en progression géométrique. Dans un essai préliminaire, essayez des doses totales de 4 UI, 8 UI et 16 UI ; les doses à retenir dépendent de la sensibilité des animaux, qui peut varier considérablement.

Dissolvez respectivement les quantités totales de la préparation à examiner et de la préparation de référence correspondant aux doses journalières à utiliser, sous un volume d'environ 0,5 mL par dose journalière, dans la *solution saline tamponnée phosphate-albumine pH 7,2 R*. Ajoutez un agent antimicrobien approprié tel que le phénol à une concentration de 4 g/L ou le thiomersal à une concentration de 0,02 g/L. Conservez les solutions à 5 ± 3 °C.

Administrez par voie sous-cutanée à chaque rat la dose journalière attribuée à son groupe, à la même heure, pendant 4 jours consécutifs. Le 5e jour, environ 24 h après la dernière injection, euthanasiez les rats et prélevez les vésicules séminales. Eliminez les liquides et les tissus étrangers annexes et pesez immédiatement les vésicules séminales. Calculez les résultats par les méthodes statistiques habituelles sur la base de la masse des vésicules (un titrage plus précis peut être réalisé par l'introduction d'une correction appropriée à la masse de l'organe en question par rapport à la masse corporelle de l'animal dont il a été retiré ; une analyse de covariance peut être effectuée).

L'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 125 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance de l'activité estimée (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 64 pour cent ni supérieures à 156 pour cent de l'activité indiquée.

CONSERVATION

En récipient étanche, à fermeture inviolable, à l'abri de la lumière et à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche et à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le nombre d'Unités Internationales dans chaque récipient,

– l'activité exprimée en Unités Internationales par milligramme.

01/2008:0719

GONADOTROPINE SÉRIQUE ÉQUINE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Gonadotropinum sericum equinum ad usum veterinarium

DÉFINITION

La gonadotropine sérique équine pour usage vétérinaire est une préparation desséchée de la fraction de glycoprotéines obtenue à partir du sérum ou du plasma de jument gravide. Elle possède des activités folliculo-stimulante et lutéinisante. L'activité de la gonadotropine sérique équine est au minimum de 1000 UI d'activité gonadotropique par milligramme, calculée par rapport à la substance anhydre.

PRODUCTION

La gonadotropine sérique équine peut être préparée par précipitation par l'alcool à 70 pour cent *V/V* suivie d'une purification par un système de chromatographie approprié. La gonadotropine sérique équine est préparée dans des conditions destinées à limiter la contamination microbienne.

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, blanche ou gris pâle.

Solubilité : soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

Administrée selon les indications données dans le titrage, la gonadotropine sérique équine provoque une augmentation de la masse des ovaires chez les rates impubères.

ESSAI

Eau (*2.5.12*) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé sur 80 mg de gonadotropine sérique équine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14, méthode C*) : moins de 0,035 UI par UI de gonadotropine sérique équine, si la gonadotropine sérique équine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

TITRAGE

L'activité de la gonadotropine sérique équine est évaluée par comparaison, dans des conditions données, de sa capacité d'augmenter la masse des ovaires de rates impubères et de la capacité identique de l'étalon international de gonadotropine sérique équine ou d'une préparation de référence étalonnée en Unités Internationales.

L'Unité Internationale correspond à l'activité d'une quantité donnée de l'étalon international constitué par un mélange de lactose et d'extrait cryodesséché de gonadotropine sérique équine provenant de sérum de jument gravide. La correspondance entre l'Unité Internationale et l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Utilisez des rates impubères provenant de la même souche et âgées de 21 à 28 jours, en veillant à ce que la différence d'âge ne dépasse pas 3 jours et à ce que la différence de masse entre l'animal le plus lourd et l'animal le plus léger ne dépasse pas 10 g. Répartissez les rates au hasard en 6 groupes égaux d'au moins 5 animaux. Si des nichées de 6 sont disponibles, placez une rate de chaque nichée dans chaque groupe en ayant soin de marquer l'origine de l'animal.

Choisissez 3 doses de la préparation de référence et 3 doses de la préparation à examiner telles que la plus petite d'entre elles produise une réponse positive chez quelques-unes des rates et que la plus forte ne produise pas la réponse maximale chez l'ensemble des rates. Utilisez des doses en progression géométrique. Dans un essai préliminaire, essayez des doses totales de 8 UI, 12 UI et 18 UI ; les doses à retenir dépendent de la sensibilité des animaux qui peut varier considérablement.

Dissolvez respectivement les quantités totales de la préparation à examiner et de la préparation de référence correspondant aux doses à utiliser, sous un volume d'environ 0,2 mL par dose, dans une solution stérile de *chlorure de sodium R* à 9 g/L contenant 1 mg/mL d'*albumine bovine R*. Conservez les solutions à 5 ± 3 °C.

Administrez par voie sous-cutanée à chaque rate la dose attribuée à son groupe. Répétez l'injection de chaque dose 18 h, 21 h, 24 h, 42 h et 48 h après la première injection. Pas moins de 40 h ni plus de 72 h après la dernière injection, euthanasiez les rates et prélevez les ovaires. Eliminez les liquides et les tissus étrangers annexes et pesez immédiatement les 2 ovaires. Calculez les résultats par les méthodes statistiques habituelles sur la base de la masse combinée des 2 ovaires de chaque rate.

L'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 125 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance de l'activité estimée (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 64 pour cent ni supérieures à 156 pour cent de l'activité indiquée.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche et à fermeture inviolable.

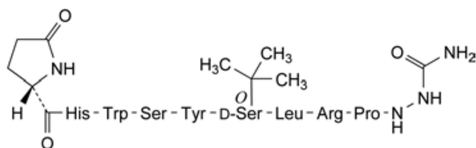
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique l'activité exprimée en Unités Internationales par milligramme.

01/2008:1636

GOSÉRÉLINE

Goserelinum



$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$ M_r 1269
[65807-02-5]

DÉFINITION

1-Carbamoyl-2-[5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-séryl-L-tyrosyl-*O*-(1,1-diméthyléthyl)-D-séryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl]diazane.

Nonapeptide synthétique analogue de la gonadoréline, un décapeptide hypothalamique. La goséréline est obtenue par synthèse chimique et existe sous forme d'acétate.

Teneur : 94,5 pour cent à 103,0 pour cent de peptide $C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$ (substance anhydre et exempte d'acide acétique).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acide acétique glacial. La goséréline se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (*2.2.33*).

Préparation : solution de goséréline à 40 mg/mL dans l'*oxyde de deutérium R* ajusté à pH 4,0 avec de l'*acide acétique deutérié R*.

Résultats : le spectre RMN ^{13}C à découplage protonique obtenu est qualitativement semblable au *spectre de référence de la goséréline de la Ph. Eur.*

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Analyse des acides aminés (*2.2.56*). Pour l'hydrolyse, utilisez la méthode 1 et pour l'analyse, utilisez la méthode 1.

Exprimez la teneur de chaque acide aminé en moles. Calculez les proportions relatives des acides aminés en attribuant la valeur 1 à la somme divisée par 6 du nombre de moles d'acide glutamique, d'histidine, de tyrosine, de leucine, d'arginine et de proline. Les valeurs obtenues se situent dans les limites suivantes : acide glutamique, histidine, tyrosine, leucine, arginine et proline 0,9 à 1,1 ; sérine 1,6 à 2,2. A l'exception du tryptophane, les autres acides aminés ne sont présents qu'à l'état de traces.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 52 à – 56 (substance anhydre et exempte d'acide acétique).

Dissolvez la goséréline dans de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 2 mg/mL.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez de la goséréline dans de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'une ampoule de *goséréline SCR* dans de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution pour essai de résolution (a). Dissolvez le contenu d'une ampoule de *4-D-Ser-goséréline SCR* dans de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 0,1 mg/mL. Préparez un mélange à volumes égaux de cette solution et de la solution témoin (c).

Solution pour essai de résolution (b). Dissolvez le contenu d'une ampoule de *goséréline mélange pour validation SCR* avec 1,0 mL d'*eau R*.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé R* (3,5 µm) présentant un diamètre de pores de 12,5 nm,
- *température* : 50-55 °C.

Phase mobile : *acide trifluoracétique R, acétonitrile pour chromatographie R, eau R* (0,5:200:800 *V/V/V*),

Débit : 0,7-1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µL de la solution à examiner, de la solution témoin (b) et des solutions pour essai de résolution.

Enregistrement : 90 min.

Rétention relative par rapport à la goséréline :
impureté A = environ 0,67 ; impureté C = environ 0,78 ; impureté B = environ 0,79 ; impureté D = environ 0,85 ; impureté E = environ 0,89 ; impureté F = environ 0,92 ; impureté G = environ 0,94 ; impureté H = environ 0,98 ; impureté I = environ 1,43 ; impureté J = environ 1,53 ; impureté K = environ 1,67 ; impureté L = environ 1,77.

Conformité du système :

- *temps de rétention* : goséréline = 40 min à 50 min dans le chromatogramme obtenu avec la solution pour essai de résolution (b) ; si nécessaire, ajustez le débit de la phase mobile ; si l'ajustement du débit ne permet pas d'obtenir un temps de rétention correct du pic principal, changez la composition en acétonitrile de la phase mobile pour obtenir le temps de rétention attendu ;
- *résolution* : au minimum 7,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la goséréline dans le chromatogramme obtenu avec la solution pour essai de résolution (a) ;
- *facteur de symétrie* : 0,8 à 2,5 pour les pics dus à l'impureté A et à la goséréline dans le chromatogramme obtenu avec la solution pour essai de résolution (a) ;
- le chromatogramme obtenu avec la solution pour essai de résolution (b) est semblable au chromatogramme fourni avec la *goséréline mélange pour validation SCR*. 2 pics élués avant le pic principal et correspondant à l'impureté E et à l'impureté G, sont clairement visibles. 3 pics élués après le pic principal sont clairement visibles.

Limites :

- *impureté E* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Acide acétique (*2.5.34*) : 4,5 pour cent à 15,0 pour cent.

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de goséréline dans un mélange de 5 volumes de phase mobile B et de 95 volumes de phase mobile A, puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de phases mobiles.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 10,0 pour cent.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 16 UI/mg, si la goséréline est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Enregistrement : 60 min.

Calculez la teneur en goséréline ($C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$) à partir des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin (a) et de la teneur déclarée en $C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$ de la *goséréline SCR*.

CONSERVATION

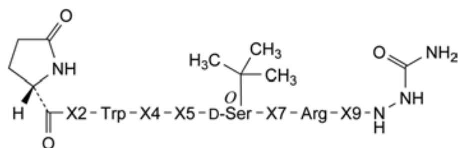
En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la masse de peptide contenue dans le récipient.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L.



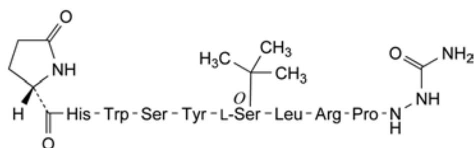
A. X2 = L-His, X4 = D-Ser, X5 = L-Tyr, X7 = L-Leu, X9 = L-Pro : [4-D-sérine]goséréline,

C. X2 = L-His, X4 = L-Ser, X5 = L-Tyr, X7 = L-Leu, X9 = D-Pro : [9-D-proline]goséréline,

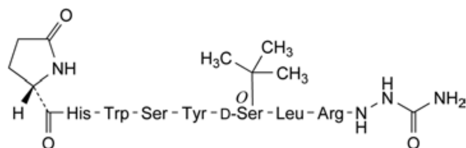
F. X2 = L-His, X4 = L-Ser, X5 = D-Tyr, X7 = L-Leu, X9 = L-Pro : [5-D-tyrosine]goséréline,

G. X2 = D-His, X4 = L-Ser, X5 = L-Tyr, X7 = L-Leu, X9 = L-Pro : [2-D-histidine]goséréline,

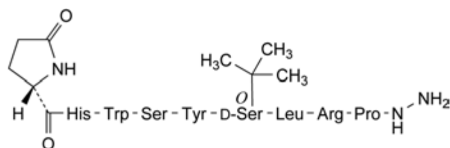
L. X2 = L-His, X4 = L-Ser, X5 = L-Tyr, X7 = D-Leu, X9 = L-Pro : [7-D-leucine]goséréline,



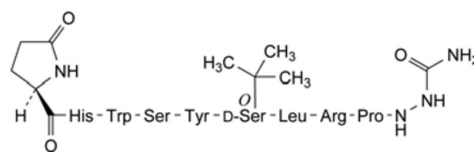
B. [6-[*O*-(1,1-diméthyléthyl)-L-sérine]]goséréline,



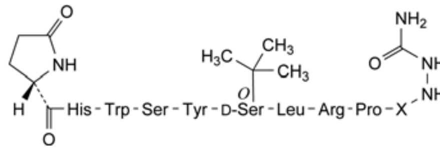
D. 1-carbamoyl-2-[5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-séryl-L-tyrosyl-*O*-(1,1-diméthyléthyl)-D-séryl-L-leucyl-L-arginyl]diazane,



E. 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-séryl-L-tyrosyl-*O*-(1,1-diméthyléthyl)-D-séryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolinohydrazide,

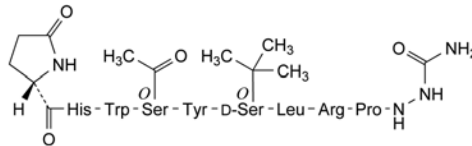


H. [1-(5-oxo-D-proline)]goséréline,



I. X = Pro-Pro : endo-8a,8b-di-L-proline-goséréline,

J. X = Pro : endo-8a-L-proline-goséréline,



K. *O*[4]-acétylgoséréline.

01/2008:0134
corrigé 6.0

GRAISSE DE LAINE

Adeps lanae

DÉFINITION

Substance cireuse purifiée et anhydre, obtenue à partir de laine de mouton (*Ovis aries*). Elle peut contenir au maximum 200 ppm de butylhydroxytoluène.

CARACTÈRES

Aspect : substance jaune de consistance onctueuse. Fondue, la graisse de laine est un liquide jaune, limpide ou presque limpide. La solution de graisse de laine dans l'éther de pétrole est opalescente.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol anhydre bouillant.

La graisse de laine présente une odeur caractéristique.

IDENTIFICATION

A. Dans un tube à essai, dissolvez 0,5 g de graisse de laine dans 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Ajoutez 1 mL d'*anhydride acétique R* et 0,1 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration verte.

B. Dissolvez 50 mg de graisse de laine dans 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique R* et agitez. Il se développe une coloration rouge et une fluorescence vert intense apparaît dans la couche inférieure lorsque le tube est examiné à la lumière du jour et dos à la lumière.

ESSAI

Substances acides ou alcalines hydrosolubles. Faites fondre 5,0 g de graisse de laine au bain-marie et agitez vigoureusement pendant 2 min avec 75 mL d'*eau R* chauffée au préalable à 90-95 °C. Laissez refroidir et filtrez sur un papier filtre rincé au préalable à l'*eau R*. A 60 mL du filtrat, qui peut ne pas être limpide, ajoutez 0,25 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,02 M* ou de 0,15 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M*.

Point de goutte (*2.2.17*) : 38 °C à 44 °C.

Pour remplir la cupule métallique, faites fondre de la graisse de laine au bain-marie et refroidissez à environ 50 °C. Versez dans la cupule et laissez reposer à une température de 15-20 °C pendant 24 h.

Monographies F-H

Pouvoir d'absorption d'eau. Dans un mortier, placez 10 g de graisse de laine fondue et laissez refroidir à température ambiante. Pesez le mortier. A l'aide d'une burette, ajoutez de l'*eau R* par volumes de 0,2-0,5 mL ; entre les additions, agitez vigoureusement pour incorporer l'*eau R*. Au lieu d'un pilon, utilisez une baguette cylindrique en polypropylène haute densité (120 mm de long et 10 mm de diamètre par exemple). Le point de saturation est atteint lorsque des gouttelettes d'eau persistent et ne sont plus incorporées à la masse. Pesez à nouveau le mortier et déterminez la quantité d'eau absorbée par différence de masse. L'échantillon absorbe au minimum 20 g d'*eau R*.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 1,0, déterminé sur 5,0 g de graisse de laine dissous dans 25 mL du mélange de solvants prescrit.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 20.

Avant l'ajout de 0,5 mL de *solution saturée d'iodure de potassium R*, refroidissez la solution obtenue à la température ambiante.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 90 à 105, déterminé sur 2,00 g de graisse de laine en chauffant à reflux pendant 4 h.

Substances oxydables hydrosolubles. A 10 mL du filtrat obtenu dans l'essai des substances acides ou alcalines hydrosolubles, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 0,1 mL de *permanganate de potassium 0,02 M*. Après 10 min, la solution n'est pas complètement décolorée.

Butylhydroxytoluène. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,2 g de *décanoate de méthyle R* dans du *sulfure de carbone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec du *sulfure de carbone R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,0 g de graisse de laine dans du *sulfure de carbone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 1,0 g de graisse de laine dans du *sulfure de carbone R*. Ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec du *sulfure de carbone R*.

Solution témoin. Dissolvez 0,2 g de *butylhydroxytoluène R* dans du *sulfure de carbone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec du *sulfure de carbone R*. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec du *sulfure de carbone R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 1,5 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R* imprégnée de 10 pour cent *m/m* de *poly(diméthyl)siloxane R*.

La colonne est précédée d'une autre colonne remplie de laine de verre silanisée.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 40 mL/min.

Température :

– *colonne* : 150 °C,
– *chambre à injection* : 180 °C,
– *détecteur* : 300 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Limite :

– *butylhydroxytoluène* : au maximum 200 ppm.

Paraffines : au maximum 1,0 pour cent.

Le robinet et les tampons de coton doivent être exempts de graisse. Préparez une colonne d'oxyde d'aluminium anhydre d'une longueur de 0,23 m et d'un diamètre de 20 mm en introduisant dans un tube de verre muni d'un robinet et contenant de l'*éther de pétrole R1*, une pâte d'*oxyde d'aluminium anhydre R* dans de l'*éther de pétrole R1* (desséchez préalablement l'oxyde d'aluminium anhydre en le chauffant dans un four à 600 °C pendant 3 h). Laissez déposer le mélange de façon que la hauteur de la couche de solvant au-dessus de la colonne soit d'environ 40 mm. Dissolvez 3,0 g de graisse de laine dans 50 mL d'*éther de pétrole R1* chaud, refroidissez et faites passer la solution à travers la colonne à un débit de 3 mL/min. Lavez la colonne avec 250 mL d'*éther de pétrole R1*. Réunissez l'éluat et les produits de lavage. Concentrez par distillation jusqu'à obtention d'un faible volume, puis évaporez à siccité au bain-marie. Chauffez le résidu à 105 °C par périodes de 10 min jusqu'à ce que 2 pesées successives ne diffèrent pas de plus de 1 mg. La masse du résidu est au maximum de 30 mg.

Résidus de pesticides : au maximum 0,05 ppm pour chaque pesticide organochloré, 0,5 ppm pour tout autre pesticide et 1 ppm pour la somme des pesticides.

Lavez soigneusement la verrerie utilisée à l'aide d'un détergent exempt de phosphates en procédant de la manière suivante. Immergez la verrerie dans une solution de détergent à 5 pour cent dans de l'eau désionisée et laissez tremper pendant 24 h. Rincez abondamment avec de l'acétone et de l'hexane pour analyse des pesticides, de façon à supprimer les résidus de détergent. N'utilisez jamais la verrerie destinée aux analyses de pesticides pour d'autres opérations et veillez à ce qu'elle soit exempte de solvants chlorés, de matière plastique ou de caoutchouc, en particulier de plastifiants à base de phtalate, de composés oxygénés et de solvants azotés tels que l'acétonitrile. Utilisez de l'hexane, du toluène et de l'acétone pour analyse des pesticides et des réactifs de qualité CLHP pour l'acétate d'éthyle, le cyclohexane et l'eau.

L'essai consiste en un isolement par chromatographie d'exclusion (*2.2.30*) suivi d'une extraction de la phase solide, puis d'une identification par chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à capture d'électrons ou un détecteur thermo-ionique.

ISOLEMENT DES RÉSIDUS DE PESTICIDES. Utilisez un spectrophotomètre UV-visible réglé à une longueur d'onde de 254 nm pour étalonner la colonne pour chromatographie par perméation de gel.

L'étalonnage revêt une importance capitale pour la chromatographie par perméation de gel. Il permet de vérifier si la pression, le débit et la composition du solvant, ainsi que la température et l'état de la colonne se maintiennent à un niveau constant. Etalonnez la colonne à intervalles réguliers à l'aide d'un mélange d'étalonnage préparé de la façon suivante : dans une fiole jaugée de 1000 mL, introduisez 50,00 g d'*huile de maïs R*, 2,00 g de *phtalate de di(2-éthylhexyle) R*, 0,20 g de *méthoxychlore R*, 50,0 mg de *pérylène R*, 50,0 mg de *naphtalène R* et 80,0 mg de *soufre R*. Complétez à 1000,0 mL avec un mélange à volumes égaux de *cyclohexane R* et d'*acétate d'éthyle R*.

Pour étalonner la colonne, réglez le débit de la phase mobile, composée d'un mélange à volumes égaux de *cyclohexane R* et d'*acétate d'éthyle R*, à 5 mL/min. Injectez 5 mL du mélange d'étalonnage et enregistrez le chromatogramme ainsi obtenu. Les temps de rétention des substances à analyser ne doivent pas varier de plus de ± 5 pour cent entre les différents étalonnages. Si les temps de rétention varient de plus de ± 5 pour cent, prenez des mesures correctrices. Un écart excessif peut s'expliquer par l'un des phénomènes suivants :

– mauvais contrôle de la température du laboratoire,
– présence d'air dans la pompe. Ce phénomène peut être vérifié en mesurant le débit : recueillez 25 mL de l'éluat de la colonne dans une fiole jaugée et enregistrez la durée (300 ± 5 s),
– fuite dans le système.

Des variations de pression, de débit de la phase mobile, de température de la colonne ou une contamination de la colonne peuvent avoir une incidence sur les temps de rétention des

pesticides et doivent par conséquent être surveillées. Si le débit ou la pression de la colonne se situent en dehors de l'intervalle prévu, il convient de remplacer la précolonne ou la colonne.

Solution à examiner. Dissolvez 1 g de graisse de laine, exactement pesé, dans une fiole jaugée avec un mélange de 1 volume d'*acétate d'éthyle R* et de 7 volumes de *cylohexane R*. Ajoutez 1 mL d'étalon interne à 2 ppm (*isodrine R* ou *ditalimphos R*) et complétez à 20 mL. *Les solutions d'étalon interne permettent de vérifier si les taux de recouvrement des substances à analyser issues des étapes de purification de la chromatographie par perméation de gel, d'évaporation et d'extraction de la phase solide sont à un niveau acceptable. Les taux de recouvrement des solutions d'étalon interne obtenus à partir de graisse de laine sont déterminés après comparaison de la surface des pics correspondant aux extraits de graisse de laine avec celle des pics correspondant aux solutions d'étalons internes.*

Précolonne :

– *dimensions* : l = 0,075 m, Ø = 21,2 mm,

– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (5 μm).

Colonne de perméation de gel :

– *dimensions* : l = 0,3 m, Ø = 21,2 mm,

– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (5 μm).

Phase mobile : *acétate d'éthyle R, cyclohexane R* (1:7 *V/V*).

Débit : 5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injectez 5 mL de solution à examiner. Rejetez les 95 premiers millilitres d'éluat (après 19 min) contenant la substance à examiner. Dans un cristallisoir, recueillez les 155 mL d'éluat suivants (après 31 min), qui contiennent des résidus de pesticides.

Versez les 155 mL d'éluat issus de la colonne de perméation de gel dans un cristallisoir. Déposez ce cristallisoir dans un évaporateur automatique en réglant la température du bain-marie à 45 °C et la pression d'azote à 55 kPa. Evaporez l'éluat pour n'en conserver que 0,5 mL.

Pour préparer les cartouches d'extraction prétraitées, chauffez pendant 4 h dans un four à moufle à 700 °C du *silicate de magnésium pour analyse des résidus de pesticides R* afin de supprimer l'humidité et les biphényles polychlorés. Laissez le silicate de magnésium refroidir pendant 2 h et transférez-le dans une étuve à 100-105 °C et laissez refroidir pendant 30 min. Transférez ensuite le silicate de magnésium dans un récipient de verre muni d'un bouchon et laissez s'équilibrer pendant 48 h. Cette substance peut être utilisée pendant 2 semaines. Après cette période, il convient de réactiver le silicate de magnésium en le chauffant à nouveau dans un four à moufle à 600 °C pendant 2 h. Retirez le silicate de magnésium du four, laissez refroidir, puis conservez dans un récipient de verre muni d'un bouchon. Pour désactiver le silicate de magnésium, ajoutez 1 pour cent d'*eau R*. Après ajout de l'eau, agitez par intermittence, pendant 15 min, immédiatement avant l'emploi. Le silicate de magnésium désactivé peut être utilisé pendant 1 semaine. Il est important de n'utiliser que du silicate de magnésium désactivé.

Introduisez 1 g de silicate de magnésium désactivé dans une cartouche d'extraction de 6 mL vide.

A ce stade, la fraction GPC contient encore environ 10 pour cent de la graisse de laine considérée ; il convient par conséquent de poursuivre la purification. Deux procédés d'isolement distincts sont appliqués a) aux pesticides organochlorés et aux pesticides pyréthrinoïdes synthétiques, b) aux pesticides organophosphorés. Adaptez sur une rampe à vide, une cartouche d'extraction solide/liquide prétraitée contenant 1 g de *silicate de magnésium pour analyse des résidus de pesticides R* (désactivé) pour analyse des pesticides.

Préparez la cartouche en y ajoutant 10 mL de *toluène R* et laissez le solvant traverser la cartouche. Déposez 0,5 mL du solvant recueilli dans le cristallisoir sur la cartouche prétraitée. Séparez les fractions de pesticides des cartouches au moyen de 20 mL de l'un des solvants ci-après :

a) pour déterminer les pesticides organochlorés et les pesticides pyréthrinoïdes synthétiques : *toluène R*. Une très faible quantité de composants de la graisse de laine élue en même temps.

b) pour déterminer les pesticides organophosphorés : un mélange de 2 volumes d'*acétone R* et de 98 volumes de *toluène R*. Ce mélange est utilisé pour séparer tous les pesticides y compris les pesticides organophosphorés plus polaires. Malheureusement, une certaine quantité de composants de graisse de laine élue en même temps que le solvant, ce qui peut interférer avec le détecteur à capture d'électrons.

Recueillez l'éluat de la cartouche d'extraction dans des flacons de verre de 25 mL. Transférez quantitativement l'éluat dans un cristallisoir en lavant 3 fois la fiole avec 10 mL d'*hexane R*.

Déposez le cristallisoir sur l'évaporateur automatique et faites évaporer les fractions d'extraction de la phase solide jusqu'à 0,5 mL. Réglez la température du bain-marie à 45 °C et la pression d'azote à 55 kPa.

Examinez les résidus par chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) au moyen d'un détecteur à capture d'électrons et d'un détecteur thermo-ionique comme indiqué ci-après.

Taux de recouvrement. Calculez le facteur de correction du recouvrement R_{cf} des étalons internes (*ditalimphos R* ou *isodrine R*) ajoutés à la solution à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_2}{A_1} \times 100$$

A_1 = surface du pic d'étalon interne à 1 ppm en solution,

A_2 = surface du pic de l'étalon interne extrait de la solution à examiner.

Sur les 20 mL de solution à examiner contenant 1 mL d'étalon interne à 2 ppm, prélevez 5 mL. Les 5 mL concentrés à 0,5 mL doivent correspondre à 1 ppm d'étalon interne dans la solution.

L'essai n'est valable que si le taux de recouvrement des étalons internes se situe dans un intervalle de 70 pour cent à 110 pour cent.

Solutions témoins. Préparez les solutions témoins de pesticides à partir des étalons de pesticides à une concentration de 0,5 ppm (voir composition des solutions témoins A à D dans le tableau 0134.-1). Les pesticides disponibles dans le commerce peuvent être achetés. Les étalons individuels doivent présenter une concentration de 10 ppm.

Préparez dans le même temps des solutions de pesticides correspondant à la limite de détection de la méthode (voir compositions recommandées dans le tableau 0134.-1). Ces solutions témoins doivent être utilisées en vue d'optimiser le fonctionnement du détecteur à capture d'électrons et du détecteur thermo-ionique, ce qui permettra d'atteindre les limites de détection de la méthode (solutions témoins E et F).

Afin de préparer les solutions témoins à des concentrations différentes, utilisez une pipette étalonnée et des fioles jaugées. Pour préparer les solutions d'étalon interne G et H, utilisez une balance à 4 décimales, une pipette et des fioles jaugées.

Monographies F-H

Tableau 0134.-1. – *Composition des solutions témoins*

Solution témoin A (0,5 ppm ou 0,5 mg/L) (pesticides organochlorés et pesticides pyréthrinoïdes synthétiques)	Solution témoin B (0,5 ppm ou 0,5 mg/L) (pesticides organochlorés et pesticides pyréthrinoïdes synthétiques)
Cyhalothrine R *Cyperméthrine R* *o,p'-DDE R* *p,p'-DDE R* *p,p'-DDT R* *Deltaméthrine R* *Endrine R* *Heptachlore R* *Heptachlore-époxyde R* *Hexachlorobenzène R* *Lindane R* *Tecnazène R*	*Aldrine R* *o,p'-DDT R* *o,p'-DDD R* *p,p'-DDD R* *Dieldrine R* *α-Endosulfan R* *β-Endosulfan R* *Fenvalérate R* *α-Hexachlorocyclohexane R* *β-Hexachlorocyclohexane R* *δ-Hexachlorocyclohexane R* *Méthoxychlore R* *Perméthrine R*
Solution témoin C (0,5 ppm ou 0,5 mg/L) (pesticides organophosphorés)	**Solution témoin D (0,5 ppm ou 0,5 mg/L) (pesticides organophosphorés)**
Bromophos-éthyle R *Carbophénothion R* *Chlorfenvinphos R* *Diazinon R* *Dichlofenthion R* *Ethion R* *Fenchlorphos R* *Malathion R* *Propétamphos R*	*Bromophos R* *Chlorpyriphos R* *Chlorpyriphos-méthyle R* *Coumaphos R* *Phosalone R* *Pirimiphos-éthyle R* *Tétrachlorovinphos R*
Solution témoin E (étalon interne / détecteur à capture d'électrons)	**Solution témoin F (étalon interne / détecteur thermo-ionique)**
Aldrine R (0,01 mg/L) *Cyperméthrine R* (0,1 mg/L) *o,p'-DDD R* (0,01 mg/L) *Deltaméthrine R* (0,1 mg/L) *Endrine R* (0,01 mg/L) *β-Hexachlorocyclohexane R* (0,01 mg/L)	*Chlorfenvinphos R* (0,05 mg/L) *Diazinon R* (0,05 mg/L) *Ethion R* (0,05 mg/L) *Fenchlorphos R* (0,05 mg/L) *Propétamphos R* (0,05 mg/L)
Solution témoin G (étalon interne / pesticide organophosphoré)	**Solution témoin H (étalon interne / pesticide organochloré)**
Ditalimphos R (2 ppm ou 2,0 mg/L) *Ditalimphos R* (1 ppm ou 1,0 mg/L)	*Isodrine R* (2 ppm ou 2,0 mg/L) *Isodrine R* (1 ppm ou 1,0 mg/L)

IDENTIFICATION ET QUANTIFICATION DES RÉSIDUS DE PESTICIDES. Pour l'identification des résidus de pesticides, comparez les chromatogrammes obtenus avec les chromatogrammes des solutions témoins A à D.

Il est possible d'identifier des pesticides en dopant des échantillons ou en superposant des chromatogrammes au moyen de l'intégrateur d'un ordinateur. L'interprétation des analyses de résidus de pesticides à l'état de traces est extrêmement complexe. Les détecteurs, en particulier les détecteurs à capture d'électrons, peuvent donner lieu à des interférences tant avec la graisse de laine elle-même qu'avec les solvants, les réactifs et l'appareillage utilisés pour l'extraction. Ces pics risquent d'être mal interprétés ou d'induire des résultats faussement positifs. La présence de pesticides peut être confirmée par analyse des échantillons et des étalons sur différents types de colonnes capillaires (voir systèmes chromatographiques A ou B décrits ci-après). Ces pics peuvent être identifiés à l'aide des informations fournies dans le tableau 0134.-2.

Tableau 0134.-2. – *Ordre d'élution des pesticides avec les systèmes chromatographiques A et B*

Système chromatographique A	Système chromatographique B
Tecnazène	Tecnazène
α-Hexachlorocyclohexane	Hexachlorobenzène
Hexachlorobenzène	α-Hexachlorocyclohexane
β-Hexachlorocyclohexane	Diazinon
Lindane	Lindane
Propétamphos	Propétamphos
δ-Hexachlorocyclohexane	Heptachlore
Diazinon	Dichlofenthion
Dichlofenthion	Aldrine
Chlorpyriphos-méthyle	Chlorpyriphos-méthyle
Heptachlore	Fenchlorphos
Fenchlorphos	β-Hexachlorocyclohexane
Aldrine	δ-Hexachlorocyclohexane
Malathion	Pirimiphos-éthyle
Chlorpyriphos	Chlorpyriphos
Bromophos	Bromophos
Pirimiphos-éthyle	Malathion
Heptachlore-époxide	Heptachlore-époxide
Chlorfenvinphos (*E*)	*o,p'*-DDE
Chlorfenvinphos (*Z*)	Chlorfenvinphos (*E*)
Bromophos-éthyle	α-Endosulfan
o,p'-DDE	Chlorfenvinphos (*Z*)
α-Endosulfan	Bromophos-éthyle
Tétrachlorvinphos	*p,p'*-DDE
Dieldrine	Dieldrine
p,p'-DDE	Tétrachlorvinphos
o,p'-DDT	*o,p'*-DDT
Endrine	Endrine
β-Endosulfan	*o,p'*-DDD
o,p'-DDD	*p,p'*-DDD
p,p'-DDD	β-Endosulfan
Ethion	Ethion
Carbophénothion	*p,p'*-DDT
p,p'-DDT	Carbophénothion
Méthoxychlore	Méthoxychlore
Phosalone	Cyhalothrine
Cyhalothrine (2 isomères)	*cis*-Perméthrine
cis-Perméthrine	Phosalone
trans-Perméthrine	*trans*-Perméthrine
Coumaphos	Cyperméthrine (4 isomères)
Cyperméthrine (4 isomères)	Coumaphos
Fenvalérate (2 isomères)	Fenvalérate (2 isomères)
Deltaméthrine	Deltaméthrine

Monographies F-H

La connaissance des différentes réponses obtenues par les pesticides avec les 2 détecteurs est utile à l'identification de pics inconnus.

Une fois que les pesticides ont été identifiés, calculez la teneur en chacun d'eux à l'aide de l'expression suivante :

$$C_p = \frac{P_p \times D \times C_e}{P_e} \times \frac{100}{R_{cf}}$$

C_p = concentration du pesticide identifié (ppm),

P_p = surface du pic dû au pesticide considéré dans l'échantillon obtenu,

C_e = concentration du pesticide considéré dans l'étalon externe (ppm),

P_e = surface du pic correspondant au pesticide considéré dans l'étalon externe,

D = facteur de dilution,

R_{cf} = facteur de correction du recouvrement.

Le facteur de dilution D peut être défini comme suit :

$$\frac{V_1}{m \times \frac{V_2}{V_3}}$$

V_1 = volume de l'échantillon obtenu après la 2[e] étape d'évaporation,

m = masse de l'échantillon,

V_2 = volume d'injection GPC,

V_3 = volume de la fiole jaugée contenant l'échantillon.

Système chromatographique A :

Précolonne :

– *matériau* : silice désactivée,
– *dimensions* : *l* = 4,5 m, Ø = 0,53 mm.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 60 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Vitesse linéaire : 25 cm/s.

Pression : 180 kPa.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 1	75
	1 - 5	75 → 175
	5 - 30	175 → 275
	30 - 40	275 → 285
	40 - 55	285
Chambre à injection		300
Détecteur		350

Détection : détecteur à capture d'électrons ou un détecteur spécifique thermo-ionique.

Injection : 2 µL.

Système chromatographique B permettant d'effectuer une analyse de confirmation :

Précolonne :

– *matériau* : silice désactivée,
– *dimensions* : *l* = 4,5 m, Ø = 0,53 mm.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 60 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(cyanopropyl)(7)(phényl)(7)-(méthyl)(86)siloxane R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Vitesse linéaire : 25 cm/s.

Pression : 180 kPa.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 1	75
	1 - 5	75 → 175
	5 - 30	175 → 275
	30 - 40	275 → 285
	40 - 55	285
Chambre à injection		300
Détecteur		350

Détection : détecteur à capture d'électrons ou détecteur spécifique thermo-ionique.

Injection : 2 µL.

Chlorures : au maximum 150 ppm.

Dans un ballon à fond rond muni d'un réfrigérant à reflux, faites bouillir 1,0 g de graisse de laine avec 20 mL d'*éthanol à 90 pour cent V/V R* pendant 5 min. Refroidissez, puis ajoutez 40 mL d'*eau R* et 0,5 mL d'*acide nitrique R*. Filtrez et au filtrat, ajoutez 0,15 mL d'une solution de *nitrate d'argent R* à 10 g/L dans l'*éthanol à 90 pour cent V/V R*. Après 5 min à l'abri de la lumière, si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un témoin préparé simultanément en ajoutant 0,15 mL d'une solution de *nitrate d'argent R* à 10 g/L dans de l'*éthanol à 90 pour cent V/V R* à un mélange de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,02 M*, de 20 mL d'*éthanol à 90 pour cent V/V R*, de 40 mL d'*eau R* et de 0,5 mL d'*acide nitrique R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 1 h sur 1,000 g de graisse de laine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,15 pour cent.

Calcinez 5,0 g de graisse de laine. Utilisez le résidu pour déterminer les cendres sulfuriques.

CONSERVATION

A une température ne dépassant pas 25 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, la concentration en butylhydroxytoluène ajouté.

01/2008:0135

GRAISSE DE LAINE HYDRATÉE

Adeps lanae cum aqua

DÉFINITION

Mélange de 75 pour cent *m/m* de graisse de laine et de 25 pour cent *m/m* d'eau. Il est obtenu par addition progressive d'eau à la graisse de laine fondue, sous agitation continue. Il peut contenir au maximum 150 ppm de butylhydroxytoluène.

CARACTÈRES

Aspect : substance jaune pâle de consistance onctueuse.

Monographies F-H

IDENTIFICATION

A. Dans un tube à essai, dissolvez 0,5 g de graisse de laine hydratée dans 5 mL de *chloroforme R*. Ajoutez 1 mL d'*anhydride acétique R* et 0,1 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration verte.

B. Dissolvez 50 mg de graisse de laine hydratée dans 5 mL de *chloroforme R*. Ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique R* et agitez. Il se développe une coloration rouge et une fluorescence vert intense apparaît dans la phase inférieure.

ESSAI

Substances acides ou alcalines hydrosolubles. Faites fondre 6,7 g de graisse de laine hydratée au bain-marie et agitez vigoureusement pendant 2 min avec 75 mL d'*eau R* chauffée au préalable à 90-95 °C. Laissez refroidir et filtrez sur un papier filtre rincé au préalable à l'*eau R*. A 60 mL du filtrat qui peut ne pas être limpide, ajoutez 0,25 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,02 M* ou de 0,15 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M*.

Point de goutte (*2.2.17*) : 38 °C à 44 °C.

Pour remplir la cupule métallique, faites fondre au bain-marie une partie du résidu obtenu dans l'essai de teneur en graisse de laine et refroidissez à environ 50 °C. Versez dans la cupule et laissez reposer à une température de 15-20 °C pendant 24 h.

Pouvoir d'absorption d'eau. Dans un mortier, placez 10 g du résidu obtenu dans l'essai de teneur en graisse de laine, puis, à l'aide d'une burette, ajoutez de l'*eau R* par volumes de 0,2-0,5 mL ; entre chaque addition, agitez vigoureusement pour incorporer l'*eau R*. Le point de saturation est atteint lorsque des gouttelettes d'eau persistent et ne sont plus incorporées à la masse. L'échantillon absorbe au minimum 20 mL d'*eau R*.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,8, déterminé sur 5,0 g de graisse de laine hydratée dissous dans 25 mL du mélange de solvants prescrit.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 15.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 67 à 79, déterminé sur 2,00 g de graisse de laine hydratée en chauffant à reflux pendant 4 h.

Substances oxydables hydrosolubles. A 10 mL du filtrat obtenu dans l'essai des substances acides ou alcalines hydrosolubles, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 0,1 mL de *permanganate de potassium 0,02 M*. Après 10 min, la solution n'est pas complètement décolorée.

Butylhydroxytoluène. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,2 g de *décanoate de méthyle R* dans du *sulfure de carbone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *sulfure de carbone R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,0 g du résidu obtenu dans l'essai de teneur en graisse de laine dans du *sulfure de carbone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 1,0 g du résidu obtenu dans l'essai de teneur en graisse de laine dans du *sulfure de carbone R*. Ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec du *sulfure de carbone R*.

Solution témoin. Dissolvez 0,2 g de *butylhydroxytoluène R* dans du *sulfure de carbone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec du *sulfure de carbone R*. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec du *sulfure de carbone R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 1,5 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R* imprégnée de 10 pour cent *m/m* de *poly(diméthyl)siloxane R*.

La colonne est précédée d'une autre colonne remplie de laine de verre silanisée.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 40 mL/min.

Température :

– *colonne* : 150 °C,
– *chambre à injection* : 180 °C,
– *détecteur* : 300 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Limite :

– *butylhydroxytoluène* : au maximum 150 ppm.

Paraffines : au maximum 1,0 pour cent.

Le robinet et les tampons d'ouate doivent être exempts de graisse. Préparez une colonne d'oxyde d'aluminium anhydre d'une longueur de 230 mm et d'un diamètre de 20 mm en introduisant dans un tube de verre muni d'un robinet et contenant de l'*éther de pétrole R1*, une pâte d'*oxyde d'aluminium anhydre R* dans de l'*éther de pétrole R1*. Laissez déposer le mélange de façon que la hauteur de la phase de solvant au-dessus de la colonne soit d'environ 40 mm. Dissolvez 3,0 g du résidu obtenu dans l'essai de teneur en graisse de laine dans 50 mL d'*éther de pétrole R1* chaud, refroidissez et faites passer la solution à travers la colonne à un débit de 3 mL/min. Lavez la colonne avec 250 mL d'*éther de pétrole R1*. Réunissez l'éluat et les produits de lavage. Concentrez par distillation jusqu'à obtention d'un faible volume, puis évaporez à siccité au bain-marie. Chauffez le résidu à 105 °C par périodes de 10 min jusqu'à ce que 2 pesées successives ne diffèrent pas de plus de 1 mg. La masse du résidu est au maximum de 30 mg.

Chlorures : au maximum 115 ppm.

Dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, faites bouillir 1,3 g de graisse de laine hydratée avec 20 mL d'*éthanol à 90 pour cent V/V R* pendant 5 min. Refroidissez, puis ajoutez 40 mL d'*eau R* et 0,5 mL d'*acide nitrique R*. Filtrez et au filtrat, ajoutez 0,15 mL d'une solution de *nitrate d'argent R* à 10 g/L dans l'*éthanol à 90 pour cent V/V R*. Après 5 min à l'abri de la lumière, si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un témoin préparé simultanément en ajoutant 0,15 mL d'une solution de *nitrate d'argent R* à 10 g/L dans de l'*éthanol à 90 pour cent V/V R* à un mélange de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,02 M*, de 20 mL d'*éthanol à 90 pour cent V/V R*, de 40 mL d'*eau R* et de 0,5 mL d'*acide nitrique R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent.

Calcinez 5,0 g de graisse de laine hydratée et utilisez le résidu.

Teneur en graisse de laine : 72,5 pour cent à 77,5 pour cent.

Dans une capsule appropriée munie d'une baguette de verre et tarée au préalable, chauffez 30,0 g de graisse de laine hydratée au bain-marie jusqu'à masse constante, en agitant continuellement. Pesez le résidu.

CONSERVATION

A une température ne dépassant pas 25 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, la concentration en butylhydroxytoluène présent.

01/2008:0969
corrigé 6.0

GRAISSE DE LAINE HYDROGÉNÉE

Adeps lanae hydrogenatus

DÉFINITION

Mélange d'alcools aliphatiques supérieurs et de stérols, obtenu par hydrogénation directe de la *graisse de laine (0134)* sous haute pression et haute température, conduisant à la réduction des esters et acides présents en alcools correspondants. Elle peut contenir du butylhydroxytoluène.

CARACTÈRES

Aspect : substance blanche ou jaune pâle, de consistance onctueuse.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool bouillant et dans l'éther de pétrole.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (voir Essai).

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai Alcools gras et stérols.

Résultats : les pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention et leurs dimensions approximatives aux pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 50 mg de graisse de laine hydrogénée dans 5 mL de *chlorure de méthylène R*, puis ajoutez 1 mL d'*anhydride acétique R* et 0,1 mL d'*acide sulfurique R*. Il apparaît une coloration verte.

ESSAI

Point de fusion (*2.2.15*) : 45 °C à 55 °C. Laissez reposer la graisse de laine hydrogénée à une température de 20 °C pendant 16 h.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 1,0, déterminé sur 5,0 g de graisse de laine hydrogénée.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 140 à 180.

Indice de saponification (*2.5.6*) : au maximum 8,0. Chauffez à reflux pendant 4 h.

Alcools gras et stérols. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,25 g de graisse de laine hydrogénée dans 60 mL d'*éthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,25 g de *graisse de laine hydrogénée SCR* dans 60 mL d'*éthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 50 mg d'*alcool cétylique SCR* et 50 mg d'*alcool stéarylique SCR* dans 60 mL d'*éthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* ou une autre phase non polaire (épaisseur du film : 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*, à une pression de 100 kPa.

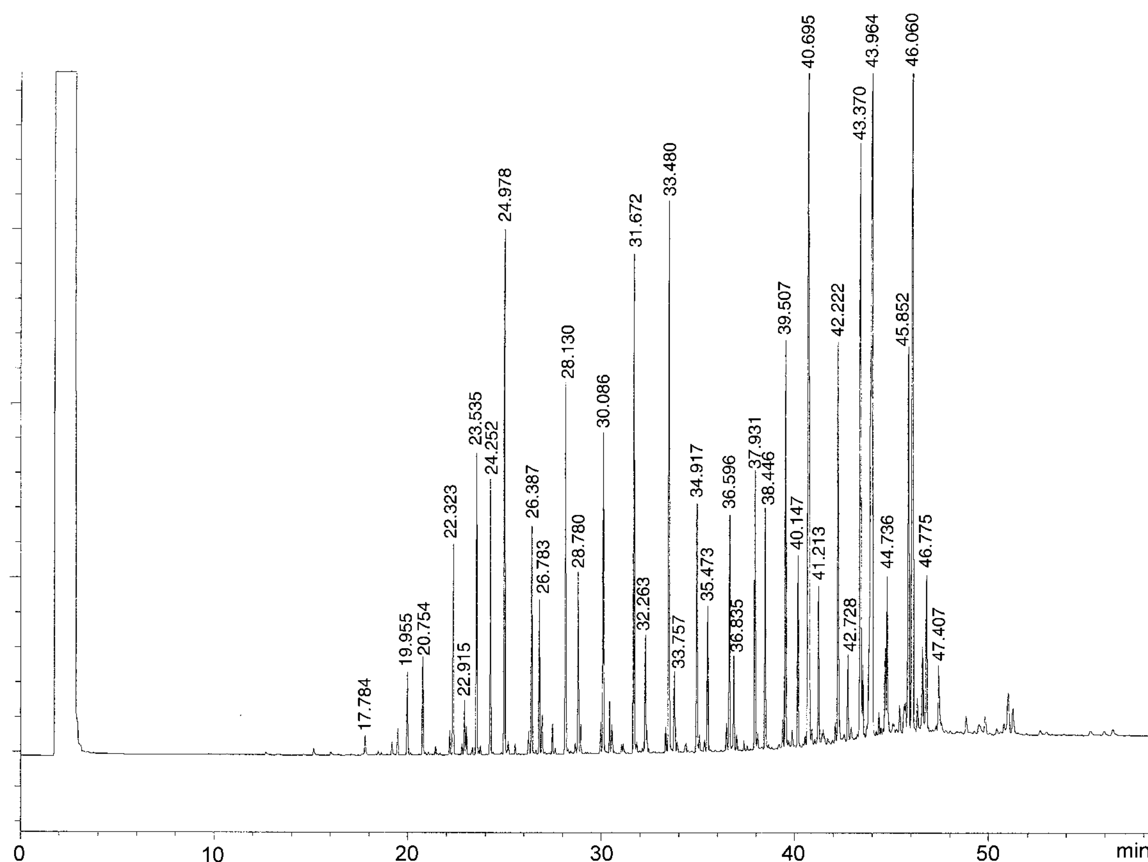


Figure 0969.-1. – *Chromatogramme pour l'essai des alcools gras et stérols (solution témoin (a)) de la graisse de laine hydrogénée*

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 5	100
	5 - 45	100 → 300
	45 - 60	300
Chambre à injection		325
Détecteur		350

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ne diffère pas significativement du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (figure 0969.-1) ; il ne présente pas de pics plus importants de temps de rétention correspondant à l'alcool cétylique et à l'alcool stéarylique présents dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de graisse de laine hydrogénée satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 1 h sur 2,000 g de graisse de laine hydrogénée.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 5,0 g de graisse de laine hydrogénée.

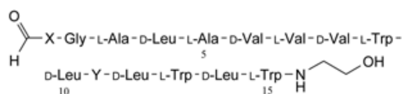
CONSERVATION

En récipient bien rempli, à l'abri de la lumière.

01/2008:0907

GRAMICIDINE

Gramicidinum



Gramicidine	X	Y	Formule brute	M_r
A1	L-Val	L-Trp	$C_{99}H_{140}N_{20}O_{17}$	1882
A2	L-Ile	L-Trp	$C_{100}H_{142}N_{20}O_{17}$	1896
B1	L-Val	L-Phe	$C_{97}H_{139}N_{19}O_{17}$	1843
C1	L-Val	L-Tyr	$C_{97}H_{139}N_{19}O_{18}$	1859
C2	L-Ile	L-Tyr	$C_{98}H_{141}N_{19}O_{18}$	1873

DÉFINITION

La gramicidine est constituée par une famille de polypeptides linéaires antimicrobiens, généralement obtenue par extraction à partir de la tyrothricine, complexe isolé à partir du milieu de fermentation du *Brevibacillus brevis* Dubos. Le composant principal est la gramicidine A1, accompagnée notamment des gramicidines A2, B1, C1 et C2.

Teneur : au minimum 900 UI/mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, faiblement hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'alcool.

F : environ 230 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Deuxième identification : A, B.

A. Dissolvez 0,100 g de gramicidine dans de l'*alcool R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*alcool R*. Examinée de 240 nm à 320 nm (*2.2.25*), la solution présente 2 maximums d'absorption, à 282 nm et à 290 nm, un épaulement à environ 275 nm et un minimum d'absorption à 247 nm. L'absorbance spécifique au maximum à 282 nm est de 105 à 125.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de gramicidine dans 6,0 mL d'*alcool R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *gramicidine SCR* dans 6,0 mL d'*alcool R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *tyrothricine SCR* dans 6,0 mL d'*alcool R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *méthanol R, butanol R, eau R, acide acétique glacial R, acétate de butyle R* (3:9:15:24:49 *V/V/V/V/V*).

Dépôt : 1 μL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : plongez la plaque dans la *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R2*. Chauffez à 90 °C jusqu'à apparition des taches.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées ou 2 groupes de taches nettement séparés.

Résultats : la tache principale ou le groupe de taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale ou au groupe de taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et à la tache ou au groupe de taches de R_F le plus élevé du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de composition.

Résultats : les 3 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention aux 3 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Composition. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de gramicidine dans 10 mL de *méthanol R* et complétez à 25 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *gramicidine SCR* dans 10 mL de *méthanol R* et complétez à 25 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 μm),
– *température* : 50 °C.

Phase mobile : *eau R, méthanol R* (29:71 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 282 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la gramicidine A1.

Rétention relative par rapport à la gramicidine A1 (temps de rétention = environ 22 min) : gramicidine C1 = environ 0,7 ; gramicidine C2 = environ 0,8 ; gramicidine A2 = environ 1,2 ; gramicidine B1 = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à la gramicidine A1 et à la gramicidine A2,
– le chromatogramme obtenu est concordant avec le chromatogramme fourni avec la *gramicidine SCR*.

Composition :

– *somme des teneurs en gramicidines A1, A2, B1, C1 et C2* : au minimum 95,0 pour cent,
– *rapport de la teneur en gramicidine A1 à la somme des teneurs en gramicidines A1, A2, B1, C1 et C2* : au minimum 60,0 pour cent,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic dû à la gramicidine A1 dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai de composition.

Limite :

– *toute impureté* : au maximum 2,0 pour cent et au plus 1 seul de ces pics est supérieur à 1,0 pour cent ; ne tenez pas compte des pics dûs aux gramicidines A1, A2, B1, C1 et C2.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé par chauffage à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,1 kPa pendant 3 h sur 1,000 g de gramicidine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de gramicidine.

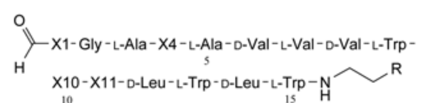
DOSAGE

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*), en utilisant la méthode par turbidimétrie. Utilisez la *gramicidine SCR* comme substance de référence.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



Impureté	X1	X4	X10	X11	R
A	L-Val	Met	D-Leu	L-Trp	OH
B	L-Val	D-Leu	D-Leu	L-Trp	CH_2-OH
C	L-Ile	D-Leu	D-Leu	L-Phe	OH
D	L-Val	D-Leu	Met	L-Tyr	OH
E	L-Ile	D-Leu	D-Leu	L-Trp	CH_2-OH

A. [4-méthionine]gramicidine A1,

B. gramicidine A1 3-hydroxypropylée,

C. gramicidine B2,

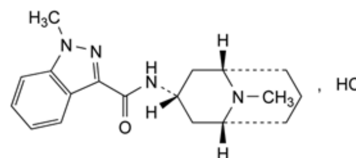
D. [10-méthionine]gramicidine C1,

E. gramicidine A2 3-hydroxypropylée.

01/2008:1695
corrigé 6.3

GRANISÉTRON (CHLORHYDRATE DE)

Granisetroni hydrochloridum



$C_{18}H_{25}ClN_4O$ M_r 348,9
[107007-99-8]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 1-méthyl-*N*-[(1*R*,3*r*,5*S*)-9-méthyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de granisétron SCR*.

B. Le chlorhydrate de granisétron donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,2 g de chlorhydrate de granisétron dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 6,5 pour la solution S.

Impureté E. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *eau R*, *acétonitrile R* (20:80 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,25 g de chlorhydrate de granisétron dans le mélange de solvants et complétez à 5 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 5,0 mg d'*impureté E de granisétron SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, 2-propanol R, acétate d'éthyle R* (6,5:30:50 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur la moitié de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode pendant 30 min.

Limite :

– *impureté E* : s'il apparaît une tache due à l'impureté E, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de granisétron dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Monographies F-H

Solution témoin (b). Introduisez 2 mL de solution à examiner dans une fiole de verre incolore, bouchez et exposez la solution à la lumière du soleil pendant 4 h ou sous une lampe UV pendant 16 h (dégradation partielle du granisétron en impureté C). Une dégradation d'au moins environ 0,3 pour cent du granisétron en impureté C doit être obtenue et démontrée par l'apparition du pic correspondant dans le chromatogramme. Si tel n'est pas le cas, exposez à nouveau la solution à la lumière du soleil ou sous une lampe UV.

Solution témoin (c). Dissolvez 50,0 mg de *chlorhydrate de granisétron SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté A de granisétron SCR* dans 1 mL de phase mobile.

Solution témoin (e). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté B de granisétron SCR* dans 1 mL de phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 μm) à particules sphériques,
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : prélevez 1,6 mL d'*acide phosphorique R* et complétez à 800 mL avec de l'*eau R*, ajoutez 200 mL d'*acétonitrile R* et mélangez. Ajoutez 1,0 mL d'*hexylamine R* et mélangez. Ajustez à pH 7,5 ± 0,05 avec de la *triéthylamine R* fraîchement distillée (environ 4 mL).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 305 nm.

Injection : 10 μL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (b), (d) et (e).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du granisétron.

Rétention relative par rapport au granisétron (temps de rétention = environ 7 min) : impureté D = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,5 ; impureté A = environ 0,7 ; impureté C = environ 0,8.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à l'impureté C et au granisétron dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 pour le pic dû au granisétron.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté B par 1,7,
– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *impureté D* : au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus au blanc.

Monographies F-H

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de chlorhydrate de granisétron.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de granisétron.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

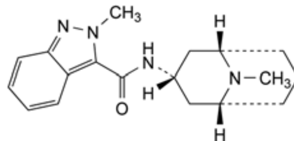
Injection : solution à examiner et solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_{18}H_{25}ClN_4O$ en utilisant la teneur déclarée du *chlorhydrate de granisétron SCR*.

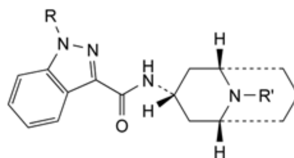
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *F, G, H, I.*

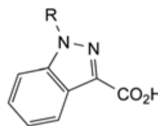


A. 2-méthyl-*N*-[(1*R*,3*r*,5*S*)-9-méthyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-2*H*-indazole-3-carboxamide,



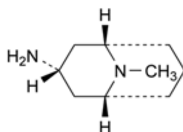
B. R = H, R′ = CH_3 : *N*-[(1*R*,3*r*,5*S*)-9-méthyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide,

C. R = CH_3, R′ = H : *N*-[(1*R*,3*r*,5*S*)-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-1-méthyl-1*H*-indazole-3-carboxamide,

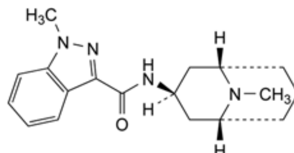


D. R = CH_3 : acide 1-méthyl-1*H*-indazole-3-carboxylique,

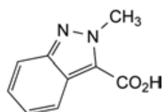
H. R = H : acide 1*H*-indazole-3-carboxylique,



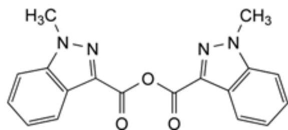
E. (1*R*,3*r*,5*S*)-9-méthyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-amine,



F. 1-méthyl-*N*-[(1*R*,3*s*,5*S*)-9-méthyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide (*exo*-granisétron),



G. acide 2-méthyl-2*H*-indazole-3-carboxylique,

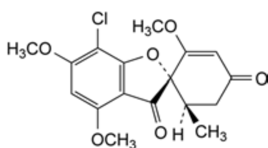


I. anhydride 1-méthyl-1*H*-indazole-3-carboxylique.

01/2008:0182
corrigé 6.0

GRISÉOFULVINE

Griseofulvinum



$C_{17}H_{17}ClO_6$ M_r 352,8
[126-07-8]

DÉFINITION

(1′*S*,3-6′*R*)-7-Chloro-2′,4,6-triméthoxy-6′-méthylspiro-[benzofurane-2(3*H*),1′-[2]cyclohexène]-3,4′-dione.

Substance élaborée par certaines souches de *Penicillium griseofulvum* ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

PRODUCTION

La méthode de production utilisée est validée de façon à démontrer que le produit satisferait à l'essai suivant si celui-ci était appliqué.

Toxicité anormale. Utilisez 5 souris saines pesant chacune 17-22 g. Administrez par voie orale à chacune d'elles une suspension contenant 0,1 g de griséofulvine dans un volume de 0,5-1 mL d'*eau R*. La griséofulvine satisfait à l'essai si aucune souris ne meurt dans les 48 h qui suivent l'administration de la suspension.

CARACTÈRES

Aspect : poudre microfine blanche ou blanc-jaune dont les particules ont une dimension maximale pouvant généralement atteindre 5 µm mais pouvant dépasser dans certains cas 30 µm.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylformamide et dans le tétrachloréthane, peu soluble dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol.

F : environ 220 °C.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *griséofulvine SCR*.

B. Dissolvez environ 5 mg de griséofulvine dans 1 mL d'*acide sulfurique R*. Ajoutez environ 5 mg de *dichromate de potassium R* pulvérisé. Il se développe une coloration rouge foncé.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,75 g de griséofulvine dans du *diméthylformamide R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Acidité. Mettez en suspension 0,25 g de griséofulvine dans 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 354 à + 364 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de griséofulvine dans du *diméthylformamide R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,2 g de *diphénylanthracène R* dans de l'*acétone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de griséofulvine dans de l'*acétone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,10 g de griséofulvine dans de l'*acétone R*. Ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin. Dissolvez 5,0 mg de *griséofulvine SCR* dans de l'*acétone R*. Ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétone R*.

Colonne :

– *matériau* : verre,
– *dimensions* : *l* = 1 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires pour chromatographie en phase gazeuse R* imprégnée de 1 pour cent *m/m* de *poly[(cyanopropyl)(méthyl)][(phényl)-(méthyl)]siloxane R*.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 50-60 mL/min.

Température :

– *colonne* : 250 °C,
– *chambre à injection* : 270 °C,
– *détecteur* : 300 °C.

Détecteur : ionisation de flamme.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la griséofulvine.

Rétention relative par rapport à la griséofulvine (temps de rétention = environ 11 min) : déchlorogriséofulvine = environ 0,6 ; déhydrogriséofulvine = environ 1,4.

Calculez le rapport *R* entre la surface du pic dû à la griséofulvine et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Limites :

– *déchlorogriséofulvine* : calculez le rapport entre la surface du pic dû à la déchlorogriséofulvine et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) : ce rapport n'est pas supérieur à 0,6 *R* (3,0 pour cent) ;
– *déhydrogriséofulvine* : calculez le rapport entre la surface du pic dû à la déhydrogriséofulvine et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) : ce rapport n'est pas supérieur à 0,15 *R* (0,75 pour cent).

Matières solubles dans l'éther de pétrole : au maximum 0,2 pour cent.

Agitez 1,0 g de griséofulvine avec 20 mL d'*éther de pétrole R*. Chauffez à reflux pendant 10 min. Refroidissez, filtrez et lavez avec 3 fois 15 mL d'*éther de pétrole R*. Réunissez le filtrat et les liquides de lavage. Evaporez à siccité au bain-marie, puis desséchez à 100-105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 2 mg.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de griséofulvine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de griséofulvine.

Monographies F-H

DOSAGE

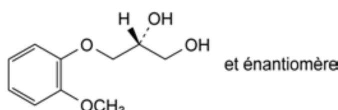
Dissolvez 80,0 mg de griséofulvine dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 200,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 291 nm.

Calculez la teneur en $C_{17}H_{17}ClO_6$ en prenant 686 comme valeur de l'absorbance spécifique.

01/2008:0615
corrigé 7.0

GUAIFÉNÉSINE

Guaifenesinum



$C_{10}H_{14}O_4$ M_r 198,2
[93-14-1]

DÉFINITION

(2*RS*)-3-(2-Méthoxyphénoxy)propane-1,2-diol.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 79 °C à 83 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *guaifénésine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 30 mg de guaifénésine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Solution témoin. Dissolvez 30 mg de *guaifénésine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.
Phase mobile : *chlorure de méthylène R, propanol R* (20:80 *V/V*).
Dépôt : 5 µL.
Développement : sur les 2/3 de la plaque.
Séchage : à l'air.
Détection : pulvérisez un mélange à volumes égaux d'une solution de *ferricyanure de potassium R* à 10 g/L, d'une solution de *chlorure ferrique R* à 200 g/L et d'*alcool R*.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de guaifénésine dans l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, chauffez doucement si nécessaire et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,15 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de guaifénésine dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg de *gaïacol R* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 0,5 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 50,0 mg de *gaïacol R* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la solution à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acide acétique glacial R, eau R* (10:990 *V/V*),
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 32	80 → 50	20 → 50

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 276 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport à la guaifénésine (temps de rétention = environ 8 min) : impureté B = environ 0,9 ; impureté A = environ 1,4 ; impureté C = environ 3,1 ; impureté D = environ 3,7.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à la guaifénésine et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impureté B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *total (en excluant l'impureté B)* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Chlorures et monochlorhydrines : au maximum 250 ppm.

A 10 mL de solution S, ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et chauffez au bain-marie pendant 5 min. Laissez refroidir et ajoutez 3 mL d'*acide nitrique dilué R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (*2.4.4*).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 25 ppm.

Dissolvez 2,0 g de guaifénésine dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes d'*alcool R* et complétez à 25 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite B. Préparez le témoin avec une solution à 2 ppm

Monographies F-H

de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes d'*alcool R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 3 h sur 1,000 g de guaifénésine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de guaifénésine.

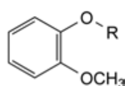
DOSAGE

A 0,500 g (*m* g) de guaifénésine, ajoutez 10,0 mL d'un mélange récemment préparé de 1 volume d'*anhydride acétique R* et de 7 volumes de *pyridine R*. Chauffez à reflux pendant 45 min. Refroidissez et ajoutez 25 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* en présence de 0,25 mL de *solution de phénolphtaléine R* (n_1 mL). Effectuez un titrage à blanc (n_2 mL).

Calculez la teneur en $C_{10}H_{14}O_4$ à l'aide de l'expression :

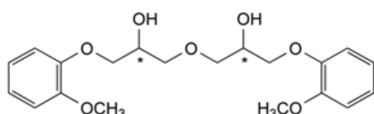
$$\frac{19,82\,(n_2 - n_1)}{2m}$$

IMPURETÉS

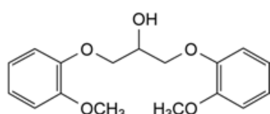


A. R = H : 2-méthoxyphénol (gaïacol),

B. R = $CH(CH_2OH)_2$: 2-(2-méthoxyphénoxy)propane-1,3-diol (isomère B),



C. 1,1′-oxybis[3-(2-méthoxyphénoxy)propan-2-ol] (bis-éther),

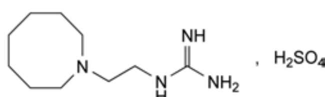


D. 1,3-bis(2-méthoxyphénoxy)propan-2-ol.

01/2008:0027
corrigé 6.0

GUANÉTHIDINE (MONOSULFATE DE)

Guanethidini monosulfas



$C_{10}H_{24}N_4O_4S$ M_r 296,4
[645-43-2]

DÉFINITION

Monosulfate de 1-[2-(hexahydroazocin-1(2*H*)-yl)éthyl]guanidine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline incolore.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol (96 pour cent).

F : environ 250 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez environ 25 mg de monosulfate de guanéthidine dans 25 mL d'*eau R* et ajoutez 20 mL de *solution d'acide picrique R*. Filtrez, recueillez le précipité, lavez à l'*eau R* et séchez à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) est d'environ 154 °C.

B. Dissolvez environ 25 mg de monosulfate de guanéthidine dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*, 1 mL de *solution d'α-naphtol R*, puis goutte à goutte et en agitant, 0,5 mL de *solution concentrée d'hypochlorite de sodium R*. Il se forme un précipité rose vif qui devient rouge-violet au repos.

C. Le monosulfate de guanéthidine donne les réactions des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,4 g de monosulfate de guanéthidine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,7 à 5,5 pour la solution S.

Substances oxydables. Dans une fiole conique à bouchon rodé, dissolvez 1,0 g de monosulfate de guanéthidine dans 25 mL d'*eau R*, ajoutez 25 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Laissez reposer pendant 10 min, puis ajoutez 1 g de *bromure de potassium R* et 1 mL de *bromate de potassium 0,0083 M*. Acidifiez avec 30 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, mélangez et laissez reposer à l'obscurité pendant 5 min. Ajoutez 2 g d'*iodure de potassium R* et agitez. Laissez reposer pendant 2 min. Titrez l'iode libéré par le *thiosulfate de sodium 0,05 M* en présence de *solution d'amidon R*. La décoloration de la solution nécessite au moins 0,3 mL de *thiosulfate de sodium 0,05 M*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de monosulfate de guanéthidine satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de monosulfate de guanéthidine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de monosulfate de guanéthidine.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de monosulfate de guanéthidine dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R*, en chauffant si nécessaire. Ajoutez 15 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 29,64 mg de $C_{10}H_{24}N_4O_4S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2010:0908

GUAR (GALACTOMANNANE DU)

Guar galactomannanum

DÉFINITION

Le galactomannane du guar est obtenu à partir des graines de *Cyamopsis tetragonolobus* (L.) Taub. par broyage de l'albumen suivi d'une hydrolyse partielle. Il se compose principalement de polyosides constitués de D-galactose et de D-mannose dans un rapport molaire de 1:1,4 à 1:2. Les molécules sont constituées par une chaîne principale linéaire de cycles mannopyranose

Monographies F-H

liés par des ponts glycosidiques β-(1→4), sur laquelle se greffent, par des ponts glycosidiques α-(1→6), des cycles galactopyranose simples.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanc-jaune.

Solubilité : soluble dans l'eau froide et dans l'eau chaude, pratiquement insoluble dans les solvants organiques.

IDENTIFICATION

A. Mélangez 5 g de solution S (voir Essai) avec 0,5 mL d'une solution de *tétraborate de disodium R* à 10 g/L. Un gel se forme après quelques instants.

B. Chauffez 20 g de solution S dans un bain-marie pendant 10 min. Laissez refroidir. Ajustez à la masse initiale avec de l'*eau R*. La solution ne se gélifie pas.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dans un tube à centrifugation à paroi épaisse, introduisez 10 mg de galactomannane du guar. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide trifluoracétique R* à 230 g/L. Agitez énergiquement pour dissoudre le gel formé, bouchez le tube et chauffez le mélange à 120 °C pendant 1 h. Centrifugez l'hydrolysat obtenu, transvasez avec précaution le surnageant limpide dans un flacon de 50 mL, ajoutez 10 mL d'*eau R* et évaporez à siccité sous pression réduite. Reprenez le résidu avec 10 mL d'*eau R* et évaporez à nouveau à siccité sous pression réduite. Au film limpide obtenu, qui n'a pas d'odeur d'acide acétique, ajoutez 0,1 mL d'*eau R*, puis 1 mL de *méthanol R*. Centrifugez pour séparer le précipité amorphe. Recueillez le surnageant et, si nécessaire, complétez à 1 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *galactose R* et 10 mg de *mannose R* dans 2 mL d'*eau R*, puis complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, acétonitrile R* (15:85 *V/V*).

Dépôt : 5 μL, en bandes de 20 mm sur 3 mm.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Détection : pulvérisez du *réactif à l'acide aminohippurique R* et chauffez à 120 °C pendant 5 min.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin présente dans sa partie inférieure 2 bandes brunâtres nettement séparées dues au galactose et au mannose par ordre de R_F croissant. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente 2 bandes dues au galactose et au mannose.

ESSAI

Solution S. Humectez 1,0 g de galactomannane du guar avec 2 mL de *2-propanol R*. Tout en agitant, complétez à 100 g avec de l'*eau R* et poursuivez l'agitation jusqu'à obtention d'une dispersion homogène. Laissez reposer pendant au moins 1 h. Si la viscosité apparente est inférieure à 200 mPa·s, utilisez 3,0 g de galactomannane du guar au lieu de 1,0 g.

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 7,5 pour la solution S.

Viscosité apparente (*2.2.10*) : 75 pour cent à 140 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Humectez une quantité de galactomannane du guar correspondant à 2,00 g de substance desséchée avec 2,5 mL de *2-propanol R*. Tout en agitant, complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Après 1 h, déterminez la viscosité à 20 °C avec un viscosimètre rotatif et une vitesse de cisaillement de 100 s^{-1}.

Matières insolubles : au maximum 7,0 pour cent.

Dans un ballon de 250 mL, dispersez tout en agitant 1,50 g de galactomannane du guar dans un mélange de 1,6 mL d'*acide sulfurique R* et de 150 mL d'*eau R*. Pesez, puis placez le ballon dans un bain-marie et chauffez à reflux pendant 6 h. Ajustez à la masse initiale avec de l'*eau R*. Filtrez à chaud sur un filtre de verre fritté (160) (*2.1.2*) taré. Lavez à l'*eau R* chaude et desséchez à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 105 mg.

Protéines : au maximum 5,0 pour cent.

Effectuez la détermination sur 0,400 g de galactomannane du guar, par dosage de l'azote après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*). Multipliez le résultat obtenu par 6,25.

Gomme adragante, gomme de sterculia, gélose, alginates et carraghénates. A une petite quantité de galactomannane du guar, ajoutez 0,2 mL de *solution de rouge de ruthénium R* récemment préparée. Examinés au microscope, les éléments figurés n'apparaissent pas rouges.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 15,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 5 h sur 1,000 g de galactomannane du guar.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 1,8 pour cent, déterminé sur 1,00 g de galactomannane du guar préalablement humecté avec 10 mL d'*eau R*.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique en millipascals-secondes la viscosité apparente pour une solution de galactomannane du guar à 20 g/L.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

La caractéristique suivante peut être pertinente pour le galactomannane du guar utilisé comme viscosifiant ou liant.

Viscosité apparente : voir Essai.

H

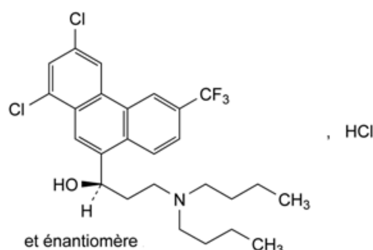
Halofantrine (chlorhydrate d').. 2329
Halopéridol.. 2330
Halopéridol (décanoate d') 2331
Halothane.. 2332
Hélium.. 2334
Héparine calcique.. 2335
Héparine sodique.. 2337
Héparines de basse masse moléculaire.. 2339
Heptaminol (chlorhydrate d').. 2341
Hexamidine (diisétionate d') 2342
Hexétidine 2343
Hexobarbital 2345
Hexylrésorcinol 2345
Histamine (dichlorhydrate d').. 2347
Histamine (phosphate d').. 2347
Histidine.. 2348
Histidine (chlorhydrate d') monohydraté.. 2349
Homatropine (bromhydrate d').. 2350
Homatropine (méthylbromure d').. 2351
Hyaluronidase.. 2353
Hydralazine (chlorhydrate d').. 2353
Hydrochlorothiazide 2355
Hydrocodone (hydrogénotartrate d') 2,5-hydraté.. 2356
Hydrocortisone.. 2358
Hydrocortisone (acétate d').. 2360
Hydrocortisone (hydrogénosuccinate d').. 2362
Hydrogène (peroxyde d'), solution de, à 3 pour cent 2364
Hydrogène (peroxyde d'), solution de, à 30 pour cent.. 2364
Hydromorphone (chlorhydrate d').. 2365
Hydroxocobalamine (acétate d').. 2366
Hydroxocobalamine (chlorure d') 2367
Hydroxocobalamine (sulfate d').. 2368
Hydroxycarbamide.. 2369
Hydroxyéthylcellulose.. 2370
Hydroxyéthyle (salicylate d').. 2372
Hydroxypropylbétadex.. 2373
Hydroxypropylcellulose.. 2374
Hydroxyzine (chlorhydrate d').. 2375
Hymécromone 2376
Hyoscyamine (sulfate d').. 2377
Hypromellose.. 2379
Hypromellose (phtalate d') 2381

Monographies
F-H

01/2008:1979
corrigé 6.0

HALOFANTRINE (CHLORHYDRATE D')

Halofantrini hydrochloridum



$C_{26}H_{31}Cl_3F_3NO$ M_r 536,9
[36167-63-2]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (1*RS*)-3-(dibutylamino)-1-[1,3-dichloro-6-(trifluorométhyl)phénanthrén-9-yl]propan-1-ol.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'alcool.

Le chlorhydrate d'halofantrine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate d'halofantrine SCR*.
   Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans de la *méthyléthylcétone R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.
B. Le chlorhydrate d'halofantrine donne la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 1,00 g de chlorhydrate d'halofantrine dans de l'*alcool R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,085 à 450 nm.

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate d'halofantrine dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 40,0 mg de chlorhydrate d'halofantrine dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 40,0 mg de *chlorhydrate d'halofantrine SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté C d'halofantrine SCR* dans la phase mobile et complétez à 25 mL avec la phase mobile. A 5,0 mL de solution, ajoutez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (10 μm), de type irrégulier, d'une surface spécifique de 330 m^2/g, d'un diamètre de pores de 12,5 nm et présentant un taux de carbone de 9,8 pour cent.

Phase mobile : mélangez 250 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 2,0 g/L préalablement ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide perchlorique R* et 750 mL d'*acétonitrile R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm.

Injection : 20 μL ; injectez la solution à examiner (a) et les solutions témoins (c) et (d).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de l'halofantrine qui est d'environ 6 min.

Conformité du système :
– *résolution* : au minimum 3,3 entre les pics dûs à l'halofantrine et à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

Limites :
– *toute impureté* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate d'halofantrine satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de chlorhydrate d'halofantrine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'halofantrine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées.

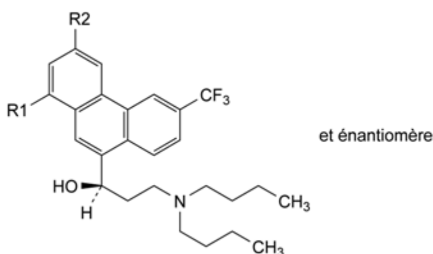
Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (b).

Calculez la teneur pour cent en chlorhydrate d'halofantrine.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

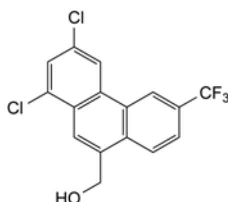
IMPURETÉS



A. R1 = H, R2 = Cl : (1*RS*)-1-[3-chloro-6-(trifluorométhyl)phénanthrén-9-yl]-3-(dibutylamino)propan-1-ol (1-déchlorohalofantrine),

B. R1 = Cl, R2 = H : (1*RS*)-1-[1-chloro-6-(trifluorométhyl)phénanthrén-9-yl]-3-(dibutylamino)propan-1-ol (3-déchlorohalofantrine),

Monographies F-H

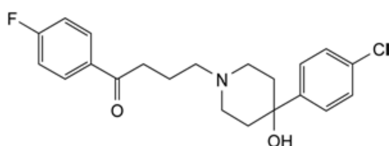


C. [1,3-dichloro-6-(trifluorométhyl)phénanthrén-9-yl]méthanol.

01/2008:0616
corrigé 6.0

HALOPÉRIDOL

Haloperidolum



$C_{21}H_{23}ClFNO_2$ M_r 375,9
[52-86-8]

DÉFINITION

4-[4-(4-Chlorophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-(4-fluorophényl)butan-1-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 150 °C à 153 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *halopéridol SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'halopéridol dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*halopéridol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*halopéridol SCR* et 10 mg de *brompéridol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé pour CCM R.*

Phase mobile : *tétrahydrofurane R, méthanol R,* solution de *chlorure de sodium R* à 58 g/L (10:45:45 *V/V/V*).

Dépôt : 1 µL.

Développement : dans une cuve non saturée, sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches qui peuvent toutefois ne pas être totalement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable, quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez environ 10 mg d'halopéridol dans 5 mL d'*éthanol anhydre R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution de dinitrobenzène R* et 0,5 mL de *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium 2 M R*. Il apparaît une coloration violette qui vire au rouge-brun après 20 min.

E. Dans un creuset de porcelaine, introduisez 0,1 g d'halopéridol et ajoutez 0,5 g de *carbonate de sodium anhydre R*. Chauffez sur une flamme nue pendant 10 min. Laissez refroidir et reprenez le résidu avec 5 mL d'*acide nitrique dilué R*. Filtrez. A 1 mL du filtrat, ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,2 g d'halopéridol dans 20 mL d'une solution d'*acide lactique R* à 1 pour cent *V/V*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et protégez-les de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'halopéridol dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*halopéridol SCR* et 2,5 mg de *brompéridol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R1* à 17 g/L,

– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	90 → 50	10 → 50
15 - 20	50	50
20 - 25	90	10

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 µL ; injectez du *méthanol R* comme blanc.

Temps de rétention : halopéridol = environ 5,5 min ; brompéridol = environ 6 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'halopéridol et au brompéridol ; si nécessaire, ajustez la concentration d'acétonitrile dans la phase mobile ou ajustez la programmation du gradient linéaire.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'halopéridol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'halopéridol dans un creuset de platine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g d'halopéridol dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

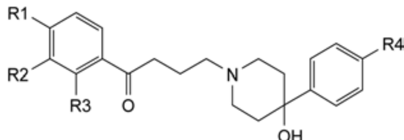
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 37,59 mg de $C_{21}H_{23}ClFNO_2$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

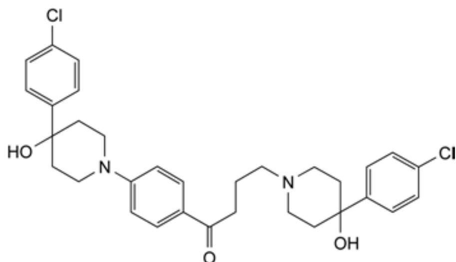
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.



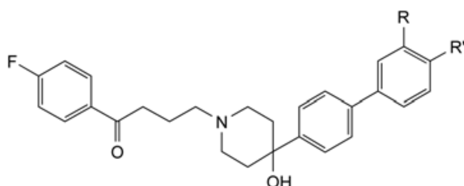
A. R1 = F, R2 = R3 = R4 = H : 1-(4-fluorophényl)-4-(4-hydroxy-4-phénylpipéridin-1-yl)butan-1-one,

B. R1 = R2 = H, R3 = F, R4 = Cl : 4-[4-(4-chlorophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-(2-fluorophényl)butan-1-one,

C. R1 = F, R2 = C_2H_5, R3 = H, R4 = Cl : 4-[4-(4-chlorophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-(3-éthyl-4-fluorophényl)butan-1-one,



D. 4-[4-(4-chlorophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-[4-[4-(4-chlorophényl)- 4-hydroxypipéridin-1-yl]phényl]butan-1-one,



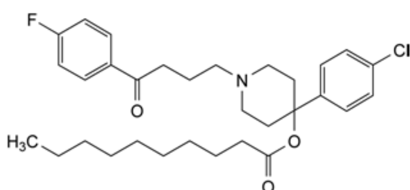
E. R = H, R′ = Cl : 4-[4-(4′-chlorobiphényl-4-yl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-(4-fluorophényl)butan-1-one,

F. R = Cl, R′ = H : 4-[4-(3′-chlorobiphényl-4-yl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-1-(4-fluorophényl)butan-1-one.

01/2008:1431

HALOPÉRIDOL (DÉCANOATE D')

Haloperidoli decanoas



$C_{31}H_{41}ClFNO_3$ M_r 530,1

[74050-97-8]

DÉFINITION

Décanoate de 4-(4-chlorophényl)-1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]-pipéridin-4-yle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

F : environ 42 °C.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pâtes de *paraffine liquide R*.

Comparaison : *décanoate d'halopéridol SCR*.

B. Déposez 0,1 g de décanoate d'halopéridol dans un creuset de porcelaine et ajoutez 0,5 g de *carbonate de sodium anhydre R*. Chauffez sur une flamme nue pendant 10 min. Laissez refroidir. Reprenez le résidu avec 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et filtrez. A 1 mL du filtrat ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

Monographies F-H

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g de décanoate d'halopéridol dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et protégez-les de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de décanoate d'halopéridol dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *décanoate de brompéridol SCR* et 2,5 mg de *décanoate d'halopéridol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,1 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 μm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 27 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	80 → 40	20 → 60
30 - 35	40	60
35 - 40	40 → 80	60 → 20

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Equilibrage : avec de l'*acétonitrile R* pendant au moins 30 min puis avec la phase mobile à la composition initiale pendant au moins 5 min.

Injection : 10 μL ; injectez du *méthanol R* comme blanc.

Temps de rétention : décanoate d'halopéridol = environ 24 min ; décanoate de brompéridol = environ 24,5 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus au décanoate d'halopéridol et au décanoate de brompéridol ; si nécessaire, ajustez le gradient ou la durée du programme du gradient linéaire d'élution.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 30 °C sur 1,000 g de décanoate d'halopéridol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de décanoate d'halopéridol dans un creuset de platine.

DOSAGE

Dissolvez 0,425 g de décanoate d'halopéridol dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R* comme indicateur.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 53,01 mg de $C_{31}H_{41}ClFNO_3$.

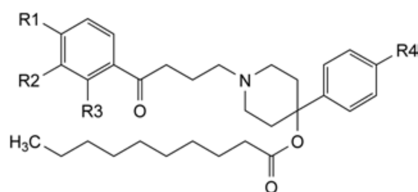
CONSERVATION

A l'abri de la lumière, à une température inférieure à 25 °C.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K.*

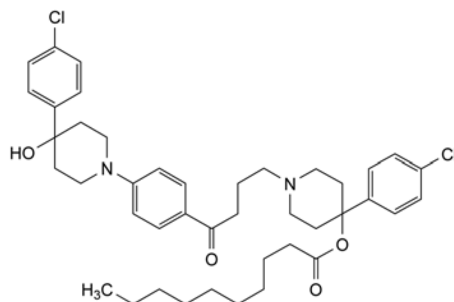
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *L.*



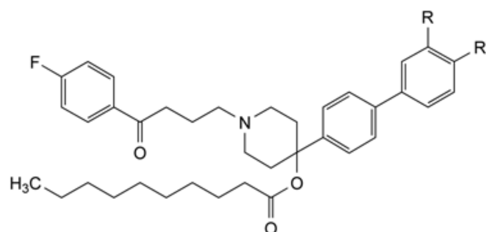
A. R1 = F, R2 = R3 = R4 = H : décanoate de 1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]-4-phénylpipéridin-4-yle,

B. R1 = R2 = H, R3 = F, R4 = Cl : décanoate de 4-(4-chlorophényl)-1-[4-(2-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yle,

C. R1 = F, R2 = C_2H_5, R3 = H, R4 = Cl : décanoate de 4-(4-chlorophényl)-1-[4-(3-éthyl-4-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yle,



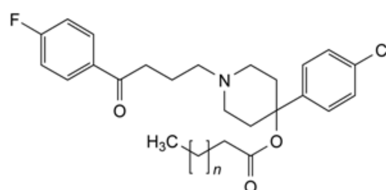
D. décanoate de 4-(4-chlorophényl)-1-[4-[4-[4-(4-chlorophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]phényl]- 4-oxobutyl]pipéridin-4-yle,



E. R = H, R′ = Cl : décanoate de 4-(4′-chlorobiphényl-4-yl)-1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yle,

F. R = Cl, R′ = H : décanoate de 4-(3′-chlorobiphényl-4-yl)-1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yle,

G. haloperidol,

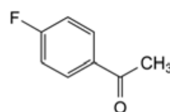


H. *n* = 5 : octanoate de 4-(4-chlorophényl)-1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yle,

I. *n* = 6 : nonanoate de 4-(4-chlorophényl)-1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yle,

J. *n* = 8 : undécanoate de 4-(4-chlorophényl)-1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yle,

K. *n* = 9 : dodécanoate de 4-(4-chlorophényl)-1-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]pipéridin-4-yle,

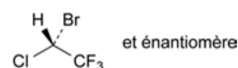


L. 1-(4-fluorophényl)éthanone.

01/2008:0393

HALOTHANE

Halothanum



$C_2HBrClF_3$ M_r 197,4

[151-67-7]

DÉFINITION

(*RS*)-2-Bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroéthane additionné de 0,01 pour cent *m/m* de thymol.

CARACTÈRES

Aspect : liquide dense, limpide, incolore, mobile, ininflammable.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol anhydre et au trichloréthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Intervalle de distillation (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : examinez la substance dans une cuve de 0,1 mm.

Comparaison : *spectre de référence de l'halothane de la Ph. Eur.*

C. Dans un tube à essai, introduisez 2 mL de *2-méthyl-2-propanol R*, puis 0,1 mL d'halothane. Ajoutez 1 mL de *solution d'édétate de cuivre R*, 0,5 mL d'*ammoniaque concentrée R* et un mélange de 0,4 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et de 1,6 mL d'*eau R* (solution A). Préparez simultanément un blanc (solution B). Placez les 2 tubes dans un bain-marie à 50 °C pendant 15 min, refroidissez et ajoutez 0,3 mL d'*acide acétique glacial R*. A 1 mL de chaque solution A et B, ajoutez 0,5 mL d'un mélange à volumes égaux de *solution d'alizarine S R* récemment préparée et de *solution de nitrate de zirconyle R*. La solution A est jaune et la solution B est rouge.

A 1 mL de chaque solution A et B, ajoutez 1 mL de *solution tampon pH 5,2 R*, 1 mL de *solution de rouge de phénol R* diluée au 1/10 avec de l'*eau R* et 0,1 mL de *solution de chloramine R*. La solution A est violet-bleu et la solution B est jaune.

A 2 mL de chaque solution A et B, ajoutez 0,5 mL d'un mélange de 25 volumes d'*acide sulfurique R* et de 75 volumes d'*eau R*, 0,5 mL d'*acétone R* et 0,2 mL d'une solution de *bromate de potassium R* à 50 g/L. Agitez, chauffez dans un bain-marie à 50 °C pendant 2 min, puis refroidissez. Ajoutez 0,5 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide nitrique R* et d'*eau R* et 0,5 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. La solution A est opalescente et il se forme un précipité blanc après quelques minutes. La solution B reste limpide.

ESSAI

Acidité ou alcalinité. A 20 mL d'halothane, ajoutez 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Agitez pendant 3 min et laissez reposer. Séparez la phase aqueuse et ajoutez 0,2 mL de *solution de pourpre de bromocrésol R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ou de 0,6 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Densité (*2.2.5*) : 1,872 à 1,877.

Intervalle de distillation (*2.2.11*) : l'halothane distille complètement entre 49,0 °C et 51,0 °C et 95 pour cent de la substance distille dans un intervalle de 1,0 °C.

Substances apparentées volatiles. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Etalon interne : *trichlorotrifluoroéthane SCR*.

Solution à examiner (a). Halothane.

Solution à examiner (b). Diluez 5,0 mL de *trichlorotrifluoroéthane SCR* dans de l'halothane et complétez à 100,0 mL avec de l'halothane. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'halothane. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'halothane.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 2,75 m, Ø = 5 mm,
- *phase stationnaire* : *terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R1* (180-250 µm) dont la 1[ère] fraction de 1,8 m est imprégnée de 30 pour cent *m/m* de *macrogol 400 R* et la fraction restante de 30 pour cent *m/m* de *phtalate de dinonyle R*,
- *température* : 50 °C.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 5 µL.

Limite : solution à examiner (b) :

- *total* : au maximum la surface du pic dû à l'étalon interne corrigée si nécessaire pour tenir compte des impuretés éventuelles ayant le même temps de rétention que l'étalon interne (0,005 pour cent).

Thymol. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,10 g de *menthol R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. A 20,0 mL d'halothane, ajoutez 5,0 mL de solution d'étalon interne.

Solution témoin. Dissolvez 20,0 mg de *thymol R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 20,0 mL de cette solution et ajoutez 5,0 mL de solution d'étalon interne.

Colonne :

- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : *l* = 15 m, Ø = 0,53 mm,
- *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film 1,5 µm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 15 mL/min.

Température :

- *colonne* : 150 °C,
- *chambre à injection* : 170 °C,
- *détecteur* : 200 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1,0 µL.

Limite :

- *thymol* : 0,75 fois à 1,15 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,008 pour cent *m/m* à 0,012 pour cent *m/m*).

Bromures et chlorures. Agitez 10 mL d'halothane avec 20 mL d'*eau R* pendant 3 min. A 5 mL de la phase aqueuse, ajoutez 5 mL d'*eau R*, 0,05 mL d'*acide nitrique R* et 0,2 mL de *solution de nitrate d'argent R1*. La solution n'est pas plus fortement opalescente qu'un mélange de 5 mL de la phase aqueuse et de 5 mL d'*eau R*.

Brome et chlore. A 10 mL de la phase aqueuse obtenue dans l'essai des bromures et chlorures, ajoutez 1 mL de *solution amidonnée d'iodure de potassium R*. Il n'apparaît pas de coloration bleue.

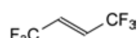
Substances non volatiles : au maximum 20 mg/L.

Evaporez 50 mL d'halothane à siccité au bain-marie. Desséchez le résidu à l'étuve à 100-105 °C pendant 2 h. La masse du résidu est au maximum de 1 mg.

CONSERVATION

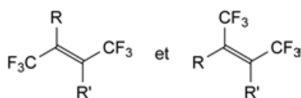
En récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 25 °C. Le matériau dans lequel le récipient est fabriqué est choisi en fonction de la réactivité particulière de l'halothane vis-à-vis de certains métaux.

IMPURETÉS



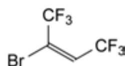
A. (*E*)-1,1,1,4,4,4-hexafluorobut-2-ène,

Monographies F-H



B. R = Cl, R′ = H : (*EZ*)-2-chloro-1,1,1,4,4,4-hexafluorobut-2-ène (*cis* et *trans*),

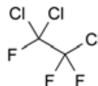
C. R = R′ = Cl : (*EZ*)-2,3-dichloro-1,1,1,4,4,4-hexafluorobut-2-ène (*cis* et *trans*),



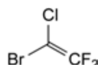
D. (*E*)-2-bromo-1,1,1,4,4,4-hexafluorobut-2-ène,



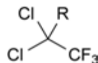
E. 2-chloro-1,1,1-trifluoroéthane,



F. 1,1,2-trichloro-1,2,2-trifluoroéthane,

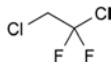


G. 1-bromo-1-chloro-2,2-difluoroéthène,



H. R = H : 2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroéthane,

I. R = Br : 1-bromo-1,1-dichloro-2,2,2-trifluoroéthane,



J. 1,2-dichloro-1,1-difluoroéthane.

01/2008:2155

HÉLIUM

Helium

He A_r 4,00

DÉFINITION

Teneur : au minimum 99,5 pour cent *V/V* de He.

Cette monographie s'applique à l'hélium obtenu par séparation à partir de gaz naturel et destiné à l'usage médicinal.

CARACTÈRES

Aspect : gaz inerte incolore.

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage. Le pic principal du chromatogramme obtenu avec le gaz à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec le gaz témoin.

ESSAI

Méthane : au maximum 50,0 ppm *V/V*.

Analyseur infrarouge.

Gaz à examiner. La substance à examiner. Utilisez de l'hélium filtré pour éviter les phénomènes optiques parasites (filtre de 3 μm).

Gaz témoin (a) : *hélium pour chromatographie R*.

Gaz témoin (b) : mélange contenant 50,0 ppm *V/V* de *méthane R* dans de l'*hélium pour chromatographie R*.

L'analyseur infrarouge comprend une source infrarouge émettant un rayonnement infrarouge à large spectre, un dispositif optique, une cellule de mesure, un détecteur et dans certains analyseurs une cellule de référence. Le dispositif optique peut être placé avant ou après la cellule de mesure. Il est constitué d'un ou plusieurs filtres optiques, au travers desquels passe le rayonnement à large spectre. Ce dispositif est choisi pour la détermination du méthane. Le faisceau lumineux passe à travers la cellule de mesure et peut également passer à travers une cellule de référence si l'analyseur possède cette configuration. Lorsque du méthane est présent dans la cellule de mesure, il se produit une absorption d'énergie du faisceau lumineux, conformément à la loi de Beer-Lambert, occasionnant une variation du signal du détecteur. Ce signal mesuré avec le gaz à examiner est comparé au signal obtenu avec le gaz témoin : il en découle un signal proportionnel à la concentration de méthane. Ce signal est linéarisé pour déterminer la teneur en méthane.

Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en méthane dans le gaz à examiner.

Oxygène : au maximum 50,0 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un analyseur d'oxygène comportant une cellule électrochimique et ayant une échelle de mesure de 0-100 ppm *V/V*.

Le gaz à examiner traverse une cellule de détection contenant une solution aqueuse d'un électrolyte, généralement de l'hydroxyde de potassium. La présence d'oxygène dans le gaz à examiner entraîne une variation du signal électrique enregistré à la sortie de la cellule en fonction de la teneur en oxygène.

Calibrez l'analyseur conformément aux instructions du fabricant. Faites passer le gaz à examiner dans l'analyseur, en utilisant un régulateur de pression approprié et des tubes métalliques étanches et en opérant aux débits prescrits jusqu'à obtention de lectures stables.

Eau (*2.5.28*) : au maximum 67 ppm *V/V*.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Gaz à examiner. La substance à examiner.

Gaz témoin : *hélium pour chromatographie R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 2 m, Ø = 4,5 mm,
– *phase stationnaire* : *tamis moléculaire pour chromatographie R* (0,5 nm).

Gaz vecteur : *argon pour chromatographie R*.

Débit : 60 mL/min.

Température :

– *colonne* : 50 °C,
– *détecteur* : 150 °C.

Détection : conductivité thermique.

Injection : 0,5 mL.

Injectez le gaz témoin. Ajustez les volumes à injecter et les conditions opératoires de façon que la hauteur du pic dû à l'hélium dans le chromatogramme obtenu représente au moins 35 pour cent de l'échelle totale de l'enregistreur.

Conformité du système : gas témoin :

– *facteur de symétrie* : au minimum 0,6.

Calculez la teneur en He dans le gaz à examiner.

CONSERVATION

Sous forme de gaz comprimé ou de gaz liquéfié à température cryogénique, en récipients appropriés conformes aux prescriptions légales.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C*.

A. CH_4 : méthane,

B. O_2 : oxygène,

C. H_2O : eau.

Monographies F-H

08/2010:0332

HÉPARINE CALCIQUE

Heparinum calcicum

DÉFINITION

Préparation contenant le sel calcique d'un glycosaminoglycane sulfaté présent dans les tissus de mammifères. L'héparine calcique peut être préparée soit à partir de poumon de boeuf, soit à partir de muqueuse intestinale, soit de porc, soit de boeuf, soit de mouton. Par hydrolyse complète, l'héparine calcique libère de la D-glucosamine, de l'acide D-glucuronique, de l'acide L-iduronique, de l'acide acétique et de l'acide sulfurique. Elle possède la propriété de retarder la coagulation du sang.

Activité : au minimum 180 UI/mg (substance desséchée).

PRODUCTION

Les animaux à partir desquels l'héparine calcique est obtenue répondent aux exigences de santé pour les animaux destinés à la consommation humaine. Toutes les étapes de la production et de l'approvisionnement sont soumises à l'application d'un système de management de la qualité approprié. L'identité de l'espèce source et l'absence de matériel provenant des autres espèces sont vérifiées lors de la production, au moyen d'essais appropriés.

L'héparine calcique est produite par des méthodes permettant de réduire ou d'éliminer les substances hypotensives.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. L'héparine calcique retarde la coagulation du plasma de mouton citraté et recalcifié (voir Titrage).

B. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (*2.2.33*).

Préparation : dissolvez 20 mg d'héparine calcique dans 0,7 mL d'une solution de *triméthylsilylpropionate de sodium deutérié R* à 20 µg/mL dans de l'*oxyde de deutérium R*.

Comparaison : dissolvez 20 mg d'*héparine calcique pour identification RMN SCR* dans 0,7 mL d'une solution de *triméthylsilylpropionate de sodium deutérié R* à 20 µg/mL dans de l'*oxyde de deutérium R*.

Appareillage : spectromètre opérant à au minimum 300 MHz.

Acquisition des spectres RMN ^1H :

- *nombre d'impulsions* : au minimum 16 ; ajustez ce nombre de façon à obtenir un rapport signal/bruit d'au moins 1000:1 pour le signal méthyle de l'héparine à 2,04 ppm ;
- *température* : environ 25 °C ; les spectres de l'échantillon à examiner et de la substance de référence sont enregistrés à la même température ;
- *temps d'acquisition* : au minimum 2 s ;
- *temps de répétition* (acquisition plus relaxation) : au minimum 4 s ;
- *largeur spectrale* : 10-12 ppm, centrée sur environ 4,5 ppm ;
- *largeur d'impulsion* : donnant un angle de basculement compris entre 30° et 90°.

Traitement :

- *fenêtre exponentielle décroissante* : 0,3 Hz,
- transformée de Fourier,
- *réglage du 0,00 ppm* : avec le signal de référence du triméthylsilylpropionate.

Résultats :

- les principaux signaux caractéristiques de l'héparine calcique sont présents ; ils sont respectivement situés à 2,05 ppm, 3,29 ppm (doublet), 4,37 ppm, 5,35 ppm et 5,43 ppm, à ± 0,03 ppm près ;
- le spectre RMN ^1H obtenu avec l'échantillon à examiner et celui obtenu avec l'*héparine calcique pour identification RMN SCR* sont comparés qualitativement après que les 2 spectres aient été normalisés de façon à avoir une intensité semblable. Du sulfate de dermatan, avec un signal méthyle à 2,08 ± 0,02 ppm, peut être présent. Aucun signal non identifié de hauteur supérieure à 4 pour cent de la hauteur du signal de l'héparine situé à 5,43 ppm n'est observé dans les plages 0,10-2,00 ppm, 2,10-3,10 ppm et 5,70-8,00 ppm. Des signaux dus au solvant ou à des impuretés liées au processus peuvent être présents, et doivent être identifiés pour être acceptables.

C. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (c).

Rétention relative par rapport à l'héparine (temps de rétention = environ 26 min) : sulfate de dermatan et sulfate de chondroïtine = environ 0,9 ; chondroïtine persulfatée = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- *rapport pic/vallée* : au minimum 1,3, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû au sulfate de dermatan + sulfate de chondroïtine et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'héparine.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) est semblable quant à son temps de rétention et sa forme au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

D. L'héparine calcique donne les réactions du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 5 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez une quantité d'héparine calcique correspondant à 50 000 UI dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 8,0.

Dissolvez 0,1 g d'héparine calcique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Impuretés nucléotidiques. Dissolvez 40 mg d'héparine calcique dans 10 mL d'*eau R*. L'absorbance (*2.2.25*) mesurée à 260 nm n'est pas supérieure à 0,15.

Protéines : au maximum 0,5 pour cent (substance desséchée).

Solution A. Mélangez 2 volumes d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 10 g/L et 2 volumes d'une solution de *carbonate de sodium R* à 50 g/L et complétez à 5 volumes avec de l'*eau R*.

Solution B. Mélangez 2 volumes d'une solution de *sulfate de cuivre R* à 12,5 g/L et 2 volumes d'une solution de *tartrate de sodium R* à 29,8 g/L et complétez à 5 volumes avec de l'*eau R*.

Solution C. Mélangez 1 volume de solution B et 50 volumes de solution A.

Solution D. Préparez une dilution au 1/2-1/4 d'un réactif phosphomolybdotungstique dans de l'*eau R*. Des dilutions appropriées permettent d'obtenir des solutions à pH 10,25 ± 0,25 après addition des solutions C et D aux solutions témoins et à examiner.

Solution à examiner. Dissolvez la substance à examiner dans de l'*eau R* pour obtenir une concentration de 5 mg/mL.

Monographies F-H

Solutions témoins. Dissolvez de l'*albumine bovine R* dans de l'*eau R* pour obtenir une concentration de 100 mg/mL. Préparez différentes dilutions de cette solution dans de l'*eau R* selon les indications données dans le chapitre général *2.5.33, méthode 2*.

Solution à blanc : *eau R*.

Procédure. A 1 mL de chaque solution témoin, de la solution à examiner et de la solution à blanc, ajoutez 5 mL de solution C. Laissez reposer pendant 10 min. Ajoutez 0,5 mL de solution D, mélangez et laissez reposer à température ambiante pendant 30 min. Déterminez les absorbances (*2.2.25*) des solutions à 750 nm, en utilisant la solution préparée à partir de la solution à blanc comme liquide de compensation.

Calculs. Selon les indications données dans le chapitre général *2.5.33, méthode 2*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Les solutions témoins sont stables pendant 24 h à température ambiante.*

Solution à examiner (a). Dissolvez environ 50 mg d'héparine calcique, exactement pesés, dans 5,0 mL d'*eau pour chromatographie R*. Mélangez à l'aide d'un mélangeur de type vortex jusqu'à dissolution complète.

Solution à examiner (b). Dissolvez environ 0,1 g d'héparine calcique, exactement pesés, dans 1,0 mL d'*eau pour chromatographie R*. Mélangez à l'aide d'un mélangeur de type vortex jusqu'à dissolution complète. Mélangez 500 μL de solution avec 250 μL d'*acide chlorhydrique 1 M,* puis ajoutez 50 μL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 250 mg/mL. Mélangez doucement et laissez reposer à température ambiante pendant 40 min, puis ajoutez 200 μL d'*hydroxyde de sodium 1 M* pour arrêter la réaction.

Solution témoin (a). Dissolvez 250 mg d'*héparine pour analyse physicochimique SCR* dans de l'*eau pour chromatographie R* et complétez à 2,0 mL avec le même solvant. Mélangez à l'aide d'un mélangeur de type vortex jusqu'à dissolution complète.

Solution témoin (b). Ajoutez 1200 μL de solution témoin (a) à 300 μL de *sulfate de dermatan et chondroïtine persulfatée SCR*. Homogénéisez à l'aide d'un mélangeur de type vortex.

Solution témoin (c). Ajoutez 100 μL de solution témoin (b) à 900 μL d'*eau pour chromatographie R*. Homogénéisez à l'aide d'un mélangeur de type vortex.

Solution témoin (d). Ajoutez 400 μL de solution témoin (a) à 100 μL d'*eau pour chromatographie R* et mélangez à l'aide d'un mélangeur de type vortex. Ajoutez 250 μL d'*acide chlorhydrique 1 M,* puis 50 μL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 250 mg/mL. Mélangez doucement et laissez reposer à température ambiante pendant 40 min, puis ajoutez 200 μL d'*hydroxyde de sodium 1 M* pour arrêter la réaction.

Solution témoin (e). A 500 μL de solution témoin (b), ajoutez 250 μL d'*acide chlorhydrique 1 M,* puis 50 μL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 250 mg/mL. Mélangez doucement et laissez reposer à température ambiante pendant 40 min, puis ajoutez 200 μL d'*hydroxyde de sodium 1 M* pour arrêter la réaction.

Précolonne :

– *dimensions* : *l* = 0,05 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse d'anions R* (13 μm).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse d'anions R* (9 μm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 0,40 g de *phosphate monosodique R* dans 1 L d'*eau pour chromatographie R* et ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R* ;
– *phase mobile B* : dissolvez 0,40 g de *phosphate monosodique R* dans 1 L d'*eau pour chromatographie R* ; ajoutez 140 g de *perchlorate de sodium R*, puis ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R* ; filtrez et dégasez ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	75	25
10 - 35	75 → 0	25 → 100
35 - 40	0	100

Débit : 0,22 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 202 nm.

Equilibrage : au moins 15 min.

Injection : 20 μL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (d) et (e).

Rétention relative par rapport à l'héparine (temps de rétention = environ 26 min) : sulfate de dermatan et sulfate de chondroïtine = environ 0,9 ; chondroïtine persulfatée = environ 1,3.

Conformité du système :

– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) ne présente pas de pic au temps de rétention de l'héparine,
– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus au sulfate de dermatan + sulfate de chondroïtine et à la chondroïtine persulfatée dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e).

Limites :

– *somme du sulfate de dermatan et du sulfate de chondroïtine* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (2,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : aucun autre pic que celui dû au sulfate de dermatan + sulfate de chondroïtine n'est détecté.

Azote (*2.5.9*) : 1,5 pour cent à 2,5 pour cent (substance desséchée), déterminé sur 0,100 g d'héparine calcique.

Calcium : 9,5 pour cent à 11,5 pour cent (substance desséchée), déterminé par complexométrie (*2.5.11*) sur 0,200 g d'héparine calcique.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 30 ppm.

1,0 g d'héparine calcique satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 3,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 8,0 pour cent, déterminé à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 670 Pa pendant 3 h sur 1,000 g d'héparine calcique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,01 UI par Unité Internationale d'héparine, si l'héparine calcique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes. Il peut être nécessaire d'ajouter des cations bivalents pour satisfaire aux critères de validation.

TITRAGE

Effectuez le titrage de l'héparine (*2.7.5*). L'activité mesurée n'est pas inférieure à 90 pour cent, ni supérieure à 111 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance (*P* = 0,95) de l'activité mesurée ne sont pas inférieures à 80 pour cent, ni supérieures à 125 pour cent de l'activité indiquée.

CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le nombre d'Unités Internationales d'héparine par milligramme,
– l'espèce animale d'origine,
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

08/2010:0333

HÉPARINE SODIQUE

Heparinum natricum

DÉFINITION

Préparation contenant le sel sodique d'un glycosaminoglycane sulfaté présent dans les tissus de mammifères. L'héparine sodique peut être préparée soit à partir de poumon de boeuf, soit à partir de muqueuse intestinale, soit de porc, soit de boeuf, soit de mouton. Par hydrolyse complète, l'héparine sodique libère de la D-glucosamine, de l'acide D-glucuronique, de l'acide L-iduronique, de l'acide acétique et de l'acide sulfurique. Elle possède la propriété de retarder la coagulation du sang.

Activité : au minimum 180 UI/mg (substance desséchée).

PRODUCTION

Les animaux à partir desquels l'héparine sodique est obtenue répondent aux exigences de santé pour les animaux destinés à la consommation humaine. Toutes les étapes de la production et de l'approvisionnement sont soumises à l'application d'un système de management de la qualité approprié. L'identité de l'espèce source et l'absence de matériel provenant des autres espèces sont vérifiées lors de la production, au moyen d'essais appropriés.

L'héparine sodique est produite par des méthodes permettant de réduire ou d'éliminer les substances hypotensives.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. L'héparine sodique retarde la coagulation du plasma de mouton citraté et recalcifié (voir Titrage).

B. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (*2.2.33*).

Solution A. Solution dans de l'*oxyde de deutérium R* contenant 20 µg/mL de *triméthylsilylpropionate de sodium deutérié R* et, si le signal à 5,22 ppm est inférieur à 80 pour cent du signal à 5,44 ppm, 12 µg/mL d'*édétate de sodium R*.

Préparation : dissolvez 20 mg d'héparine sodique dans 0,7 mL de solution A.

Comparaison : dissolvez 20 mg d'*héparine sodique pour identification RMN SCR* dans 0,7 mL de solution A.

Si elles sont stockées, les solutions d'édétate de sodium et de triméthylsilylpropionate de sodium deutérié doivent être conservées dans des bouteilles de polyéthylène naturel de haute densité.

Appareillage : spectromètre opérant à au minimum 300 MHz.

Acquisition des spectres RMN ^1H :

– *nombre d'impulsions* : au minimum 16 ; ajustez ce nombre de façon à obtenir un rapport signal/bruit d'au moins 1000:1 pour le signal méthyle de l'héparine à 2,04 ppm ;
– *température* : environ 25 °C ; les spectres de l'échantillon à examiner et de la substance de référence sont enregistrés à la même température ;
– *temps d'acquisition* : au minimum 2 s ;
– *temps de répétition* (acquisition plus relaxation) : au minimum 4 s ;
– *largeur spectrale* : 10-12 ppm, centrée sur environ 4,5 ppm ;
– *largeur d'impulsion* : donnant un angle de basculement compris entre 30° et 90°.

Traitement :

– *fenêtre exponentielle décroissante* : 0,3 Hz,
– transformée de Fourier,
– *réglage du 0,00 ppm* : avec le signal de référence du triméthylsilylpropionate.

Résultats :

– les principaux signaux caractéristiques de l'héparine sodique sont présents ; ils sont respectivement situés à 2,04 ppm, 3,27 ppm (doublet), 4,34 ppm, 5,22 ppm et 5,42 ppm, à ± 0,03 ppm près ;
– le spectre RMN ^1H obtenu avec l'échantillon à examiner et celui obtenu avec l'*héparine sodique pour identification RMN SCR* sont comparés qualitativement après que les 2 spectres aient été normalisés de façon à avoir une intensité semblable. Du sulfate de dermatan, avec un signal méthyle à 2,08 ± 0,02 ppm, peut être présent. Aucun signal non identifié de hauteur supérieure à 4 pour cent de la hauteur du signal de l'héparine situé à 5,42 ppm n'est observé dans les plages 0,10-2,00 ppm, 2,10-3,10 ppm et 5,70-8,00 ppm. Des signaux dus au solvant ou à des impuretés liées au processus peuvent être présents, et doivent être identifiés pour être acceptables. Le signal peut être d'intensité variable dans certaines régions du spectre. Ces régions, où l'allure du spectre est sensiblement conservée mais avec des variations d'intensité, se situent entre 3,35 ppm et 4,55 ppm.

C. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (c).

Rétention relative par rapport à l'héparine (temps de rétention = environ 26 min) : sulfate de dermatan et sulfate de chondroïtine = environ 0,9 ; chondroïtine persulfatée = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,3, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû au sulfate de dermatan + sulfate de chondroïtine et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'héparine.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) est semblable quant à son temps de rétention et sa forme au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

D. L'héparine sodique satisfait à l'essai du sodium (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 5 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez une quantité d'héparine sodique correspondant à 50 000 UI dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 8,0.

Dissolvez 0,1 g d'héparine sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Impuretés nucléotidiques. Dissolvez 40 mg d'héparine sodique dans 10 mL d'*eau R*. L'absorbance (*2.2.25*) mesurée à 260 nm n'est pas supérieure à 0,15.

Monographies F-H

Protéines : au maximum 0,5 pour cent (substance desséchée).

Solution A. Mélangez 2 volumes d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 10 g/L et 2 volumes d'une solution de *carbonate de sodium R* à 50 g/L et complétez à 5 volumes avec de l'*eau R*.

Solution B. Mélangez 2 volumes d'une solution de *sulfate de cuivre R* à 12,5 g/L et 2 volumes d'une solution de *tartrate de sodium R* à 29,8 g/L et complétez à 5 volumes avec de l'*eau R*.

Solution C. Mélangez 1 volume de solution B et 50 volumes de solution A.

Solution D. Préparez une dilution au 1/2-1/4 d'un réactif phosphomolybdotungstique dans de l'*eau R*. Des dilutions appropriées permettent d'obtenir des solutions à pH 10,25 ± 0,25 après addition des solutions C et D aux solutions témoins et à examiner.

Solution à examiner. Dissolvez la substance à examiner dans de l'*eau R* pour obtenir une concentration de 5 mg/mL.

Solutions témoins. Dissolvez de l'*albumine bovine R* dans de l'*eau R* pour obtenir une concentration de 100 mg/mL. Préparez différentes dilutions de cette solution dans de l'*eau R* selon les indications données dans le chapitre général *2.5.33, méthode 2*.

Solution à blanc : *eau R*.

Procédure. A 1 mL de chaque solution témoin, de la solution à examiner et de la solution à blanc, ajoutez 5 mL de solution C. Laissez reposer pendant 10 min. Ajoutez 0,5 mL de solution D, mélangez et laissez reposer à température ambiante pendant 30 min. Déterminez les absorbances (*2.2.25*) des solutions à 750 nm, en utilisant la solution préparée à partir de la solution à blanc comme liquide de compensation.

Calculs. Selon les indications données dans le chapitre général *2.5.33, méthode 2*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Les solutions témoins sont stables pendant 24 h à température ambiante.*

Solution à examiner (a). Dissolvez environ 50 mg d'héparine sodique, exactement pesés, dans 5,0 mL d'*eau pour chromatographie R*. Mélangez à l'aide d'un mélangeur de type vortex jusqu'à dissolution complète.

Solution à examiner (b). Dissolvez environ 0,1 g d'héparine sodique, exactement pesés, dans 1,0 mL d'*eau pour chromatographie R*. Mélangez à l'aide d'un mélangeur de type vortex jusqu'à dissolution complète. Mélangez 500 µL de solution avec 250 µL d'*acide chlorhydrique 1 M*, puis ajoutez 50 µL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 250 mg/mL. Mélangez doucement et laissez reposer à température ambiante pendant 40 min, puis ajoutez 200 µL d'*hydroxyde de sodium 1 M* pour arrêter la réaction.

Solution témoin (a). Dissolvez 250 mg d'*héparine pour analyse physicochimique SCR* dans de l'*eau pour chromatographie R* et complétez à 2,0 mL avec le même solvant. Mélangez à l'aide d'un mélangeur de type vortex jusqu'à dissolution complète.

Solution témoin (b). Ajoutez 1200 µL de solution témoin (a) à 300 µL de *sulfate de dermatan et chondroïtine persulfatée SCR*. Homogénéisez à l'aide d'un mélangeur de type vortex.

Solution témoin (c). Ajoutez 100 µL de solution témoin (b) à 900 µL d'*eau pour chromatographie R*. Homogénéisez à l'aide d'un mélangeur de type vortex.

Solution témoin (d). Ajoutez 400 µL de solution témoin (a) à 100 µL d'*eau pour chromatographie R* et mélangez à l'aide d'un mélangeur de type vortex. Ajoutez 250 µL d'*acide chlorhydrique 1 M*, puis 50 µL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 250 mg/mL. Mélangez doucement et laissez reposer à température ambiante pendant 40 min, puis ajoutez 200 µL d'*hydroxyde de sodium 1 M* pour arrêter la réaction.

Solution témoin (e). A 500 µL de solution témoin (b), ajoutez 250 µL d'*acide chlorhydrique 1 M*, puis 50 µL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 250 mg/mL. Mélangez doucement et laissez reposer à température ambiante pendant 40 min, puis ajoutez 200 µL d'*hydroxyde de sodium 1 M* pour arrêter la réaction.

Précolonne :

– *dimensions* : *l* = 0,05 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse d'anions R* (13 µm).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse d'anions R* (9 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 0,40 g de *phosphate monosodique R* dans 1 L d'*eau pour chromatographie R* et ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R* ;
– *phase mobile B* : dissolvez 0,40 g de *phosphate monosodique R* dans 1 L d'*eau pour chromatographie R* ; ajoutez 140 g de *perchlorate de sodium R*, puis ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R* ; filtrez et dégasez ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	75	25
10 - 35	75 → 0	25 → 100
35 - 40	0	100

Débit : 0,22 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 202 nm.

Equilibrage : au moins 15 min.

Injection : 20 µL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (d) et (e).

Rétention relative par rapport à l'héparine (temps de rétention = environ 26 min) : sulfate de dermatan et sulfate de chondroïtine = environ 0,9 ; chondroïtine persulfatée = environ 1,3.

Conformité du système :

– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) ne présente pas de pic au temps de rétention de l'héparine,
– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus au sulfate de dermatan + sulfate de chondroïtine et à la chondroïtine persulfatée dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e).

Limites :

– *somme du sulfate de dermatan et du sulfate de chondroïtine* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (2,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : aucun autre pic que celui dû au sulfate de dermatan + sulfate de chondroïtine n'est détecté.

Azote (*2.5.9*) : 1,5 pour cent à 2,5 pour cent (substance desséchée), déterminé sur 0,100 g d'héparine sodique.

Sodium : 9,5 pour cent à 12,5 pour cent (substance desséchée). Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg d'héparine sodique dans une solution de *chlorure de césium R* à 1,27 mg/mL dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez des solutions de référence (25 ppm, 50 ppm et 75 ppm) à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R*, diluée avec une solution de *chlorure de césium R* à 1,27 mg/mL dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Source : lampe à cathode creuse au sodium.

Longueur d'onde : 330,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme de composition appropriée (par exemple 11 L d'air pour 2 L d'acétylène par minute).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 30 ppm.

1,0 g d'héparine sodique satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 3,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 8,0 pour cent, déterminé à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 670 Pa pendant 3 h sur 1,000 g d'héparine sodique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,01 UI par Unité Internationale d'héparine, si l'héparine sodique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

TITRAGE

Effectuez le titrage de l'héparine (*2.7.5*). L'activité mesurée n'est pas inférieure à 90 pour cent, ni supérieure à 111 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) de l'activité mesurée ne sont pas inférieures à 80 pour cent, ni supérieures à 125 pour cent de l'activité indiquée.

CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le nombre d'Unités Internationales d'héparine par milligramme,
– l'espèce animale d'origine,
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

01/2008:0828

HÉPARINES DE BASSE MASSE MOLÉCULAIRE

Heparina massae molecularis minoris

DÉFINITION

Sels de glucosaminoglycanes sulfatés dont la masse moléculaire relative moyenne en masse est inférieure à 8000 et au moins 60 pour cent de la masse totale a une masse moléculaire relative inférieure à 8000. Les héparines de basse masse moléculaire présentent à leur extrémité réductrice, ou non-réductrice, des chaînes polysaccharidiques de structures chimiques différentes.

L'activité n'est pas inférieure à 70 UI d'activité anti-facteur Xa par milligramme, calculée par rapport à la substance desséchée. Le rapport de l'activité anti-facteur Xa à l'activité anti-facteur IIa, déterminé dans les conditions décrites sous Titrage, n'est pas inférieur à 1,5.

PRODUCTION

Les héparines de basse masse moléculaire sont obtenues par fractionnement ou dépolymérisation de l'héparine d'origine naturelle qui satisfait, selon le cas, à la monographie *Héparine sodique (0333)* ou *Héparine calcique (0332)* pour administration parentérale, sauf exception justifiée et autorisée. Pour chaque type d'héparine de basse masse moléculaire, la constance d'un lot à l'autre est garantie en démontrant, par exemple, que la masse moléculaire relative moyenne en masse et le pourcentage de masse se trouvant dans des intervalles définis de masse moléculaire relative inférieure à 8000 ne sont pas inférieurs à 75 pour cent ni supérieurs à 125 pour cent de la valeur moyenne déclarée comme spécification type. Les mêmes limites s'appliquent au rapport entre les activités anti-facteur Xa et anti-facteur IIa.

Impuretés nucléotidiques et protéiques de l'héparine source. Dissolvez 40 mg d'héparine source avant fractionnement dans 10 mL d'*eau R*. Les absorbances (*2.2.25*) mesurées à 260 nm et à 280 nm ne sont pas respectivement supérieures à 0,20 et 0,15.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (*2.2.33*).

Préparation : dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans un mélange de 0,2 mL d'*oxyde de deutérium R* et de 0,8 mL d'*eau R*.

Comparaison : dissolvez 0,200 g de l'étalon de référence d'héparine de basse masse moléculaire approprié dans un mélange de 0,2 mL d'*oxyde de deutérium R* et de 0,8 mL d'*eau R*.

Conditions opératoires : utilisez un spectromètre en mode pulsé (transformée de Fourier), opérant à 75 MHz pour le ^{13}C. Opérez à 40 °C en utilisant des tubes d'un diamètre de 5 mm. Etalonnez le spectre avec du *méthanol deutérié R* (δ = 50,0 ppm).

Résultats : le spectre obtenu est semblable au spectre obtenu avec l'étalon de référence d'héparine de basse masse moléculaire appropriée.

B. Le rapport de l'activité anti-facteur Xa à l'activité anti-facteur IIa, déterminé dans les conditions décrites sous Titrage, n'est pas inférieur à 1,5.

C. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de substance à examiner dans 2 mL de phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg d'*héparine de basse masse moléculaire pour étalonnage SCR* dans 2 mL de phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,30 m, Ø = 7,5 mm,
– *phase stationnaire* : gel de silice à particules sphériques appropriées (5 µm) dont l'intervalle de fractionnement des protéines est approximativement de 15 000 à 100 000,
– *nombre de plateaux théoriques* : au minimum 20 000 par mètre.

Phase mobile : solution de *sulfate de sodium anhydre R* à 28,4 g/L ajustée à pH 5,0 à l'aide d'*acide sulfurique dilué R*.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : réfractomètre différentiel.

Injection : 25 µL.

Etalonnage. Utilisez comme détecteur un réfractomètre différentiel (RI) relié en série à un spectrophotomètre ultraviolet (UV) réglé à 234 nm de façon que le détecteur UV soit relié à la sortie de la colonne et le détecteur RI à la sortie du détecteur UV.

Mesurez précisément le temps qui s'écoule entre les 2 détecteurs, pour aligner correctement les chromatogrammes qui en proviennent. Les temps de rétention utilisés dans l'étalonnage sont ceux qui proviennent du détecteur RI.

Le facteur de normalisation utilisé pour calculer la masse moléculaire relative à partir du rapport RI/UV est obtenu comme suit : calculez la surface totale sous les courbes UV_{234} (ΣUV_{234}) et RI (ΣRI) par intégration numérique dans un intervalle ne comprenant pas les pics dus au sel ou au solvant en fin de chromatogramme. Calculez le rapport r à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{\sum \mathrm{RI}}{\sum \mathrm{UV}_{234}}$$

Monographies F-H

Calculez le facteur *f* à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{M_{na}}{r}$$

M_{na} = valeur de la masse moléculaire relative moyenne déclarée de l'*héparine de basse masse moléculaire pour étalonnage SCR* indiquée par la notice délivrée avec la SCR.

A condition que les réponses UV_{234} et RI soient alignées, la masse moléculaire relative *M* en tout point est calculée à l'aide de l'expression suivante :

$$f \frac{\mathrm{RI}}{\mathrm{UV}_{234}}$$

Le tableau résultant des temps de rétention et des masses moléculaires relatives peut servir à dériver un étalonnage du système chromatographique en ajustant une relation mathématique appropriée aux données. Un polynôme du 3e degré est recommandé. *Il convient de souligner que l'extrapolation de cette courbe d'étalonnage ajustée aux masses moléculaires élevées n'est pas valable.*

Injectez 25 µL de solution à examiner et enregistrez le chromatogramme pendant une durée permettant une élution complète des pics dus aux solvants et à la substance à examiner.

La masse moléculaire relative moyenne en masse est définie par l'expression suivante :

$$\frac{\sum (\mathrm{RI}_i M_i)}{\sum \mathrm{RI}_i}$$

RI_i = masse de substance éluée dans la fraction *i*,

M_i = masse moléculaire relative correspondant à la fraction *i*.

Toute héparine de basse masse moléculaire couverte par une monographie spécifique satisfait aux exigences prescrites dans la monographie correspondante pour l'identification C.

Lorsqu'il n'existe pas de monographie spécifique pour l'héparine de basse masse moléculaire à examiner, la masse moléculaire relative moyenne en masse n'est pas supérieure à 8000 et au moins 60 pour cent de la masse totale a une masse moléculaire relative inférieure à 8000. Par ailleurs, les paramètres de masse moléculaire (masse moléculaire moyenne en masse, pourcentage en masse de chaînes comprises entre des valeurs spécifiées) correspondent à ceux de la préparation de référence du fabricant.

D. La substance à examiner donne la réaction (a) du sodium ou les réactions du calcium selon le cas (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 8,0.

Dissolvez 0,1 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Azote (*2.5.9*) : 1,5 pour cent à 2,5 pour cent (substance desséchée).

Calcium (*2.5.11*) : 9,5 pour cent à 11,5 pour cent (substance desséchée), si la substance à examiner est obtenue à partir d'une héparine qui satisfait à la monographie *Héparine calcique (0332)*. Utilisez 0,200 g de substance à examiner.

Sodium : 9,5 pour cent à 12,5 pour cent (substance desséchée), si la substance à examiner est obtenue à partir d'une héparine qui satisfait à la monographie *Héparine sodique (0333)*. Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de substance à examiner dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* contenant 1,27 mg de *chlorure de césium R* par millilitre et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez des solutions de référence (25 ppm, 50 ppm et 75 ppm) à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R* diluée avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* contenant 1,27 mg de *chlorure de césium R* par millilitre.

Source : lampe à cathode creuse au sodium.

Longueur d'onde : 330,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme de composition appropriée (par exemple, 11 L d'air et 2 L d'acétylène par minute).

Rapport molaire des ions sulfates et carboxylates (*2.2.38*) : au minimum 1,8.

L'échantillon d'héparine utilisé dans cet essai doit être exempt d'impuretés ionisables, en particulier de sels.

Pesez 0,100 g de substance à examiner en prenant les précautions nécessaires pour éviter les problèmes liés à l'hygroscopicité de la substance.

Recueillez l'échantillon dans environ 20 mL d'*eau R* bi-distillée dans un distillateur de verre. Refroidissez à 4 °C et faites passer 2,0 mL de cette solution sur une colonne (environ 10 × 1 cm) pré-refroidie, remplie de *résine échangeuse de cations R*. Lavez avec de l'*eau R* bi-distillée dans un distillateur de verre, en transvasant dans le récipient de titrage jusqu'à un volume final d'environ 10-15 mL *(le récipient de titrage est juste assez grand pour contenir les électrodes provenant du conductimètre, un petit agitateur et un fin tube flexible prolongeant la burette de 2 mL)*. Agitez à l'aide d'un agitateur magnétique. Lorsque l'enregistrement de la conductivité est constant, notez la valeur puis titrez par de l'*hydroxyde de sodium 0,05 M* en ajoutant des aliquotes d'environ 50 µL de réactif titrant. Enregistrez les valeurs de lecture de la burette et du conductimètre quelques secondes après chaque addition jusqu'au point de fin de titrage.

Pour chaque valeur mesurée, calculez le nombre de milliéquivalents d'hydroxyde de sodium ajoutés en fonction du volume et de la concentration connue de la solution d'hydroxyde de sodium. Portez sur un graphique les valeurs de conductivité en ordonnée par rapport aux valeurs de milliéquivalent d'hydroxyde de sodium en abscisse. Le graphique comporte 3 sections à peu près linéaires, une descente abrupte initiale, une légère remontée en son milieu et une montée finale, abrupte. Estimez les meilleures droites passant par ces 3 parties du graphique. Au point où la 1ere et la 2e droite se coupent et au point où la 2e et la 3e droite se coupent, tirez des perpendiculaires à l'axe des abscisses pour estimer les milliéquivalents d'hydroxyde de sodium consommés par l'échantillon en ces points. Le 1er point d'intersection donne le nombre de milliéquivalents d'hydroxyde de sodium consommés par les sulfates. Le 2nd point d'intersection donne le nombre de milliéquivalents consommés à la fois par les sulfates et les carboxylates. La différence entre les 2 valeurs donne le nombre de milliéquivalents consommés par les groupes carboxylates.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 30 ppm.

0,5 g de substance à examiner satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 1,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,67 kPa pendant 3 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,01 UI par Unité Internationale d'activité anti-Xa, si la substance à examiner est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes. L'addition de cations bivalents peut être nécessaire pour satisfaire aux critères de validation.

TITRAGE

L'activité anticoagulante des héparines de basse masse moléculaire est déterminée *in vitro* par 2 dosages qui déterminent sa capacité à accélérer l'inhibition du facteur Xa (dosage anti-Xa) et de la thrombine, facteur IIa (dosage anti-IIa) par l'antithrombine III.

Les Unités Internationales pour l'activité anti-Xa et anti-IIa correspondent aux activités d'une quantité donnée de l'étalon international de la substance à examiner.

L'*héparine de basse masse moléculaire pour titrage PBR*, étalonnée en Unités Internationales par comparaison avec l'étalon international en utilisant les 2 méthodes de titrage suivantes, sert de préparation de référence.

ACTIVITÉ ANTI-FACTEUR Xa

Solutions témoins et solutions à examiner

Préparez 4 séries indépendantes de 4 dilutions, de la préparation de référence et de la substance à examiner, dans la *solution tampon tris(hydroxyméthyl)aminométhane-chlorure de sodium pH 7,4 R* ; l'intervalle de concentration se situant entre 0,025 UI et 0,2 UI d'activité anti-facteur Xa par millilitre et les dilutions étant choisies de manière à obtenir une réponse linéaire lors de l'expression de l'absorbance en fonction du logarithme de la concentration.

Méthode

Etiquetez 16 tubes en double : T_1, T_2, T_3 et T_4 pour les dilutions de la substance à examiner et S_1, S_2, S_3 et S_4 pour les dilutions de la préparation de référence. A chaque tube, ajoutez 50 µL de *solution d'antithrombine III R1* et 50 µL de la dilution appropriée de la substance à examiner ou de la préparation de référence. Après chaque ajout, mélangez sans permettre la formation de bulles. En prenant les tubes dans l'ordre S_1, S_2, S_3, S_4, T_1, T_2, T_3, T_4, T_1, T_2, T_3, T_4, S_1, S_2, S_3 et S_4, laissez équilibrer à 37 °C (bain marie ou bloc chauffant) pendant 1 min et ajoutez à chaque tube 100 µL de *solution de facteur Xa bovin R*. Incubez pendant exactement 1 min avant d'ajouter 250 µL de *substrat chromogénique R1*. Arrêtez la réaction après exactement 4 min avec 375 µL d'*acide acétique R*. Transférez les mélanges dans des semi-microcuvettes et mesurez l'absorbance (*2.2.25*) à 405 nm en utilisant un appareil de lecture approprié. Déterminez l'activité amidolytique à blanc au début et à la fin du procédé de la même manière, en utilisant la *solution tampon tris(hydroxyméthyl)aminométhane-chlorure de sodium pH 7,4 R* au lieu des solutions témoin et des solutions à examiner ; les 2 valeurs à blanc ne diffèrent pas de façon significative. A l'aide de la régression de l'absorbance sur les logarithmes des concentrations des solutions de la substance à examiner et de la préparation de référence, calculez l'activité de la substance à examiner en Unités Internationales d'activité anti-facteur Xa par millilitre en utilisant les conditions habituelles d'analyse statistique pour les titrages en ligne parallèle.

ACTIVITÉ ANTI-FACTEUR IIa

Solutions témoins et solutions à examiner

Préparez 4 séries indépendantes de 4 dilutions, de la préparation de référence et de la substance à examiner dans la *solution tampon tris(hydroxyméthyl)aminométhane-chlorure de sodium pH 7,4 R* ; l'intervalle de concentration se situant entre 0,015 UI et 0,075 UI d'activité anti-facteur IIa par millilitre et les dilutions étant choisies de manière à obtenir une réponse linéaire lors de l'expression de l'absorbance en fonction du logarithme de la concentration.

Méthode

Etiquetez 16 tubes en double : T_1, T_2, T_3 et T_4 pour les dilutions de la substance à examiner et S_1, S_2, S_3 et S_4 pour les dilutions de la préparation de référence. A chaque tube, ajoutez 50 µL de *solution d'antithrombine III R2* et 50 µL de la dilution appropriée de la substance à examiner ou de la préparation de référence. Après chaque ajout, mélangez sans permettre la formation de bulles. En prenant les tubes dans l'ordre S_1, S_2, S_3, S_4, T_1, T_2, T_3, T_4, T_1, T_2, T_3, T_4, S_1, S_2, S_3 et S_4, laissez équilibrer à 37 °C (bain marie ou bloc chauffant) pendant 1 min et ajoutez à chaque tube 100 µL de *solution de thrombine humaine R*. Incubez pendant exactement 1 min avant d'ajouter 250 µL de *substrat chromogénique R2*. Arrêtez la réaction après exactement 4 min avec 375 µL d'*acide acétique R*. Transférez les mélanges dans des semi-microcuvettes placées à 37 °C et mesurez l'absorbance (*2.2.25*) à 405 nm en utilisant un appareil de lecture approprié. Déterminez l'activité amidolytique à blanc au début et à la fin du procédé de la même manière, en utilisant la *solution tampon tris(hydroxyméthyl)aminométhane-chlorure de sodium pH 7,4 R* au lieu des solutions témoins et des solutions à examiner ; les 2 valeurs à blanc ne diffèrent pas de façon significative. A l'aide de la régression de l'absorbance sur les logarithmes des concentrations des solutions de la substance à examiner et de la préparation de référence, calculez l'activité de la substance à examiner en Unités Internationales d'activité anti-facteur IIa par millilitre, en utilisant les conditions habituelles d'analyse statistique pour les titrages en ligne parallèle.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- le nombre d'Unités Internationales d'activité anti-facteur Xa par milligramme,
- le nombre d'Unités Internationales d'activité anti-facteur IIa par milligramme,
- la masse moléculaire moyenne en masse et le pourcentage des molécules situées dans un intervalle défini de masse moléculaire,
- dans les cas appropriés, que la substance est sous forme de sel sodique,
- dans les cas appropriés, que la substance est sous forme de sel calcique.

CONSERVATION

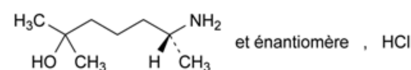
En récipient étanche à fermeture inviolable. Si le produit est stérile et exempt d'endotoxines bactériennes, le récipient doit être stérile et apyrogène.

Monographies F-H

01/2008:1980
corrigé 6.0

HEPTAMINOL (CHLORHYDRATE D')

Heptaminoli hydrochloridum



$C_8H_{20}ClNO$ M_r 181,7

[543-15-7]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (6*RS*)-6-amino-2-méthylheptan-2-ol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 4 mL d'*eau R* et 2 mL d'une solution de *nitrate d'ammonium et de cérium R* à 200 g/L dans l'*acide nitrique 4 M*. Il se développe une coloration brun orangé.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate d'heptaminol SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

   Détection : examinez à la lumière du jour.

   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

D. Le chlorhydrate d'heptaminol donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de chlorhydrate d'heptaminol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,3 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge. Ajoutez 0,6 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune.

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,50 g de chlorhydrate d'heptaminol dans du *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Prélevez 3,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,10 g de *chlorhydrate d'heptaminol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté A d'heptaminol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (e). A 2,5 mL de solution témoin (c), ajoutez 0,5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 5 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, dioxane R, 2-propanol R* (10:50:50 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL ; déposez les solutions à examiner (a) et (b) et les solutions témoins (a), (b), (d) et (e).

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez la plaque aux vapeurs d'iode pendant au moins 15 h.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) présente 2 taches principales nettement séparées et une seule tache principale est visible dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limites : dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,2 pour cent),
– *toute autre impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale et une tache correspondant à l'impureté A, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de chlorhydrate d'heptaminol.

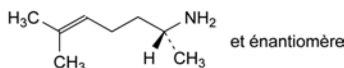
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'heptaminol.

DOSAGE

Dissolvez 0,140 g de chlorhydrate d'heptaminol dans 50 mL d'*alcool R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 18,17 mg de $C_8H_{20}ClNO$.

IMPURETÉS

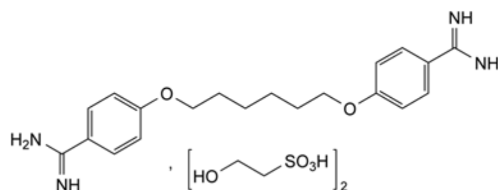


A. (2*RS*)-6-méthylhept-5-én-2-amine.

01/2008:1436
corrigé 6.0

HEXAMIDINE (DIISÉTIONATE D')

Hexamidini diisetionas



$C_{24}H_{38}N_4O_{10}S_2$ M_r 607
[659-40-5]

DÉFINITION

Bis(2-hydroxyéthanesulfonate) de 4,4′-(hexane-1,6-diylbisoxy)dibenzimidamide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

PRODUCTION

La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation d'isétionates d'alkyles. La formation de tels composés est particulièrement probable lorsque le milieu de réaction contient des alcools inférieurs. Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que les isétionates d'alkyles ne sont pas détectables dans le produit final.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou légèrement jaune, hygroscopique.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Comparaison : *diisétionate d'hexamidine SCR*.

B. Dissolvez environ 40 mg de diisétionate d'hexamidine dans 5 mL d'*eau R* et ajoutez, goutte à goutte en agitant, 1 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 100 g/L. Laissez reposer pendant 5 min. Il se forme lentement un abondant précipité blanc d'aspect moiré.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,50 g de diisétionate d'hexamidine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* en chauffant à environ 70 °C et complétez à 10 mL avec le même solvant. Laissez refroidir à température ambiante pendant 10-15 min. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 6 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 2,0 g de diisétionate d'hexamidine dans de l'*eau R* en chauffant à environ 50 °C et complétez à 20 mL avec de l'*eau R* en chauffant à environ 50 °C. Laissez refroidir à environ 35 °C, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,25 mL d'*acide chlorhydrique 0,05 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,05 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de diisétionate d'hexamidine dans la phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de diisétionate d'hexamidine et 5 mg de *diisétionate de pentamidine SCR* dans la phase mobile A et complétez à 100 mL avec la phase mobile A. Prélevez 2 mL de solution et complétez à 5 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (8 μm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R* et 80 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R,*
– *phase mobile B* : mélangez des volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	100 → 0	0 → 100
30 - 35	0	100
35 - 40	0 → 100	100 → 0

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 263 nm.

Injection : 20 μL.

Rétention relative par rapport à l'hexamidine (temps de rétention = environ 6 min) : impureté B = environ 1,7 ; impureté A = environ 2,0 ; impureté C = environ 3,7 ; impureté D = environ 4,7.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'hexamidine et à la pentamidine.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *impureté B* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de diisétionate d'hexamidine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de diisétionate d'hexamidine.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de diisétionate d'hexamidine dans 50 mL de *diméthylformamide R*. Titrez sous atmosphère d'*azote R* par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

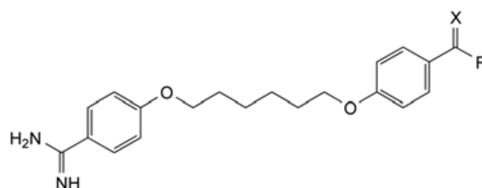
1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 30,35 mg de $C_{24}H_{38}N_4O_{10}S_2$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

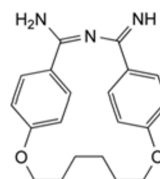
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



A. X = O, R = NH_2 : 4-[[6-(4-carbamimidoylphénoxy)-hexyl]oxy]benzamide,

B. X = NH, R = OC_2H_5 : 4-[[6-(4-carbamimidoylphénoxy)-hexyl]oxy]benzimidoate d'éthyle,

D. X = O, R = OC_2H_5 : 4-[[6-(4-carbamimidoylphénoxy)-hexyl]oxy]benzoate d'éthyle,

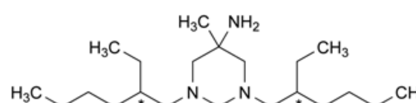


C. 4-imino-9,16-dioxa-3-azatricyclo[15.2.2.$2^{5,8}$]tricosa-1(19),2,5,7,17,20,22-heptaén-2-amine.

01/2008:1221

HEXÉTIDINE

Hexetidinum



$C_{21}H_{45}N_3$ M_r 339,6

[141-94-6]

DÉFINITION

L'hexétidine contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de 1,3-bis(2-éthylhexyl)]-5-méthylhexahydropyrimidin-5-amine.

CARACTÈRES

Liquide huileux, incolore ou légèrement jaune, très peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone, dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène. L'hexétidine se dissout dans les acides minéraux dilués.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez l'hexétidine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*hexétidine SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. A 0,2 mL d'hexétidine, ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique R* et 2 mg de *sel sodique d'acide chromotropique R*. Chauffez dans un bain-marie à 60 °C. Il se développe une coloration violette.

D. Dissolvez 0,2 mL d'hexétidine dans 1 mL de *chlorure de méthylène R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution de sulfate de cuivre R*, 0,05 mL d'*acide sulfurique alcoolique 0,25 M R* et 5 mL d'*eau R*. Agitez, puis laissez reposer. La couche inférieure se colore en bleu intense.

ESSAI

Aspect de la substance. L'hexétidine est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 ou JV_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Densité (*2.2.5*) : 0,864 à 0,870.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,461 à 1,467.

Angle de rotation optique (*2.2.7*). Dissolvez 1,0 g d'hexétidine dans de l'*éthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. L'angle de rotation optique est de – 0,10° à + 0,10°.

Absorbance (*2.2.25*). Dissolvez 0,50 g d'hexétidine dans de l'*heptane R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Examinez la solution de 270 nm à 350 nm. A aucune longueur d'onde, l'absorbance de la solution n'est supérieure à 0,1.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice H R. Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 2,0 g d'hexétidine dans de l'*heptane R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*heptane R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*hexétidine SCR* dans de l'*heptane R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100 mL avec de l'*heptane R*.

Solution témoin (c). Prélevez 5 mL de solution témoin (b) et complétez à 10 mL avec de l'*heptane R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 10 mg de *déhydrohexétidine SCR* dans de la solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec la même solution.

Déposez séparément sur la plaque 1 µL de chaque solution. Déposez au fond d'une cuve à chromatographie un vase à précipiter contenant de l'*ammoniaque concentrée R1*. Introduisez la plaque desséchée dans la cuve et fermez celle-ci. Laissez en contact avec les vapeurs d'ammoniac pendant 15 min. Retirez la plaque et exposez-la à un courant d'air pour éliminer les vapeurs d'ammoniac. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes de *méthanol R* et de 80 volumes de *toluène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Exposez la plaque aux vapeurs d'iode pendant 30 min. S'il apparaît d'autre taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent) et 2 d'entre elles au plus peuvent être plus intenses que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) présente 2 taches nettement séparées.

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez 2,0 g d'hexétidine dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*acétone R,* puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite B des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*acétone R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'hexétidine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

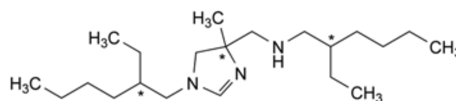
Dissolvez 0,150 g d'hexétidine dans 80 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 16,98 mg de $C_{21}H_{45}N_3$.

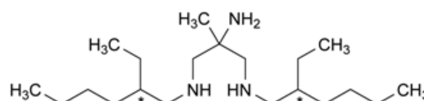
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

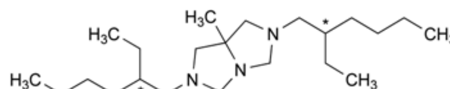
IMPURETÉS



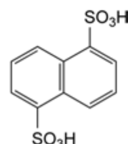
A. 2-éthyl-*N*-[[1-(2-éthylhexyl)-4-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-yl]méthyl]hexan-1-amine (déshydrohexétidine),



B. N^1,N^3-bis(2-éthylhexyl)-2-méthylpropane-1,2,3-triamine (triamine),



C. 2,6-bis(2-éthylhexyl)-7a-méthylhexahydro-1*H*-imidazo[1,5-*c*]imidazole (hexédine),

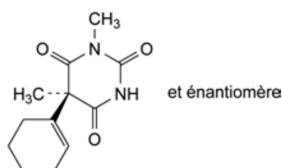


D. acide naphtalène-1,5-disulfonique.

01/2008:0183
corrigé 6.0

HEXOBARBITAL

Hexobarbitalum



$C_{12}H_{16}N_2O_3$ M_r 236,3
[56-29-1]

DÉFINITION

L'hexobarbital contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de (5*RS*)-5-(cyclohex-1-ényl)-1,5-diméthylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, très peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool. L'hexobarbital donne des composés solubles dans l'eau avec les hydroxydes, les carbonates alcalins et l'ammoniaque.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Déterminez le point de fusion (*2.2.14*) de l'hexobarbital. Mélangez en proportions égales de la substance à examiner et de l'*hexobarbital SCR*, puis déterminez le point de fusion du mélange. La différence entre les 2 points de fusion observés vers 146 °C n'est pas supérieure à 2 °C.

B. Examinez l'hexobarbital par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*hexobarbital SCR*.

C. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g d'hexobarbital dans du *chloroforme R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,1 g d'*hexobarbital SCR* dans du *chloroforme R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Mélangez 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, 15 volumes d'*alcool R* et 80 volumes de *chloroforme R*. Utilisez la couche inférieure comme phase mobile. Développez sur un parcours de 18 cm. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. A 10 mg environ d'hexobarbital, ajoutez 1,0 mL d'une solution de *vanilline R* à 10 g/L dans l'*alcool R*, puis 2 mL d'un mélange refroidi de 1 volume d'*eau R* et de 2 volumes d'*acide sulfurique R*. Agitez et laissez reposer pendant 5 min. Il se développe une coloration jaune-vert. Chauffez au bain-marie pendant 10 min. La coloration vire au rouge foncé.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g d'hexobarbital dans un mélange de 4 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 6 mL d'*eau R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. Chauffez à ébullition pendant 2 min 1,0 g d'hexobarbital avec 50 mL d'*eau R*, puis laissez refroidir et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,15 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est colorée en jaune orangé. Le virage de l'indicateur au jaune franc ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g d'hexobarbital dans du *chloroforme R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec du *chloroforme R*.

Déposez séparément sur la plaque 20 µL de chaque solution. Mélangez 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, 15 volumes d'*alcool R* et 80 volumes de *chloroforme R*. Utilisez la couche inférieure comme phase mobile. Développez sur un parcours de 15 cm. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g d'hexobarbital, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'hexobarbital, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

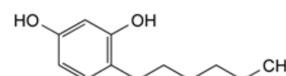
Dissolvez 0,200 g d'hexobarbital dans 5 mL de *pyridine R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution de thymolphtaléine R* et 10 mL de *solution de nitrate d'argent dans la pyridine R*. Titrez par la *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à coloration bleu franc. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 23,63 mg de $C_{12}H_{16}N_2O_3$.

01/2008:1437

HEXYLRÉSORCINOL

Hexylresorcinolum



$C_{12}H_{18}O_2$ M_r 194,3
[136-77-6]

DÉFINITION

4-Hexylbenzène-1,3-diol.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou aiguilles incolores, jaunâtres ou rougeâtres, virant au rose-brun en cas d'exposition à la lumière et à l'air.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

L'hexylrésorcinol présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 66 °C à 68 °C, la fusion peut se situer à une température voisine de 60 °C, être suivie d'une solidification puis d'une seconde fusion entre 66 °C et 68 °C.

Monographies F-H

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *hexylrésorcinol SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Prélevez 0,1 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 10 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*hexylrésorcinol SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*hexylrésorcinol SCR* et 10 mg de *résorcinol R* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R*, puis complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *méthyléthylcétone R*, *pentane R* (50:50 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air pendant 5 min.

Détection : pulvérisez 3 mL de *solution d'aldéhyde anisique R*, puis chauffez à 100-105 °C pendant 5 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez 0,1 g d'hexylrésorcinol dans 1 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez une goutte de *solution de chlorure ferrique R1*. Il se développe une coloration verte. Ajoutez de l'*ammoniaque diluée R1*. La solution vire au brun.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g d'hexylrésorcinol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*).

Acidité. Dissolvez 0,5 g d'hexylrésorcinol dans un mélange de 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et de 25 mL d'*éther R* préalablement neutralisés en présence de *solution de phénolphtaléine R1*, puis titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*, en agitant énergiquement après chaque ajout. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g d'hexylrésorcinol dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg de *phénol R* (impureté A) dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 20,0 mg de *résorcinol R* (impureté B) dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). A 8,0 mL de solution témoin (a) ajoutez 2,0 mL de solution témoin (b), 2,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 25 volumes d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 3,0 g/L ajustée à pH 5,9 avec de l'*ammoniaque diluée R1* et 75 volumes de *méthanol R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 281 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'hexylrésorcinol.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté A (2e pic) et à l'hexylrésorcinol (3e pic).

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,2 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g d'hexylrésorcinol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hexylrésorcinol.

DOSAGE

Dans une fiole à bouchon rodé, dissolvez 0,100 g d'hexylrésorcinol dans 10 mL de *méthanol R*, ajoutez 30,0 mL de *bromate de potassium 0,0167 M* et 2 g de *bromure de potassium R*. Agitez pour dissoudre la substance et ajoutez 15 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Obturez la fiole, agitez, puis maintenez à l'obscurité pendant 15 min en agitant constamment. Ajoutez 5 mL de *chlorure de méthylène R* et une solution de 1 g d'*iodure de potassium R* dans 10 mL d'*eau R* et maintenez à l'obscurité pendant 15 min en agitant constamment. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M*, en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* et mélangez soigneusement. Effectuez un titrage à blanc dans les mêmes conditions.

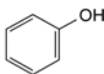
1 mL de *bromate de potassium 0,0167 M* correspond à 4,857 mg de $C_{12}H_{18}O_2$.

CONSERVATION

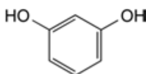
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B*.



A. phénol,



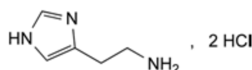
B. benzène-1,3-diol (résorcinol).

Monographies F-H

01/2008:0143
corrigé 6.0

HISTAMINE (DICHLORHYDRATE D')

Histamini dihydrochloridum



$C_5H_{11}Cl_2N_3$ M_r 184,1
[56-92-8]

DÉFINITION

Le dichlorhydrate d'histamine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de dichlorhydrate de 2-(1*H*-imidazol-4-yl)éthanamine, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, hygroscopiques, très solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez le dichlorhydrate d'histamine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *dichlorhydrate d'histamine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles préparées à partir de 1 mg de substance.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai d'histidine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 0,1 g de dichlorhydrate d'histamine dans 7 mL d'*eau R*, puis ajoutez 3 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 200 g/L. Dissolvez 50 mg d'*acide sulfanilique R* dans un mélange de 0,1 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 10 mL d'*eau R*, puis ajoutez 0,1 mL de *solution de nitrite de sodium R*. Ajoutez la seconde solution à la première, puis mélangez. Il apparaît une coloration rouge.

D. Le dichlorhydrate d'histamine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g de dichlorhydrate d'histamine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, préparée à partir d'*eau distillée R*, et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 2,85 à 3,60.

Histidine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,5 g de dichlorhydrate d'histamine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 2 mL de la solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,1 g de *dichlorhydrate d'histamine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 50 mg de *monochlorhydrate d'histidine R* dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Mélangez 1 mL de solution à examiner (a) et 1 mL de solution témoin (b).

Déposez sur la plaque 1 µL de la solution à examiner (a), 1 µL de la solution à examiner (b), 1 µL de la solution témoin (a), 1 µL de la solution témoin (b) et 2 µL de la solution témoin (c). Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, de 20 volumes d'*eau R* et de 75 volumes d'*acétonitrile R*. Séchez la plaque dans un courant d'air. Répétez le développement dans la même direction. Séchez la plaque dans un courant d'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R1*. Chauffez la plaque à 110 °C pendant 10 min. S'il apparaît une tache correspondant à l'histidine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Sulfates (*2.4.13*). Prélevez 3 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (0,1 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 0,20 g de dichlorhydrate d'histamine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 0,5 g de dichlorhydrate d'histamine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,080 g de dichlorhydrate d'histamine dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre le premier et le troisième point d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 9,203 mg de $C_5H_{11}Cl_2N_3$.

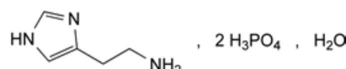
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:0144

HISTAMINE (PHOSPHATE D')

Histamini phosphas



$C_5H_{15}N_3O_8P_2,H_2O$ M_r 325,2

DÉFINITION

Le phosphate d'histamine contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de bis(dihydrogénophosphate) de 2-(1*H*-imidazol-4-yl)éthanamine, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Longs cristaux prismatiques, incolores, facilement solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez le phosphate d'histamine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *phosphate d'histamine SCR*. Examinez sous forme de pastilles préparées à partir de 1 mg de substance.

Monographies F-H

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'histidine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).
C. Dissolvez 0,1 g de phosphate d'histamine dans 7 mL d'*eau R,* puis ajoutez 3 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 200 g/L. Dissolvez 50 mg d'*acide sulfanilique R* dans un mélange de 0,1 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 10 mL d'*eau R,* puis ajoutez 0,1 mL de *solution de nitrite de sodium R*. Ajoutez la seconde solution à la première, puis mélangez. Il se développe une coloration rouge.
D. Le phosphate d'histamine donne la réaction (a) des phosphates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g de phosphate d'histamine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, préparée à partir d'*eau distillée R,* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 3,75 à 3,95.

Histidine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,5 g de phosphate d'histamine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 2 mL de la solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,1 g de *phosphate d'histamine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 50 mg de *monochlorhydrate d'histidine R* dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Mélangez 1 mL de solution à examiner (a) et 1 mL de solution témoin (b).

Déposez séparément sur la plaque 1 µL de la solution à examiner (a), 1 µL de la solution à examiner (b), 1 µL de la solution témoin (a), 1 µL de la solution témoin (b) et 2 µL de la solution témoin (c). Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R,* de 20 volumes d'*eau R* et de 75 volumes d'*acétonitrile R*. Séchez la plaque dans un courant d'air. Répétez le développement dans la même direction. Séchez la plaque dans un courant d'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R1*. Chauffez la plaque à 110 °C pendant 10 min. S'il apparaît une tache correspondant à l'histidine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Sulfates (*2.4.13*). Prélevez 3 mL de la solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (0,1 pour cent).

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 0,30 g de phosphate d'histamine, la teneur en eau est de 5,0 pour cent à 6,2 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,140 g de phosphate d'histamine dans 5 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 20 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 15,36 mg de $C_5H_{15}N_3O_8P_2$.

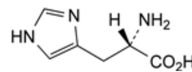
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0911
corrigé 6.0

HISTIDINE

Histidinum



$C_6H_9N_3O_2$ M_r 155,2
[71-00-1]

DÉFINITION

Acide (*S*)-2-amino-3-(imidazol-4-yl)propanoïque.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).
B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Préparation : pastilles.
   Comparaison : *histidine SCR*.
   Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*eau R,* évaporez à siccité à 60 °C et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.
C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).
D. Dissolvez 0,1 g d'histidine dans 7 mL d'*eau R* et ajoutez 3 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 200 g/L. Dissolvez 50 mg d'*acide sulfanilique R* dans un mélange de 0,1 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 10 mL d'*eau R,* puis ajoutez 0,1 mL de *solution de nitrite de sodium R*. Ajoutez la seconde solution à la première, puis mélangez. Il se développe une coloration rouge-orange.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g d'histidine dans de l'*eau distillée R* en chauffant au bain-marie et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 11,4 à + 12,4 (substance desséchée).

Dissolvez 2,75 g d'histidine dans 12,0 mL d'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Substances décelables par la ninhydrine. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g d'histidine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*histidine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg d'*histidine SCR* et 10 mg de *proline SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, butanol R* (20:20:60 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 100-105 °C pendant 15 min.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Limites :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 300 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Ammonium (*2.4.1, Procédé B*) : au maximum 200 ppm, déterminé sur 50 mg d'histidine.

Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm.

Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,0 g d'histidine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les phases organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La phase aqueuse satisfait à l'essai limite du fer.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez, en chauffant légèrement si nécessaire, 2,0 g d'histidine dans un mélange de 3 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 15 mL d'*eau R*, puis complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'histidine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'histidine.

DOSAGE

Dissolvez 0,130 g d'histidine dans 50 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 15,52 mg de $C_6H_9N_3O_2$.

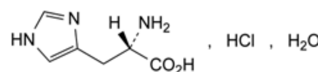
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0910
corrigé 6.0

HISTIDINE (CHLORHYDRATE D') MONOHYDRATÉ

Histidini hydrochloridum monohydricum



$C_6H_{10}ClN_3O_2,H_2O$ M_r 209,6
[5934-29-2]

DÉFINITION

Le chlorhydrate d'histidine monohydraté contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorhydrate d'acide (*S*)-2-amino-3-(imidazol-4-yl)propanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, C, F.

Seconde identification : A, B, D, E, F.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. pH (voir Essai).

C. Examinez le chlorhydrate d'histidine monohydraté par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate d'histidine monohydraté SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

D. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

E. Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate d'histidine monohydraté dans 7 mL d'*eau R*, puis ajoutez 3 mL d'une *solution d'hydroxyde de sodium R* à 200 g/L. Dissolvez 50 mg d'*acide sulfanilique R* dans un mélange de 0,1 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 10 mL d'*eau R*, puis ajoutez 0,1 mL de *solution de nitrite de sodium R*. Ajoutez la seconde solution à la première, puis mélangez. Il se développe une coloration rouge-orangé.

F. 20 mg environ de chlorhydrate d'histidine monohydraté donnent la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de chlorhydrate d'histidine monohydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 3,0 à 5,0.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 2,75 g de chlorhydrate d'histidine monohydraté dans 12,0 mL d'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 9,2 à + 10,6.

Monographies F-H

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate d'histidine monohydraté dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate d'histidine monohydraté SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate d'histidine monohydraté SCR* et 10 mg de *proline SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Faites sécher la plaque dans un courant d'air. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 20 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches principales nettement séparées.

Sulfates (*2.4.13*). Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Ammonium (*2.4.1*). 50 mg de chlorhydrate d'histidine monohydraté satisfont à l'essai limite B de l'ammonium (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,0 g de chlorhydrate d'histidine monohydraté dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate d'histidine monohydraté dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 145-150 °C sur 1,000 g de chlorhydrate d'histidine monohydraté, la perte à la dessiccation est de 7,0 pour cent à 10,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'histidine monohydraté, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,160 g de chlorhydrate d'histidine monohydraté dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 19,16 mg de $C_6H_{10}ClN_3O_2$.

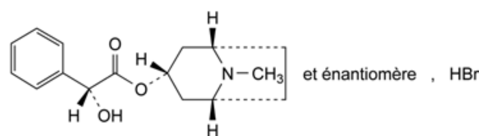
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0500
corrigé 6.0

HOMATROPINE (BROMHYDRATE D')

Homatropini hydrobromidum



$C_{16}H_{22}BrNO_3$ — M_r 356,3

[51-56-9]

DÉFINITION

Bromhydrate du (2*RS*)-2-hydroxy-2-phénylacétate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool.

F : environ 215 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *bromhydrate d'homatropine SCR*.

B. Dissolvez 50 mg de bromhydrate d'homatropine dans 1 mL d'*eau R* et ajoutez 2 mL d'*acide acétique dilué R*. Chauffez puis ajoutez 4 mL de *solution d'acide picrique R*. Laissez refroidir en agitant de temps en temps. Recueillez les cristaux, lavez-les avec 2 fois 3 mL d'*eau R* glacée et séchez-les à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) des cristaux est de 182 °C à 186 °C.

C. Le bromhydrate d'homatropine donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,25 g de bromhydrate d'homatropine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 6,5 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de bromhydrate d'homatropine dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg de *bromhydrate de scopolamine SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. A 10,0 mL de solution, ajoutez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 33 volumes de *méthanol R2* et 67 volumes d'une solution préparée comme suit : dissolvez 6,8 g de *phosphate monopotassique R* et 7,0 g d'*heptanesulfonate de sodium monohydraté R* dans 1000 mL d'*eau R* et ajustez à pH 2,7 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 330 g/L.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'homatropine.

Rétention relative par rapport à l'homatropine (temps de rétention = environ 6,8 min) : impureté C = environ 0,2 ; impureté A = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,1 ; impureté D = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'homatropine et à l'impureté B,
– *facteur de symétrie* : au maximum 2,5 pour le pic dû à l'homatropine.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'ion bromure qui apparaît près du pic dû au solvant,
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de bromhydrate d'homatropine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bromhydrate d'homatropine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de bromhydrate d'homatropine dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

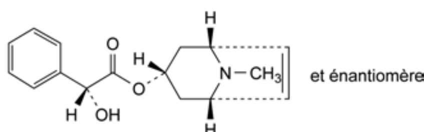
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 35,63 mg de $C_{16}H_{22}BrNO_3$.

CONSERVATION

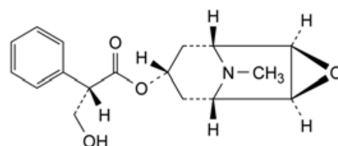
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

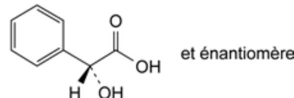
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



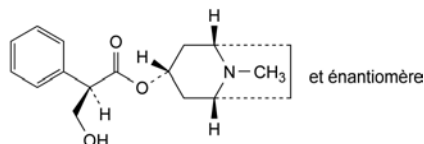
A. (2*RS*)-2-hydroxy-2-phénylacétate de (1*R*,3*s*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-én-3-yle (déshydrohomatropine),



B. (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-méthyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]non-7-yle (scopolamine),



C. acide (2*RS*)-2-hydroxy-2-phénylacétique (acide mandélique),

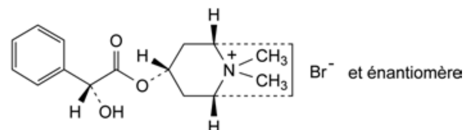


D. (2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (atropine).

01/2008:0720
corrigé 6.0

HOMATROPINE (MÉTHYLBROMURE D')

Homatropini methylbromidum



$C_{17}H_{24}BrNO_3$ M_r 370,3
[80-49-9]

DÉFINITION

Bromure de (1*R*,3*r*,5*S*)-3-[[(2*RS*)-2-hydroxy-2-phénylacétyl]oxy]-8,8-diméthyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool.

F : environ 190 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *méthylbromure d'homatropine SCR.*

B. Dissolvez 50 mg de méthylbromure d'homatropine dans 1 mL d'*eau R* et ajoutez 2 mL d'*acide acétique dilué R*. Chauffez puis ajoutez 4 mL de *solution d'acide picrique R*. Laissez refroidir en agitant de temps en temps. Recueillez les cristaux, lavez-les avec 2 fois 3 mL d'*eau R* glacée et séchez-les à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) des cristaux est de 132 °C à 138 °C.

C. Le méthylbromure d'homatropine donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,25 g de méthylbromure d'homatropine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Monographies F-H

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,5 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R*, phase mobile A (9:41 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de méthylbromure d'homatropine dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg de *bromhydrate d'homatropine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. A 10,0 mL de cette solution, ajoutez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 25 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 3,4 g de *phosphate monopotassique R* et 5,0 g d'*heptanesulfonate de sodium monohydraté R* dans 1000 mL d'*eau R*, et ajustez à pH 3,0 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 330 g/L,
– *phase mobile B* : mélangez 400 mL de phase mobile A et 600 mL d'*acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	70	30
2 - 15	70 → 30	30 → 70
15 - 20	30 → 70	70 → 30

Débit : 1,4 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport au méthylbromure d'homatropine (temps de rétention = environ 4,8 min) : impureté C = environ 0,7 ; impureté A = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,2 ; impureté D = environ 1,3 ; impureté E = environ 1,4 ; impureté F = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus au méthylbromure d'homatropine et à l'impureté B,
– *facteur de symétrie* : au maximum 2,5 pour le pic dû au méthylbromure d'homatropine.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'ion bromure qui apparaît près du pic dû au solvant,
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé par chauffage à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de méthylbromure d'homatropine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de méthylbromure d'homatropine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de méthylbromure d'homatropine dans 10 mL d'*eau R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M* et déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*), en utilisant une électrode indicatrice d'argent et une électrode argent-chlorure d'argent comme électrode de référence.

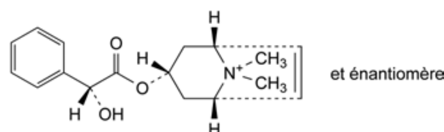
1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 37,03 mg de $C_{17}H_{24}BrNO_3$.

CONSERVATION

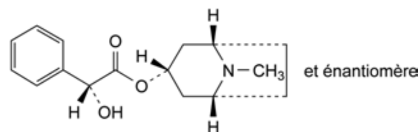
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

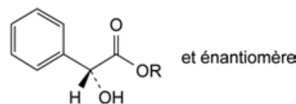
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.



A. (1*R*,3*s*,5*S*)-3-[[(2*RS*)-2-hydroxy-2-phénylacétyl]oxy]-8,8-diméthyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-6-ène (méthyldéshydrohomatropine),

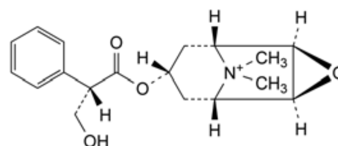


B. (2*RS*)-2-hydroxy-2-phénylacétate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (homatropine),

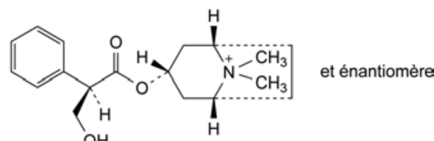


C. R = H : acide (2*RS*)-2-hydroxy-2-phénylacétique (acide mandélique),

F. R = CH_3 : (2*RS*)-2-hydroxy-2-phénylacétate de méthyle (mandelate de méthyle),



D. (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-7-[[(2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoyl]oxy]-9,9-diméthyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[$3.3.1.0^{2,4}$]nonane (méthylscopolamine),



E. (1*R*,3*r*,5*S*)-3-[[(2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoyl]oxy]-8,8-diméthyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane (méthylatropine).

Monographies F-H

01/2008:0912

HYALURONIDASE

Hyaluronidasum

[9001-54-1]

DÉFINITION

Enzyme extraite de testicules de mammifères, par exemple de bovins ; elle hydrolyse les mucopolysaccharides du type acide hyaluronique. L'hyaluronidase peut contenir un stabilisant approprié.

Activité : au minimum 300 UI d'activité hyaluronidase par milligramme (substance desséchée).

PRODUCTION

Les animaux à partir desquels l'hyaluronidase est obtenue répondent aux exigences de santé pour les animaux destinés à la consommation humaine.

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Dissolvez une quantité d'hyaluronidase équivalant à 100 UI d'activité hyaluronidase dans 1 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L ; la solution dépolymérise en une minute un volume égal d'une solution d'*hyaluronate de sodium PBR* à 10 g/L à 20 °C, comme le démontre une diminution nette de la viscosité. Cette activité est détruite en chauffant l'hyaluronidase à 100 °C pendant 30 min.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*).

Dissolvez 0,10 g d'hyaluronidase dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 7,5.

Dissolvez 30 mg d'hyaluronidase dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 670 Pa pendant 2 h sur 0,500 g d'hyaluronidase.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,2 UI par UI de hyaluronidase.

TITRAGE

L'activité de l'hyaluronidase est évaluée par comparaison de la vitesse de l'hydrolyse de l'*hyaluronate de sodium PBR* avec celle obtenue avec l'étalon international ou une préparation de référence étalonnée en Unités Internationales en utilisant un dosage en rapport de pente.

Solution de substrat. Dans une fiole conique de 25 mL, introduisez 0,10 g d'*hyaluronate de sodium PBR*, ajoutez lentement 20,0 mL d'*eau R* à 4 °C. Le débit en ajoutant l'*eau R* doit être assez faible pour permettre le gonflement des particules du substrat (environ 5 min). Maintenez l'agitation du mélange à 4 °C pendant au moins 12 h. Conservée à 4 °C la solution est stable pendant 4 jours.

Préparez la solution à examiner et la solution témoin en effectuant toutes les opérations de dissolution et de dilution à une température de 0 °C à 4 °C.

Solution à examiner. Dissolvez une quantité appropriée d'hyaluronidase dans de la *solution de dilution d'hyaluronidase R* de telle sorte que l'on obtienne une solution contenant 0,6 ± 0,3 UI d'activité hyaluronidase par millilitre.

Solution témoin. Dissolvez une quantité appropriée d'*hyaluronidase PBR* dans de la *solution de dilution d'hyaluronidase R* de telle sorte que l'on obtienne une solution contenant 0,6 UI d'activité hyaluronidase par millilitre.

Dans un tube à réaction, mélangez 1,50 mL de *solution tampon phosphate pH 6,4 R* et 1,0 mL de solution de substrat et équilibrez à 37 ± 0,1 °C. Au temps t_1 = 0 (premier chronomètre), ajoutez 0,50 mL de solution à examiner contenant une quantité E_t(mg) de l'enzyme à examiner. Mélangez et mesurez la viscosité de la solution à l'aide d'un viscosimètre approprié, maintenu à 37 ± 0,1 °C. Le viscosimètre suivant s'est avéré approprié : microviscosimètre Ubbelhode selon DIN 51562 partie 2 type capill. N° M II : constante viscométrique environ 0,1 mm²/s². Enregistrez le temps d'écoulement (t_2) en utilisant un second chronomètre (divisé en 0,1 seconde), à plusieurs reprises en l'espace d'environ 20 min (lecture sur le premier chronomètre).

Répétez la même procédure mais en utilisant 0,50 mL de la solution témoin contenant une quantité E_r (mg) d'*hyaluronidase PBR*.

Calculez le rapport de viscosité à l'aide de l'expression :

$$\eta_r = \frac{k \times t_2}{0,6915}$$

k	=	constante viscosimétrique en mm²/s² (indiquée sur le viscosimètre),
t_2	=	temps d'écoulement (en secondes) de la solution,
0,6915	=	viscosité cinématique en mm²/s de la solution tampon à 37 °C.

Puisque la réaction enzymatique se poursuit pendant les mesures du temps d'écoulement, le temps réel de réaction est égal à $t_1 + t_2/2$, la moitié du temps d'écoulement ($t_2/2$) pendant lequel une certaine mesure est valable étant ajoutée au temps t_1, moment où la mesure commence. Les données sont portées sur le graphique pour (ln η_r)$^{-1}$ en fonction du temps de réaction ($t_1 + t_2/2$) en secondes. Une relation linéaire est obtenue.

Calculez la pente pour la substance à examiner (b_t) et pour la préparation de référence (b_r).

Calculez l'activité spécifique en Unités Internationales par milligramme à l'aide de l'expression :

$$\frac{b_t}{b_r} \times \frac{E_r}{E_t} \times A$$

A	=	activité spécifique de l'*hyaluronidase PBR* en Unités Internationales par milligramme.

Effectuez la totalité du titrage au moins 3 fois et calculez l'activité moyenne de l'hyaluronidase à examiner.

CONSERVATION

En récipient étanche, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

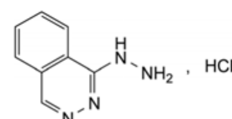
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique l'activité en Unités Internationales par milligramme.

01/2008:0829

HYDRALAZINE (CHLORHYDRATE D')

Hydralazini hydrochloridum



$C_8H_9ClN_4$ M_r 196,6

[304-20-1]

Monographies F-H

DÉFINITION

Chlorhydrate de 1-hydrazinophtalazine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

F : environ 275 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

   Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate d'hydralazine dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

   Région spectrale : 220-350 nm.

   Maximums d'absorption : à 240 nm, 260 nm, 303 nm et 315 nm.

   Rapport d'absorbance : A_{240}/A_{303} = 2,0 à 2,2.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Préparation : pastilles.

   Comparaison : *chlorhydrate d'hydralazine SCR*.

C. Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate d'hydralazine dans un mélange de 8 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 100 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL de *solution de nitrite de sodium R*, laissez reposer pendant 10 min et filtrez. Lavez le précipité avec de l'*eau R* et séchez-le à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 209 °C à 212 °C.

D. Dissolvez environ 10 mg de chlorhydrate d'hydralazine dans 2 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL d'une solution de *nitrobenzaldéhyde R* à 20 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R*. Il se forme un précipité orange.

E. Le chlorhydrate d'hydralazine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate d'hydralazine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 4,2 pour la solution S.

Hydrazine. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,12 g de chlorhydrate d'hydralazine dans 4 mL d'*eau R* et ajoutez 4 mL d'une solution de *salicylaldéhyde R* à 150 g/L dans du *méthanol R*, puis 0,2 mL d'*acide chlorhydrique R*. Mélangez et maintenez à une température ne dépassant pas 25 °C pendant 2-4 h, jusqu'à sédimentation du précipité formé. Ajoutez 4 mL de *toluène R*, agitez énergiquement et centrifugez. Transférez la phase supérieure limpide dans une ampoule à décantation de 100 mL et agitez avec 2 fois 20 mL d'une solution de *métabisulfite de sodium R* à 200 g/L, puis avec 2 fois 50 mL d'*eau R*, chaque fois pendant 3 min. Utilisez la phase toluénique supérieure comme solution à examiner.

Solution témoin (a). Dissolvez 12 mg de *sulfate d'hydrazine R* dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*.

Solution témoin (b). Préparez la solution simultanément et de la même manière que la solution à examiner, en utilisant 1,0 mL de solution témoin (a) et 3 mL d'*eau R* au lieu de la solution de substance à examiner.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *éthanol à 96 pour cent R*, *toluène R* (10:90 *V/V*).

Dépôt : 20 µL de solution à examiner et de solution témoin (b).

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Limite :

– *hydrazine* : s'il apparaît une tache jaune fluorescente due à l'hydrazine, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (10 ppm).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Les solutions doivent être injectées au cours d'une même journée de travail.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate d'hydralazine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 25,0 mg de *phtalazine R* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 4,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 4,0 mL de solution à examiner, ajoutez 10,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé pour chromatographie R1* (10 µm).

Phase mobile : mélangez 22 volumes d'*acétonitrile R* et 78 volumes d'une solution contenant 1,44 g/L de *laurilsulfate de sodium R* et 0,75 g/L de *bromure de tétrabutylammonium R* ; ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide sulfurique 0,05 M*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'hydralazine.

Temps de rétention : hydralazine = environ 10 min à 12 min ; si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile.

Conformité du système :

– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) présente 2 pics principaux,
– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'hydralazine et à la phtalazine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limite :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate d'hydralazine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve sous vide sur 1,000 g de chlorhydrate d'hydralazine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'hydralazine.

DOSAGE

Dissolvez 80,0 mg de chlorhydrate d'hydralazine dans 25 mL d'*eau R*. Ajoutez 35 mL d'*acide chlorhydrique R* et titrez par l'*iodate de potassium 0,05 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant une électrode de référence au calomel et une électrode indicatrice de platine.

1 mL d'*iodate de potassium 0,05 M* correspond à 9,832 mg de $C_8H_9ClN_4$.

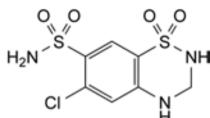
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

04/2009:0394

HYDROCHLOROTHIAZIDE

Hydrochlorothiazidum



$C_7H_8ClN_3O_4S_2$ M_r 297,7
[58-93-5]

DÉFINITION

6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. L'hydrochlorothiazide se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

L'hydrochlorothiazide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg d'hydrochlorothiazide dans 10 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Région spectrale : 250-350 nm.

Maximum d'absorption : à 273 et 323 nm.

Rapport des absorbances : A_{273}/A_{323} = 5,4 à 5,7.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *hydrochlorothiazide SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*éthanol R1*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg d'hydrochlorothiazide dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg d'*hydrochlorothiazide SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *chlorothiazide R* dans la solution témoin (a) et complétez à 5 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acétate d'éthyle R.*

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : dans un courant d'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Chauffez doucement environ 1 mg d'hydrochlorothiazide avec 2 mL d'une solution récemment préparée de *sel sodique d'acide chromotropique R* à 0,5 g/L dans un mélange refroidi de 35 volumes d'*eau R* et de 65 volumes d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration violette.

ESSAI

Acidité ou alcalinité. Agitez 0,5 g d'hydrochlorothiazide pulvérisé avec 25 mL d'*eau R* pendant 2 min, puis filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* et 0,15 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est jaune. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants. Prélevez 50,0 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et de *méthanol R*, puis complétez à 200,0 mL avec de la *solution tampon phosphate pH 3,2 R1*.

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg d'hydrochlorothiazide dans 5 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et de *méthanol R*, en utilisant un bain d'ultrasons si nécessaire, puis complétez à 20,0 mL avec de la *solution tampon phosphate pH 3,2 R1*.

Solution témoin (a). Dissolvez 15 mg d'*hydrochlorothiazide SCR* et 15 mg de *chlorothiazide SCR* (impureté A) dans 25 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et de *méthanol R*, en utilisant un bain à ultrasons si nécessaire, puis complétez à 100 mL avec de la *solution tampon phosphate pH 3,2 R1*. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : à 940 mL de *solution tampon phosphate pH 3,2 R1*, ajoutez 60,0 mL de *méthanol R* et 10,0 mL de *tétrahydrofurane R*, puis mélangez,
– *phase mobile B* : à un mélange de 500 mL de *méthanol R* et de 500 mL de *solution tampon phosphate pH 3,2 R1*, ajoutez 50,0 mL de *tétrahydrofurane R*, puis mélangez,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 17	100 → 55	0 → 45
17 - 30	55	45
30 - 35	55 → 100	45 → 0
35 - 50	100	0

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 224 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile A pendant au moins 20 min.

Injection : 10 µL ; injectez du mélange de solvants comme blanc.

Temps de rétention : impureté A = environ 7 min ; hydrochlorothiazide = environ 8 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté A et à l'hydrochlorothiazide ; si nécessaire, ajustez légèrement la composition de la phase mobile ou la durée du gradient linéaire.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum100 ppm.

Dissolvez 1,0 g d'hydrochlorothiazide dans 25 mL d'*acétone R* et complétez à 30 mL avec de l'*eau R*. Préparez le témoin avec un mélange de 5 mL d'*acétone R* contenant 15 pour cent *V/V* d'*eau R* et de 10 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'hydrochlorothiazide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydrochlorothiazide.

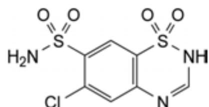
DOSAGE

Dissolvez 0,120 g d'hydrochlorothiazide dans 50 mL de *diméthylsulfoxyde R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M* jusqu'au 2e point d'inflexion. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

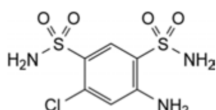
1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M* correspond à 14,88 mg de $C_7H_8ClN_3O_4S_2$.

IMPURETÉS

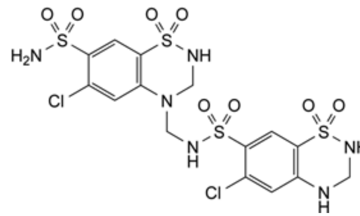
Impuretés spécifiées : *A, B, C*.



A. 1,1-dioxyde de 6-chloro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide (chlorothiazide),



B. 4-amino-6-chlorobenzène-1,3-disulfonamide (salamide),

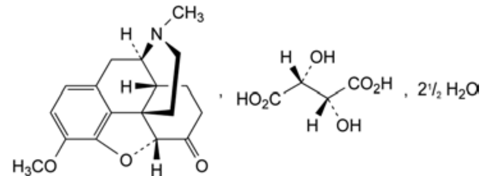


C. 6-chloro-*N*-[(6-chloro-7-sulfamoyl-2,3-dihydro-4*H*-1,2,4-benzothiadiazin-4-yl 1,1-dioxyde)méthyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde.

04/2009:1784
corrigé 7.0

HYDROCODONE (HYDROGÉNOTARTRATE D') 2,5-HYDRATÉ

Hydrocodoni hydrogenotartras 2,5-hydricus



$C_{22}H_{27}NO_9,2,5H_2O$ M_r 494,5

DÉFINITION

Hydrogéno-(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutanedioate de 4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6-one 2,5-hydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble ou soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le cyclohexane.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *hydrogénotartrate d'hydrocodone 2,5-hydraté SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, séchez la substance à examiner et la substance de référence à 105 °C et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,5 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 3,2 à 3,8.

Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 87 à – 91 (substance anhydre).

Dissolvez 2,50 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Monographies F-H

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate d'oxycodone SCR* (impureté D) dans la phase mobile A, ajoutez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez 20 mg de *benzophénone SCR* (impureté H) dans 50,0 mL de *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (d). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*hydrocodone pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés B, C, D, E, F et I) dans 1,0 mL de phase mobile A.

Solution témoin (e). Dissolvez 5 mg de *sulfate de morphine SCR* (impureté A) dans 5 mL de phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 1,08 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans de l'*eau R*, ajustez à pH 2,0 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	80	20
15 - 30	80 → 70	20 → 30
30 - 40	70 → 40	30 → 60
40 - 42	40	60

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 283 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*hydrocodone pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C, D, E, F et I ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport à l'hydrocodone (temps de rétention = environ 14 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté K = environ 0,43 ; impureté B = environ 0,57 ; impureté C = environ 0,61 ; impureté D = environ 0,9 ; impureté E = environ 1,1 ; impureté F = environ 1,5 ; impureté I = environ 2,0 ; impureté H = environ 2,9.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté D et à l'hydrocodone.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté I par 0,2,
– *impureté I* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impureté H* : au maximum 0,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *impuretés A, B, C, D, E, F, K* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 7,0 pour cent à 12,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de substance à examiner dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 44,95 mg de $C_{22}H_{27}NO_9$.

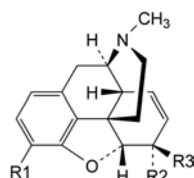
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, H, I, K.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *G, J.*

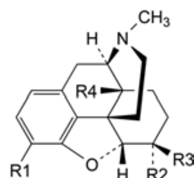


A. R1 = R2 = OH, R3 = H : morphine,

C. R1 = OCH_3, R2 = OH, R3 = H : codéine,

E. R1 = OCH_3, R2 + R3 = O : 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6-one (codéinone),

F. R1 = R2 = OCH_3, R3 = H : 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3,6α-diméthoxy-17-méthylmorphinane (méthylcodéine),

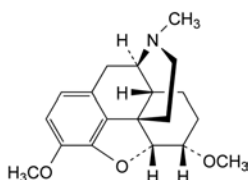


B. R1 = OCH_3, R2 = OH, R3 = R4 = H : 4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α-ol (dihydrocodéine),

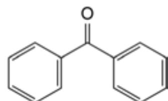
D. R1 = OCH_3, R2 + R3 = O, R4 = OH : 4,5α-époxy-14-hydroxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6-one (oxycodone),

K. R1 = OH, R2 + R3 = O, R4 = H: 4,5α-époxy-3-hydroxy-17-méthylmorphinan-6-one,

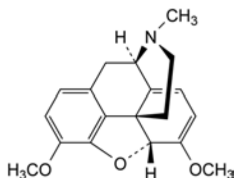
Monographies F-H



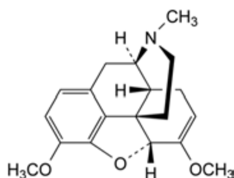
G. 4,5α-époxy-3,6α-diméthoxy-17-méthylmorphinane (tétrahydrothébaïne),



H. diphénylméthanone (benzophénone),



I. 6,7,8,14-tétradéshydro-4,5α-époxy-3,6-diméthoxy-17-méthylmorphinane (thébaïne),

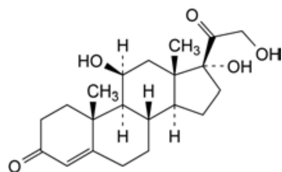


J. 6,7-didéshydro-4,5α-époxy-3,6-diméthoxy-17-méthylmorphinane.

01/2011:0335

HYDROCORTISONE

Hydrocortisonum



$C_{21}H_{30}O_5$ M_r 362,5
[50-23-7]

DÉFINITION

11β,17,21-Trihydroxyprégn-4-ène-3,20-dione.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

L'hydrocortisone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *hydrocortisone SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*acétone R*, évaporez à siccité au bain-marie et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (c).

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution A. Dissolvez 25 mg d'hydrocortisone dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution B. Dissolvez 25 mg d'*hydrocortisone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Prélevez 2 mL de solution A et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution à examiner (b). Dans un tube de verre d'une longueur de 100 mm et d'un diamètre de 20 mm, à bouchon de verre rodé ou muni d'un capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 0,4 mL de solution A. Evaporez le solvant sous un courant d'*azote R*, en chauffant doucement. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 15 pour cent *V/V* et 50 mg de *bismuthate de sodium R*. Fermez le tube et placez la suspension dans un agitateur mécanique, à l'abri de la lumière, pendant 1 h. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 15 pour cent *V/V* et filtrez la suspension dans une ampoule à décanter de 50 mL. Lavez le filtre avec 2 fois 5 mL d'*eau R*. Agitez le filtrat limpide avec 10 mL de *chlorure de méthylène R*. Lavez la phase organique avec 5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*, puis avec 2 fois 5 mL d'*eau R*. Séchez sur du *sulfate de sodium anhydre R*.

Solution témoin (a). Prélevez 2 mL de solution B et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Dans un tube de verre d'une longueur de 100 mm et d'un diamètre de 20 mm, à bouchon de verre rodé ou muni d'un capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 0,4 mL de solution B. Evaporez le solvant sous un courant d'*azote R*, en chauffant doucement. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 15 pour cent *V/V* et 50 mg de *bismuthate de sodium R*. Fermez le tube et placez la suspension dans un agitateur mécanique, à l'abri de la lumière, pendant 1 h. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 15 pour cent *V/V* et filtrez la suspension dans une ampoule à décantation de 50 mL. Lavez le filtre avec 2 fois 5 mL d'*eau R*. Agitez le filtrat limpide avec 10 mL de *chlorure de méthylène R*. Lavez la phase organique avec 5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*, puis avec 2 fois 5 mL d'*eau R*. Séchez sur du *sulfate de sodium anhydre R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile A : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Phase mobile B : *butanol R* saturé d'*eau R*, *toluène R*, *éther R* (5:15:80 *V/V/V*).

Dépôt : 5 μL de solution à examiner (a) et de solution témoin (a), 25 μL de solution à examiner (b) et de solution témoin (b), en déposant ces 2 dernières par petites quantités afin d'obtenir de petites taches.

Développement : sur un parcours de 15 cm avec la phase mobile A, puis sur un parcours de 15 cm avec la phase mobile B.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Monographies F-H

Résultats A : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec les solutions à examiner (a) et (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins correspondantes.

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* ; chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laissez refroidir ; examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec les solutions à examiner (a) et (b) est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins correspondantes. La tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (b) et la solution témoin (b) présente un R_F nettement supérieur à celui de la tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (a) et la solution témoin (a).

D. A 2 mL d'*acide sulfurique R*, ajoutez environ 2 mg d'hydrocortisone et agitez jusqu'à dissolution. Dans les 5 min qui suivent, il se développe une intense coloration rouge-brun présentant une fluorescence verte qui est particulièrement intense en lumière ultraviolette à 365 nm. Ajoutez la solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez. La coloration s'atténue et une solution limpide demeure. La fluorescence en lumière ultraviolette ne disparaît pas.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 162 à + 168 (substance desséchée).

Dissolvez 0,200 g d'hydrocortisone dans du *méthanol R*, complétez à 25,0 mL avec le même solvant et traitez aux ultrasons pendant 10 min.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (40:60 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg d'hydrocortisone dans le mélange de solvants, complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants et traitez aux ultrasons pendant 10 min.

Solution témoin (a). Dissolvez 4 mg de *prednisolone SCR* (impureté A), 2 mg de *cortisone R* (impureté B), 8 mg d'*acétate d'hydrocortisone SCR* (impureté C) et 6 mg de *substance S de Reichstein R* (impureté F) dans 40 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 0,5 mL de solution et complétez à 5,0 mL avec la solution à examiner.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 2 mg d'*hydrocortisone SCR* dans 1,0 mL du mélange de solvants et traitez aux ultrasons pendant 10 min.

Solution témoin (d). Dissolvez 2 mg d'*hydrocortisone pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés D, E, G, H, I et N) dans 1,0 mL du mélange de solvants et traitez aux ultrasons pendant 10 min.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *eau R,*

– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 18	74	26
18 - 32	74 → 55	26 → 45
32 - 48	55 → 30	45 → 70

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (b) et (d).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*hydrocortisone pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés D, E, G, H, I et N ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C et F.

Rétention relative par rapport à l'hydrocortisone (temps de rétention = environ 24 min) : impureté D = environ 0,2 ; impureté H = environ 0,3 ; impureté I = environ 0,5 ; impureté G = environ 0,8 ; impureté E = environ 0,86 ; impureté A = environ 0,96 ; impureté B = environ 1,1 ; impureté F = environ 1,4 ; impureté C = environ 1,5 ; impureté N = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 3,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'hydrocortisone.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté D = 1,8 ; impureté E = 2,7 ;

– *impuretés C, D, E, I* : pour chaque impureté, au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;

– *impureté G* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent) ;

– *impureté F* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent) ;

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;

– *impuretés H, N* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent) ;

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;

– *total* : au maximum 20 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent) ;

– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'hydrocortisone.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g d'hydrocortisone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 241,5 nm.

Calculez la teneur en $C_{21}H_{30}O_5$ en prenant 440 comme valeur de l'absorbance spécifique.

Monographies F-H

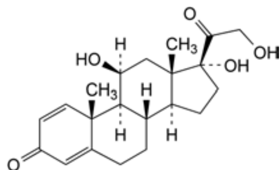
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

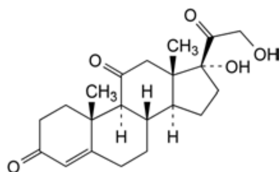
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G, H, I, N.*

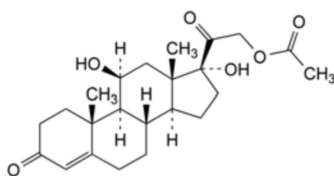
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *J, K, L, M, O.*



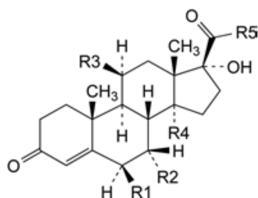
A. 11β,17,21-trihydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione (prednisolone),



B. 17,21-dihydroxyprégn-4-ène-3,11,20-trione (cortisone),



C. acétate de 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxoprégn-4-én-21-yle (acétate d'hydrocortisone),



D. R1 = R3 = OH, R2 = R4 = H, R5 = CH_2OH : 6β,11β,17,21-tétrahydroxyprégn-4-ène-3,20-dione (6β-hydroxyhydrocortisone),

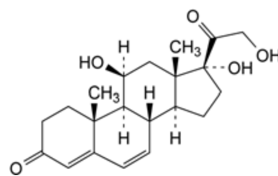
F. R1 = R2 = R3 = R4 = H, R5 = CH_2OH : 17,21-dihydroxyprégn-4-ène-3,20-dione (substance S de Reichstein),

G. R1 = R2 = R4 = H, R3 = OH, R5 = CHO : 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxoprégn-4-én-21-al (21-aldéhyde d'hydrocortisone),

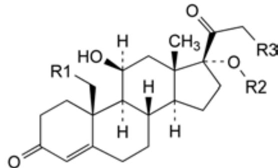
H. R1 = R4 = H, R2 = R3 = OH, R5 = CH_2OH : 7α,11β,17,21-tétrahydroxyprégn-4-ène-3,20-dione (7α-hydroxyhydrocortisone),

I. R1 = R2 = H, R3 = R4 = OH, R5 = CH_2OH : 11β,14,17,21-tétrahydroxyprégn-4-ène-3,20-dione (14α-hydroxyhydrocortisone),

K. R1 = R2 = R3 = R4 = H, R5 = CH_2-O-CO-CH_3 : acétate de 17-hydroxy-3,20-dioxoprégn-4-én-21-yle (21-acétate de substance S de Reichstein),



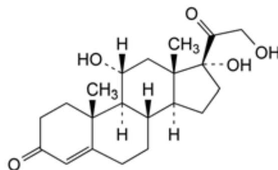
E. 11β,17,21-trihydroxyprégna-4,6-diène-3,20-dione (Δ6-hydrocortisone),



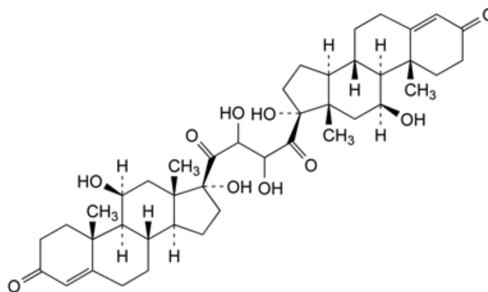
J. R1 = H, R2 = CO-CH_3, R3 = OH : acétate de 11β,21-dihydroxy-3,20-dioxoprégn-4-én-17-yle (17-acétate d'hydrocortisone),

L. R1 = R2 = R3 = H : 11β,17-dihydroxyprégn-4-ène-3,20-dione (oxénol),

O. R1 = R3 = OH, R2 = H : 11β,17,19,21-tétrahydroxyprégn-4-ène-3,20-dione (19-hydroxyhydrocortisone),



M. 11α,17,21-trihydroxyprégn-4-ène-3,20-dione (*épi*-hydrocortisone),

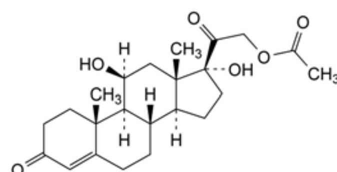


N. 11β,17,21-trihydroxy-21-(11β,17,21-trihydroxy-3,20-dioxoprégn-4-én-21-yl)prégn-4-ène-3,20-dione (dimère d'hydrocortisone).

01/2008:0334
corrigé 6.0

HYDROCORTISONE (ACÉTATE D')

Hydrocortisoni acetas



$C_{23}H_{32}O_6$ M_r 404,5

[50-03-3]

DÉFINITION

Acétate de 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxoprégn-4-én-21-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans le chlorure de méthylène et dans l'éthanol anhydre.

F : 220 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : C, D, E

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acétate d'hydrocortisone SCR.*

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'acétate d'hydrocortisone dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*acétate d'hydrocortisone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acétate de cortisone R* dans la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R.*

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R.*

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 25 mg d'acétate d'hydrocortisone dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant (solution A). Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R.*

Solution à examiner (b). Dans un tube de verre de 15 mL à bouchon rodé ou muni d'un capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 2 mL de solution A. Ajoutez 10 mL de *solution méthanolique saturée de bicarbonate de potassium R.* Faites passer immédiatement un courant rapide d'*azote R* dans la solution pendant 5 min, puis bouchez le tube. Chauffez dans un bain-marie à 45 °C pendant 2 h 30 min, à l'abri de la lumière. Laissez refroidir.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*acétate d'hydrocortisone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant (solution B). Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R.*

Solution témoin (b). Dans un tube de verre de 15 mL à bouchon rodé ou muni d'un capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 2 mL de solution B. Ajoutez 10 mL de *solution méthanolique saturée de bicarbonate de potassium R.* Faites passer immédiatement un courant rapide d'*azote R* dans la solution pendant 5 min, puis bouchez le tube. Chauffez dans un bain-marie à 45 °C pendant 2 h 30 min, à l'abri de la lumière. Laissez refroidir.

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R.*

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R.*

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante.

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches, puis laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante. La tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (b) et la solution témoin (b) présente une valeur R_F nettement inférieure à celle de la tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (a) et la solution témoin (a).

D. A 2 mL d'*acide sulfurique R*, ajoutez environ 2 mg d'acétate d'hydrocortisone et agitez jusqu'à dissolution. Il se développe dans les 5 min une coloration rouge-brun intense, avec une fluorescence verte particulièrement intense lorsqu'elle est observée en lumière ultraviolette à 365 nm. Ajoutez cette solution à 10 mL d'*eau R*, puis mélangez. La coloration s'atténue et la fluorescence en lumière ultraviolette ne disparaît pas.

E. Environ 10 mg d'acétate d'hydrocortisone donnent la réaction de l'acétyle (*2.3.1*).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 158 à + 167 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g d'acétate d'hydrocortisone dans du *dioxane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'acétate d'hydrocortisone dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'*acétate d'hydrocortisone SCR* et 2 mg d'*acétate de cortisone R* dans la phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dans une fiole jaugée de 1000 mL, mélangez 400 mL d'*acétonitrile R* et 550 mL d'*eau R*, puis laissez s'équilibrer ; complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* et mélangez à nouveau.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 30 min.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'acétate d'hydrocortisone.

Temps de rétention : acétate d'hydrocortisone = environ 10 min ; acétate de cortisone = environ 12 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4,2 entre les pics dus à l'acétate d'hydrocortisone et à l'acétate de cortisone ; si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile dans la phase mobile.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent), et un seul au plus de ces pics peut présenter une surface supérieure à 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g d'acétate d'hydrocortisone.

Monographies F-H

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g d'acétate d'hydrocortisone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 241,5 nm.

Calculez la teneur en $C_{23}H_{32}O_6$ en prenant 395 comme valeur de l'absorbance spécifique.

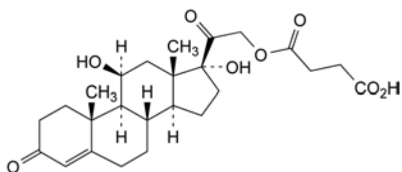
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0768
corrigé 6.0

HYDROCORTISONE (HYDROGÉNOSUCCINATE D')

Hydrocortisoni hydrogenosuccinas



$C_{25}H_{34}O_8$ M_r 462,5
[2203-97-6]

DÉFINITION

Hydrogénobutanedioate de 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxoprégn-4-én-21-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans l'éthanol anhydre. L'hydrogénosuccinate d'hydrocortisone se dissout dans les solutions diluées de carbonates et d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : séchez les substances avant l'emploi à 100-105 °C pendant 3 h.

Comparaison : *hydrogénosuccinate d'hydrocortisone SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'hydrogénosuccinate d'hydrocortisone dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*hydrogénosuccinate d'hydrocortisone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*hydrogénosuccinate de méthylprednisolone SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acide formique anhydre R, éthanol anhydre R, chlorure de méthylène R* (0,1:1:15 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable, quant à sa position et ses dimensions, à la tache principale du chromatogramme obtenu avec solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches qui peuvent toutefois ne pas être complètement séparées.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 25 mg d'hydrogénosuccinate d'hydrocortisone dans du *méthanol R* en chauffant doucement et complétez à 5 mL avec le même solvant (solution A). Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution à examiner (b). Dans un tube de verre de 15 mL à bouchon rodé ou muni d'un capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 2 mL de solution A. Ajoutez 10 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 0,8 g/L dans le *méthanol R* et faites passer immédiatement un fort courant d'*azote R* à travers la solution pendant 5 min. Fermez le tube. Chauffez au bain-marie à 45 °C à l'abri de la lumière pendant 30 min. Laissez refroidir.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*hydrogénosuccinate d'hydrocortisone SCR* dans du *méthanol R* en chauffant doucement et complétez à 5 mL avec le même solvant (solution B). Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Dans un tube de verre de 15 mL à bouchon rodé ou muni d'un capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 2 mL de solution B. Ajoutez 10 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 0,8 g/L dans le *méthanol R* et faites passer immédiatement

un fort courant d'*azote R* à travers la solution pendant 5 min. Fermez le tube. Chauffez au bain-marie à 45 °C à l'abri de la lumière pendant 30 min. Laissez refroidir.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R.*

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante.

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* et chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante. La tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (b) et la solution témoin (b) présente un R_F nettement supérieur à celui de la tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (a) et la solution témoin (a).

D. A 2 mL d'*acide sulfurique R,* ajoutez environ 2 mg d'hydrogénosuccinate d'hydrocortisone et agitez pour dissoudre. En 5 min, il se développe une intense coloration rouge-brun avec une fluorescence verte qui est particulièrement intense lorsqu'elle est examinée en lumière ultraviolette à 365 nm. Ajoutez cette solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez. La coloration s'atténue et une solution limpide demeure. La fluorescence en lumière ultraviolette ne disparaît pas.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*).

Dissolvez 0,10 g d'hydrogénosuccinate d'hydrocortisone dans 5 mL de *solution de bicarbonate de sodium R.*

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 147 à + 153 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g d'hydrogénosuccinate d'hydrocortisone dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'hydrogénosuccinate d'hydrocortisone dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R,* puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'*hydrogénosuccinate d'hydrocortisone SCR* et 2 mg de *dexaméthasone SCR* dans 50 mL d'*acétonitrile R,* puis complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R.*

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dans une fiole jaugée de 1000 mL, mélangez 330 mL d'*acétonitrile R,* 600 mL d'*eau R* et 1,0 mL d'*acide phosphorique R* ; laissez s'équilibrer, puis complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R* et mélangez à nouveau.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 30 min.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'hydrogénosuccinate d'hydrocortisone.

Temps de rétention : dexamethasone = environ 12,5 min ; hydrogénosuccinate d'hydrocortisone = environ 15 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la dexaméthasone et à l'hydrogénosuccinate d'hydrocortisone ; si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile dans la phase mobile.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 0,75 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,75 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'hydrogénosuccinate d'hydrocortisone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydrogénosuccinate d'hydrocortisone.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g d'hydrogénosuccinate d'hydrocortisone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R.* Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 241,5 nm.

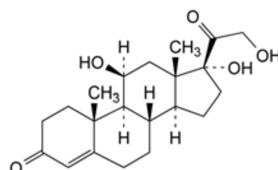
Calculez la teneur en $C_{25}H_{34}O_8$ en prenant 353 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

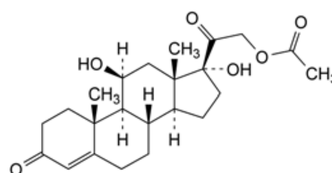
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B.*



A. 11β,17,21-trihydroxyprégn-4-ène-3,20-dione (hydrocortisone),



B. acétate de 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxoprégn-4-én-21-yle (acetate d'hydrocortisone).

Monographies F-H

01/2008:0395

HYDROGÈNE (PEROXYDE D'), SOLUTION DE, À 3 POUR CENT

Hydrogenii peroxidum 3 per centum

DÉFINITION

Teneur : 2,5 pour cent *m/m* à 3,5 pour cent *m/m* de H_2O_2 (M_r 34,01).

1 volume de solution de peroxyde d'hydrogène à 3 pour cent correspond à environ 10 fois son volume d'oxygène. Cette solution peut être additionnée d'un stabilisant approprié.

CARACTÈRES

Aspect : liquide incolore, limpide.

IDENTIFICATION

A. A 2 mL de solution à examiner, ajoutez 0,2 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 0,2 mL de *permanganate de potassium 0,02 M*. Dans les 2 min, la solution devient incolore ou légèrement rose.

B. A 0,5 mL de solution à examiner, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique dilué R*, 2 mL d'*éther R* et 0,1 mL de *solution de chromate de potassium R*. Agitez. La couche éthérée est bleue.

C. La solution à examiner satisfait à l'exigence de teneur en H_2O_2.

ESSAI

Acidité. A 10 mL de solution à examiner, ajoutez 20 mL d'*eau R* et 0,25 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas moins de 0,05 mL et pas plus de 1,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Stabilisants organiques : au maximum 250 ppm.

Agitez 20 mL de solution à examiner avec 10 mL de *chloroforme R*, puis avec 2 fois 5 mL de *chloroforme R*. Réunissez les couches chloroformiques et évaporez-les sous pression réduite à une température qui ne dépasse pas 25 °C, puis desséchez au dessiccateur. La masse du résidu est au maximum de 5 mg.

Résidu non volatil : au maximum 2 g/L.

Dans une capsule de platine, laissez reposer jusqu'à cessation de toute effervescence 10 mL de solution à examiner. Evaporez ensuite au bain-marie à siccité, puis desséchez à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 20 mg

DOSAGE

Diluez 10,0 g de solution à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et ajoutez 20 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Titrez par le *permanganate de potassium 0,02 M* jusqu'à coloration rose.

1 mL de *permanganate de potassium 0,02 M* correspond à 1,701 mg de H_2O_2 ou à 0,56 mL d'oxygène.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière, et si la solution ne contient pas de stabilisant, à une température inférieure à 15 °C.

ÉTIQUETAGE

Si la solution de peroxyde d'hydrogène à 3 pour cent contient un stabilisant, l'étiquette porte la mention « stabilisée ». L'Autorité compétente peut exiger que le nom de tout stabilisant ajouté soit indiqué sur l'étiquette.

OBSERVATION

La solution de peroxyde d'hydrogène à 3 pour cent se décompose au contact des matières organiques oxydables, de certains métaux et en milieu alcalin.

01/2008:0396

HYDROGÈNE (PEROXYDE D'), SOLUTION DE, À 30 POUR CENT

Hydrogenii peroxidum 30 per centum

[7722-84-1]

DÉFINITION

Teneur : 29,0 pour cent *m/m* à 31,0 pour cent *m/m* de H_2O_2 (M_r 34,01).

1 volume de solution de peroxyde d'hydrogène à 30 pour cent correspond à environ 110 fois son volume d'oxygène. Cette solution peut être additionnée d'un stabilisant approprié.

CARACTÈRES

Aspect : liquide incolore, limpide.

IDENTIFICATION

A. A 1 mL de solution à examiner, ajoutez 0,2 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 0,25 mL de *permanganate de potassium 0,02 M*. La solution devient incolore, avec dégagement de gaz.

B. A 0,05 mL de solution à examiner, ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique dilué R*, 2 mL d'*éther R* et 0,05 mL de *solution de chromate de potassium R*, puis agitez. La couche éthérée est bleue.

C. La solution à examiner satisfait à l'exigence de teneur en H_2O_2.

ESSAI

Acidité. A 10 mL de solution à examiner, ajoutez 100 mL d'*eau R* et 0,25 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas moins de 0,05 mL et pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Stabilisants organiques : au maximum 500 ppm.

Agitez 20 mL de solution à examiner avec 10 mL de *chloroforme R*, puis avec 2 fois 5 mL de *chloroforme R*. Réunissez les couches chloroformiques et évaporez-les sous pression réduite à une température qui ne dépasse pas 25 °C, puis desséchez au dessiccateur. La masse du résidu est au maximum de 10 mg.

Résidu non volatil : au maximum 2 g/L.

Dans une capsule de platine, laissez reposer jusqu'à cessation de toute effervescence 10 mL de solution à examiner en refroidissant si nécessaire. Evaporez ensuite au bain-marie à siccité, puis desséchez à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 20 mg.

DOSAGE

Diluez 1,00 g de solution à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et ajoutez 20 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Titrez par le *permanganate de potassium 0,02 M* jusqu'à coloration rose.

1 mL de *permanganate de potassium 0,02 M* correspond à 1,701 mg de H_2O_2 ou à 0,56 mL d'oxygène.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière, et si la solution ne contient pas de stabilisant, à une température inférieure à 15 °C.

ÉTIQUETAGE

Si la solution de peroxyde d'hydrogène à 30 pour cent contient un stabilisant, l'étiquette porte la mention « stabilisée ». L'Autorité compétente peut exiger que le nom de tout stabilisant ajouté soit indiqué sur l'étiquette.

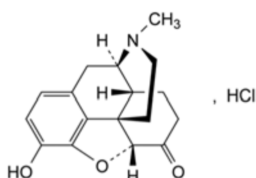
OBSERVATION

La solution de peroxyde d'hydrogène à 30 pour cent se décompose énergiquement au contact des matières organiques oxydables, de certains métaux et en milieu alcalin.

01/2008:2099
corrigé 6.0

HYDROMORPHONE (CHLORHYDRATE D')

Hydromorphoni hydrochloridum



$C_{17}H_{20}ClNO_3$ M_r 321,8
[71-68-1]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 4,5α-époxy-3-hydroxy-17-méthylmorphinan-6-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate d'hydromorphone SCR.*

B. Le chlorhydrate d'hydromorphone donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,250 g de chlorhydrate d'hydromorphone dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 2 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution n'est pas jaune. A 2 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de vert de bromocrésol R*. La solution n'est pas jaune.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 136 à – 140 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate d'hydromorphone dans de l'*eau R* à l'aide d'ultrasons si nécessaire et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). A 5 mL de solution à examiner, ajoutez 5 mg de *chlorhydrate de naloxone dihydraté SCR* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 18,29 g de *diéthylamine R* et 2,88 g de *laurilsulfate de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant. Prélevez 800 mL de cette solution, ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*, puis ajoutez 100 mL d'*acétonitrile R* et 100 mL de *méthanol R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 284 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de l'hydromorphone.

Rétention relative par rapport à l'hydromorphone (temps de rétention = environ 9 min) : impureté D = environ 0,72 ; impureté B = environ 0,77 ; impureté C = environ 0,82 ; impureté A = environ 3,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'hydromorphone et à la naloxone.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impuretés B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate d'hydromorphone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur le résidu obtenu dans l'essai de perte à la dessiccation.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate d'hydromorphone dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M.* Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

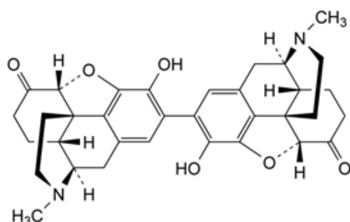
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 32,18 mg de $C_{17}H_{20}ClNO_3$.

CONSERVATION

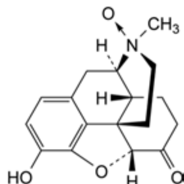
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

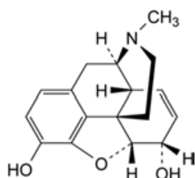
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



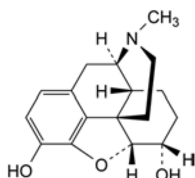
A. 4,5α:4′,5′α-diépoxy-3,3′-dihydroxy-17,17′-diméthyl-2,2′-bimorphinanyle-6,6′-dione (pseudohydromorphone),



B. 17-oxyde de 4,5α-époxy-3-hydroxy-17-méthylmorphinan-6-one (*N*-oxyde d'hydromorphone),



C. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-17-méthylmorphinane-3,6α-diol (morphine),



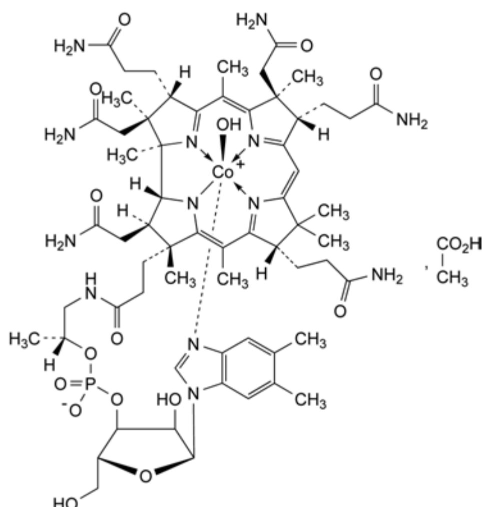
D. 4,5α-époxy-17-méthylmorphinan-3,6α-diol (dihydromorphine).

Monographies F-H

01/2008:0913
corrigé 6.0

HYDROXOCOBALAMINE (ACÉTATE D')

Hydroxocobalamini acetas



$C_{64}H_{93}CoN_{13}O_{17}P$ M_r 1 406
[22465-48-1]

DÉFINITION

Acétate de Coα-[α-(5,6-diméthylbenzimidazolyl)]-Coβ-hydroxocobamide.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

Cette monographie s'applique à l'acétate d'hydroxocobalamine produit par fermentation.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou cristaux, rouge foncé, très hygroscopiques.

Solubilité : soluble dans l'eau.

Il peut se produire une certaine décomposition lors de la dessiccation.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,5 mg d'acétate d'hydroxocobalamine dans une solution contenant 0,8 pour cent *V/V* d'*acide acétique glacial R* et 10,9 g/L d'*acétate de sodium R*, puis complétez à 100 mL avec la même solution.

Région spectrale : 260-610 nm.

Maximums d'absorption : à 274 nm, 351 nm et 525 nm.

Rapports d'absorbance :

– A_{274}/A_{351} = 0,75 à 0,83,

– A_{525}/A_{351} = 0,31 à 0,35.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Effectuez l'identification à l'abri de la lumière*.

Solution à examiner. Dissolvez 2 mg d'acétate d'hydroxocobalamine dans 1 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et d'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 2 mg d'*hydroxocobalamine SCR* dans 1 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et d'*eau R*.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque diluée R1, méthanol R* (25:75 *V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : dans une cuve non tapissée de papier filtre, sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez à la lumière du jour.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. L'acétate d'hydroxocobalamine donne la réaction (a) des acétates (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez des solutions récemment préparées, conservées à l'abri d'une lumière vive*.

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg d'acétate d'hydroxocobalamine dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 25 mg d'acétate d'hydroxocobalamine dans 10 mL d'*eau R*, en chauffant si nécessaire. Laissez refroidir et ajoutez 1 mL d'une solution de *chloramine R* à 20 g/L, puis 0,5 mL d'*acide*

chlorhydrique 0,05 M. Complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Agitez et laissez reposer pendant 5 min. Injectez immédiatement.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 19,5 volumes de *méthanol R* et 80,5 volumes d'une solution contenant 15 g/L d'*acide citrique R* et 8,1 g/L de *phosphate disodique R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 351 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de l'hydroxocobalamine.

Conformité du système :

– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 3 pics principaux,

– *résolution* : au minimum 3,0 entre chacune des 2 paires de pics adjacents dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),

– *rapport signal/bruit* : au minimum 5 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 8,0 pour cent à 12,0 pour cent, déterminé à 105 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa sur 0,400 g d'acétate d'hydroxocobalamine.

DOSAGE

Protégez les solutions de la lumière pendant tout le dosage. Dissolvez 25,0 mg d'acétate d'hydroxocobalamine dans une solution contenant 0,8 pour cent *V/V* d'*acide acétique glacial R* et 10,9 g/L d'*acétate de sodium R*, puis complétez à 1000,0 mL avec la même solution. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 351 nm.

Calculez la teneur en $C_{64}H_{93}CoN_{13}O_{17}P$ en prenant 187 comme valeur de l'absorbance spécifique.

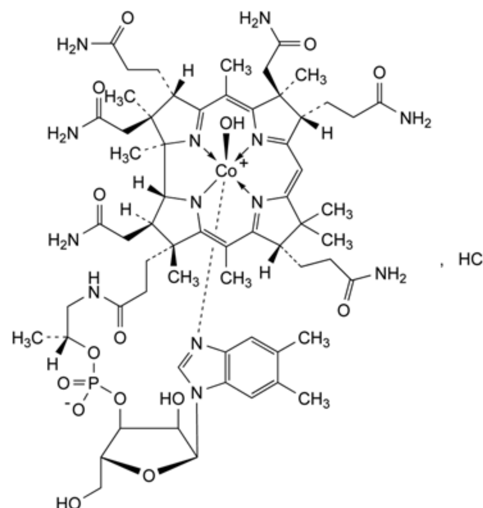
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

01/2008:0914
corrigé 6.0

HYDROXOCOBALAMINE (CHLORURE D')

Hydroxocobalamini chloridum



$C_{62}H_{90}ClCoN_{13}O_{15}P$ M_r 1383
[58288-50-9]

DÉFINITION

Chlorure de Coα-[α-(5,6-diméthylbenzimidazolyl)]-Coβ-hydroxocobamide.

Produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou cristaux, rouge foncé, très hygroscopiques.

Solubilité : soluble dans l'eau.

Il peut se produire une certaine décomposition lors de la dessiccation.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,5 mg de chlorure d'hydroxocobalamine dans une solution contenant 0,8 pour cent *V/V* d'*acide acétique glacial R* et 10,9 g/L d'*acétate de sodium R*, puis complétez à 100 mL avec la même solution.

Région spectrale : 260-610 nm.

Maximums d'absorption : à 274 nm, 351 nm et 525 nm.

Rapports d'absorbance :

– A_{274}/A_{351} = 0,75 à 0,83,

– A_{525}/A_{351} = 0,31 à 0,35.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Effectuez l'identification à l'abri de la lumière*.

Solution à examiner. Dissolvez 2 mg de chlorure d'hydroxocobalamine dans 1 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et d'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 2 mg d'*hydroxocobalamine SCR* dans 1 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et d'*eau R*.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque diluée R1, méthanol R* (25:75 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Monographies F-H

Développement : dans une cuve non tapissée de papier filtre, sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez à la lumière du jour.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Le chlorure d'hydroxocobalamine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez des solutions récemment préparées, conservées à l'abri d'une lumière vive.*

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de chlorure d'hydroxocobalamine dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 25 mg de chlorure d'hydroxocobalamine dans 10 mL d'*eau R*, en chauffant si nécessaire. Laissez refroidir et ajoutez 1 mL d'une solution de *chloramine R* à 20 g/L, puis 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,05 M*. Complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Agitez et laissez reposer pendant 5 min. Injectez immédiatement.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 19,5 volumes de *méthanol R* et 80,5 volumes d'une solution contenant 15 g/L d'*acide citrique R* et 8,1 g/L de *phosphate disodique R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 351 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de l'hydroxocobalamine.

Conformité du système :

– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 3 pics principaux,
– *résolution* : au minimum 3,0 entre chacune des 2 paires de pics adjacents dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 5 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (5,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 8,0 pour cent à 12,0 pour cent, déterminé à 105 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa sur 0,400 g de chlorure d'hydroxocobalamine.

DOSAGE

Protégez les solutions de la lumière pendant tout le dosage. Dissolvez 25,0 mg de chlorure d'hydroxocobalamine dans une solution contenant 0,8 pour cent *V/V* d'*acide acétique glacial R* et 10,9 g/L d'*acétate de sodium R*, puis complétez à 1000,0 mL avec la même solution. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 351 nm.

Calculez la teneur en $C_{62}H_{90}ClCoN_{13}O_{15}P$ en prenant 190 comme valeur de l'absorbance spécifique.

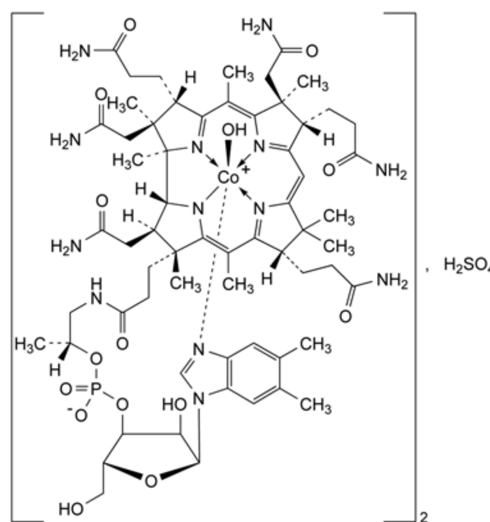
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

01/2008:0915
corrigé 6.0

HYDROXOCOBALAMINE (SULFATE D')

Hydroxocobalamini sulfas



$C_{124}H_{180}Co_2N_{26}O_{34}P_2S$ M_r 2791

DÉFINITION

Sulfate de di(Coα-[α-(5,6-diméthylbenzimidazolyl)]-Coβ-hydroxocobamide).

Produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou cristaux, rouge foncé, très hygroscopiques.

Solubilité : soluble dans l'eau.

Il peut se produire une certaine décomposition lors de la dessiccation.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,5 mg de sulfate d'hydroxocobalamine dans une solution contenant 0,8 pour cent *V/V* d'*acide acétique glacial R* et 10,9 g/L d'*acétate de sodium R* et complétez à 100 mL avec la même solution.

Région spectrale : 260-610 nm.

Maximums d'absorption : à 274 nm, 351 nm et 525 nm.

Rapports des absorbances :

– A_{274}/A_{351} = 0,75 à 0,83,
– A_{525}/A_{351} = 0,31 à 0,35.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 2 mg de sulfate d'hydroxocobalamine dans 1 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et d'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 2 mg d'*hydroxocobalamine SCR* dans 1 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et d'*eau R*.

Monographies F-H

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque diluée R1, méthanol R* (25:75 *V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : dans une cuve non-tapissée de papier filtre, sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez à la lumière du jour.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Le sulfate d'hydroxocobalamine donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez des solutions récemment préparées, conservées à l'abri d'une lumière vive.*

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de sulfate d'hydroxocobalamine dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 25 mg de sulfate d'hydroxocobalamine dans 10 mL d'*eau R*, en chauffant si nécessaire. Laissez refroidir et ajoutez 1 mL d'une solution de *chloramine R* à 20 g/L, puis 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,05 M*. Complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Agitez et laissez reposer pendant 5 min. Injectez immédiatement.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 19,5 volumes de *méthanol R* et 80,5 volumes d'une solution contenant 15 g/L d'*acide citrique R* et 8,1 g/L de *phosphate disodique R.*

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 351 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de l'hydroxocobalamine.

Conformité du système :

– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 3 pics principaux,
– *résolution* : au minimum 3,0 entre chacune des 2 paires de pics adjacents dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 5 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (5,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 8,0 pour cent à 16,0 pour cent, déterminé à 105 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa sur 0,400 g de sulfate d'hydroxocobalamine.

DOSAGE

Protégez les solutions de la lumière pendant tout le dosage. Dissolvez 25,0 mg de sulfate d'hydroxocobalamine dans une solution contenant 0,8 pour cent *V/V* d'*acide acétique glacial R* et 10,9 g/L d'*acétate de sodium R* et complétez à 1000,0 mL avec la même solution. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 351 nm.

Calculez la teneur en $C_{124}H_{180}Co_2N_{26}O_{34}P_2S$ en prenant 188 comme valeur de l'absorbance spécifique.

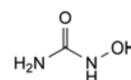
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

01/2008:1616

HYDROXYCARBAMIDE

Hydroxycarbamidum



$CH_4N_2O_2$ M_r 76,1
[127-07-1]

DÉFINITION

N-Hydroxyurée.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool.

L'hydroxycarbamide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *hydroxycarbamide SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*alcool R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'urée.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

ESSAI

Urée. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg d'hydroxycarbamide dans de l'*eau R* et complétez à 1,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 12,5 mg d'*urée R* dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'hydroxycarbamide et 5 mg d'*urée R* dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 50 mg d'*hydroxycarbamide SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 1 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *pyridine R, eau R, acétate d'éthyle R* (2:2:10 *V/V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Monographies F-H

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *diméthylamino-benzaldéhyde R* à 10 g/L dans l'*acide chlorhydrique 1 M.*

Conformité du système : l'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution (b) présente 2 taches nettement séparées.

Limite :

– *urée* : s'il apparaît une tache due à l'urée dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,100 g d'hydroxycarbamide dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,100 g de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* et 5 mg d'hydroxycarbamide dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Préparez extemporanément.

Solution témoin (b). Prélevez 0,1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 0,100 g d'*hydroxycarbamide SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *méthanol R, eau R* (5:95 *V/V*).

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 20 µL ; injectez la solution à examiner (a) et les solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'hydroxycarbamide qui est d'environ 5 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,0 entre les pics dus à l'hydroxycarbamide et à l'impureté A.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,02 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 50 ppm.

Dissolvez 1,0 g d'hydroxycarbamide dans de l'*eau R* et complétez à 15 mL avec le même solvant. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'hydroxycarbamide dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.*

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 2,00 g d'hydroxycarbamide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydroxycarbamide.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

A. H_2N-OH : hydroxylamine.

01/2008:0336
corrigé 6.0

HYDROXYÉTHYLCELLULOSE

Hydroxyethylcellulosum

[9004-62-0]

DÉFINITION

Cellulose partiellement *O*-(2-hydroxyéthylée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés, blancs, blanc-jaune ou blanc-gris.

Solubilité : soluble dans l'eau chaude et dans l'eau froide en donnant une solution colloïdale, pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le toluène.

IDENTIFICATION

A. Chauffez à ébullition 10 mL de solution S (voir Essai). La solution reste limpide.

B. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,3 mL d'*acide acétique dilué R* et 2,5 mL d'une solution d'*acide tannique R* à 100 g/L. Il se forme un précipité floconneux blanc-jaune, soluble dans l'*ammoniaque diluée R1.*

C. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 160 mm, mélangez soigneusement 1 g d'hydroxyéthylcellulose avec 2 g de *sulfate de manganèse R* finement pulvérisé. Dans la partie supérieure du tube, introduisez, sur 2 cm, une bandelette de papier filtre imprégné d'un mélange récemment préparé de 1 volume d'une solution de *diéthanolamine R* à 200 g/L et de 11 volumes d'une solution de *nitroprussiate de sodium R* à 50 g/L et dont le pH est ajusté à environ 9,8 par addition d'*acide chlorhydrique 1 M.* Plongez le tube, sur 8 cm, dans un bain d'huile de silicone et chauffez à 190-200 °C. Le papier filtre se colore en bleu au cours des 10 min qui suivent. Effectuez un essai à blanc.

D. Dissolvez complètement, sans chauffer, 0,2 g d'hydroxyéthylcellulose dans 15 mL de solution d'*acide sulfurique R* à 700 g/L. Versez la solution en agitant dans 100 mL d'*eau R* glacée et complétez à 250 mL avec de l'*eau R* glacée. Dans un tube à essai, mélangez soigneusement, en refroidissant dans l'eau glacée, 1 mL de la solution avec 8 mL d'*acide sulfurique R* ajoutés goutte à goutte. Chauffez au bain-marie pendant exactement 3 min et refroidissez immédiatement dans de l'eau glacée. Toujours à froid, ajoutez prudemment 0,6 mL de *solution de ninhydrine R2* et mélangez soigneusement. Laissez reposer à 25 °C. Il apparaît immédiatement une coloration rose qui ne vire pas au violet dans les 100 min qui suivent.

ESSAI

Solution S. Dispersez dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* une quantité d'hydroxyéthylcellulose correspondant à 1,0 g de substance desséchée. Après 10 min, complétez à 100 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R.* Continuez à agiter jusqu'à dissolution complète.

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 8,5 pour la solution S.

Viscosité apparente (*2.2.10*) : 75 pour cent à 140 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Dispersez dans 50 g d'*eau R*, en agitant, une quantité d'hydroxyéthylcellulose correspondant à 2,00 g de substance desséchée. Complétez à 100,0 g avec de l'*eau R*, puis agitez jusqu'à dissolution complète. Déterminez la viscosité avec un viscosimètre rotatif à 25 °C, avec une vitesse de cisaillement de 100 s^{-1} pour les substances dont la viscosité attendue est inférieure ou égale à 100 mPa·s, de 10 s^{-1} pour les substances dont la viscosité attendue est comprise entre 100 mPa·s et 20 000 mPa·s et de 1 s^{-1} pour les substances dont la viscosité attendue est supérieure à 20 000 mPa·s. S'il est impossible d'obtenir exactement une vitesse de cisaillement de 1 s^{-1}, 10 s^{-1} ou 100 s^{-1} respectivement, utilisez une vitesse légèrement supérieure et une vitesse légèrement inférieure, puis interpolez.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 1,0 pour cent.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 30 mL avec de l'*eau R*. 15 mL de solution satisfont à l'essai limite des chlorures.

Nitrates : au maximum 3,0 pour cent (substance desséchée) si l'hydroxyéthylcellulose a une viscosité apparente inférieure ou égale à 1000 mPa·s et au maximum 0,2 pour cent (substance desséchée) si l'hydroxyéthylcellulose a une viscosité apparente supérieure à 1000 mPa.s.

Déterminez par potentiométrie (*2.2.36, Procédé I*) en utilisant comme électrode indicatrice une électrode sélective de l'ion nitrate et comme électrode de référence une électrode argent-chlorure d'argent contenant une solution de *sulfate d'ammonium R* à 13,2 g/L.

Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.

Solution tampon. A un mélange de 50 mL d'*acide sulfurique 1 M* et de 800 mL d'*eau R*, ajoutez 135 g de *phosphate monopotassique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Eau tamponnée. Prélevez 80 mL de solution tampon et complétez à 2000 mL avec de l'*eau R*.

Solution à 500 ppm de nitrate (NO_3). Dissolvez 0,8154 g de *nitrate de potassium R* dans 500 mL d'eau tamponnée et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g d'hydroxyéthylcellulose dans de l'eau tamponnée et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Si l'hydroxyéthylcellulose a une viscosité apparente inférieure ou égale à 1000 mPa.s, prélevez 10,0 mL, 20,0 mL et 40,0 mL de solution à 500 ppm de nitrate (NO_3), complétez à 100,0 mL avec de l'eau tamponnée et mélangez.

Si l'hydroxyéthylcellulose a une viscosité apparente supérieure à 1000 mPa·s, prélevez 1,0 mL, 2,0 mL et 4,0 mL de solution à 500 ppm de nitrate (NO_3), complétez à 100,0 mL avec de l'eau tamponnée et mélangez.

Effectuez les mesures sur chaque solution. Calculez la concentration en nitrates à l'aide de la droite d'étalonnage.

Glyoxal : au maximum 20 ppm.

Dans un tube à essai muni d'un bouchon rodé, introduisez 1,0 g d'hydroxyéthylcellulose et ajoutez 10,0 mL d'*éthanol anhydre R*. Bouchez le tube et agitez mécaniquement pendant 30 min. Centrifugez. A 2,0 mL de surnageant, ajoutez 5,0 mL de solution de *chlorhydrate de méthylbenzothiazolone-hydrazone R* à 4 g/L dans une solution à 80 pour cent *V/V* d'*acide acétique glacial R* dans de l'*eau R*. Agitez pour homogénéiser. Après 2 h, la solution n'est pas plus fortement colorée qu'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions, en remplaçant les 2,0 mL de surnageant par 2,0 mL de *solution à 2 ppm de glyoxal ($C_2H_2O_2$) R*.

Oxyde d'éthylène. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.4.25*).

Préparation à examiner. Dans un flacon de 5 mL (d'autres flacons peuvent être utilisés conformément aux conditions opératoires correspondantes), introduisez 1,00 g d'hydroxyéthylcellulose et 1 mL d'*eau R*. La substance gonfle dans l'eau mais ne s'y dissout pas.

Préparation témoin (a). Dans un flacon identique de 5 mL, introduisez 1,00 g d'hydroxyéthylcellulose, ajoutez 0,1 mL de *solution d'oxyde d'éthylène R2* refroidie et 0,9 mL d'*eau R*. La substance gonfle dans l'eau mais ne s'y dissout pas.

Préparation témoin (b). Dans un flacon de 5 mL, ajoutez 0,1 mL d'une solution récemment préparée d'*acétaldéhyde R* à 10 mg/L, à 0,1 mL de *solution d'oxyde d'éthylène R2*.

Les flacons sont immédiatement obturés par une membrane de caoutchouc-butyle recouverte d'une couche d'aluminium ou de téflon et sertie avec une capsule d'aluminium.

Limite :

– *oxyde d'éthylène* : au maximum 1 ppm.

2-Chloroéthanol. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*).

Préparation à examiner. Dans un flacon de 10 mL (d'autres flacons peuvent être utilisés conformément aux conditions opératoires correspondantes), introduisez 50 mg d'hydroxyéthylcellulose, ajoutez 2 µL de *2-propanol R*, fermez le flacon et mélangez.

Préparation témoin (a). Dissolvez 0,125 g de *2-chloroéthanol R* et complétez à 50,0 mL avec du *2-propanol R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec du *2-propanol R*.

Préparation témoin (b). Dans un flacon identique de 10 mL, introduisez 50 mg d'hydroxyéthylcellulose, ajoutez 2 µL de solution témoin (a), fermez le flacon et mélangez.

Les flacons sont immédiatement obturés par une membrane de caoutchouc-butyle recouverte d'une couche d'aluminium ou de téflon et sertie avec une capsule d'aluminium.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 50 m, Ø = 0,32 mm,

– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (1,2 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 25-35 cm/s.

Rapport de division : 1:10.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

– *température d'équilibrage* : 110 °C,

– *temps d'équilibrage* : 20 min,

– *température du système d'injection* : 115 °C.

Température :

	Intervalle (min)	**Température (°C)**
Colonne	0 - 6	60
	6 - 16	60 → 110
	16 - 31	110 → 230
	31 - 36	230
Chambre à injection		150
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 mL.

Temps de rétention : 2-chloroéthanol = environ 7,8 min.

Limite :

– *2-chloroéthanol* : au maximum 0,5 fois la surface du pic dû au 2-chloroéthanol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'hydroxyéthylcellulose satisfait à l'essai limite C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g d'hydroxyéthylcellulose.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydroxyéthylcellulose.

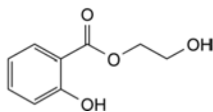
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la viscosité apparente, en millipascals-secondes, pour une solution d'hydroxyéthylcellulose à 2 pour cent *m/m*.

01/2008:1225

HYDROXYÉTHYLE (SALICYLATE D')

Hydroxyethylis salicylas



$C_9H_{10}O_4$ M_r 182.2

[87-28-5]

DÉFINITION

2-Hydroxybenzoate de 2-hydroxyéthyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, incolore ou sensiblement incolore, ou cristaux incolores.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 21 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Indice de réfraction (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pellicules minces.

Comparaison : *salicylate d'hydroxyéthyle SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL d'*eau R* et 0,2 mL de *solution de chlorure ferrique R2.* Il apparaît une coloration rouge-violet qui disparaît immédiatement après addition de 2 mL d'*acide acétique dilué R.* Une très faible coloration violette peut persister.

E. Dans un tube à essai d'une longueur de 160 mm, mélangez 1,0 g de salicylate d'hydroxyéthyle avec 2,0 g de *sulfate de manganèse R* finement pulvérisé. Dans la partie supérieure du tube à essai, introduisez jusqu'à une profondeur de 2 cm une languette de papier filtre imprégnée d'un mélange récemment préparé de 1 volume d'une solution de *diéthanolamine R* à 20 pour cent *V/V* et de 11 volumes d'une solution de *nitroprussiate de sodium R* à 50 g/L, ajusté à pH 9,8 avec de l'*acide chlorhydrique 1 M.* Chauffez le tube à essai sur une flamme nue pendant 1-2 min. Le papier filtre se colore en bleu.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de salicylate d'hydroxyéthyle dans 40 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R.*

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 2 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M.* La solution est jaune. Ajoutez 0,3 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M.* La solution est rouge.

Densité (*2.2.5*) : 1,252 à 1,257.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,548 à 1,551.

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,50 g de salicylate d'hydroxyéthyle dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 2 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *salicylate d'hydroxyéthyle SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 2,5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (c). Dissolvez 0,10 g d'*éthylèneglycol R* dans du *méthanol R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Prélevez 1,25 mL de solution et complétez à 10 mL avec du *méthanol R.*

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acétate d'éthyle R, acide acétique glacial R* et *cyclohexane R* (20:20:60 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air froid.

Détection A : en lumière ultraviolette à 254 nm.

Limites A :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent).

Détection B : pulvérisez de la *solution de vanadate d'ammonium R* et chauffez à 100 °C pendant 10 min. Laissez refroidir la plaque pendant 10 min et examinez à la lumière du jour.

Limites B : dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) :

– *impureté B* : s'il apparaît une tache correspondant à l'impureté B, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),

– *toute autre impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale et qu'une tache correspondant à l'impureté B, aucune d'entres elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent).

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente une tache nettement visible.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R.* La solution satisfait à l'essai limite des chlorures.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 250 ppm.

Prélevez 12 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R.* La solution satisfait à l'essai limite des sulfates.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de salicylate d'hydroxyéthyle.

DOSAGE

Dans une fiole à bouchon rodé, dissolvez 0,125 g de salicylate d'hydroxyéthyle dans 30 mL d'*acide acétique glacial R.* Ajoutez 10 mL d'*acide sulfurique dilué R,* 1,5 g de *bromure de potassium R* et 50,0 mL de *bromate de potassium 0,0167 M.* Fermez immédiatement la fiole et laissez reposer à l'abri de la

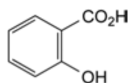
lumière pendant 15 min. Ajoutez 1,5 g d'*iodure de potassium R* immédiatement après avoir enlevé le bouchon et titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en ajoutant vers la fin du titrage 1 mL de *solution d'amidon R*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *bromate de potassium 0,0167 M* correspond à 4,555 mg de $C_9H_{10}O_4$.

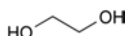
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. acide 2-hydroxybenzènecarboxylique (acide salicylique),

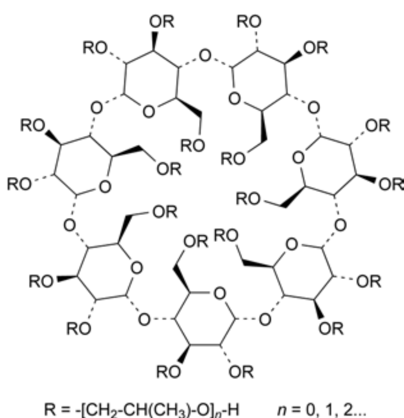


B. éthane-1,2-diol (éthylèneglycol).

01/2009:1804

HYDROXYPROPYLBÉTADEX

Hydroxypropylbetadexum



$C_{42}H_{70}O_{35}(C_3H_6O)_x$ avec x = 7*SM*

DÉFINITION

L'hydroxypropylbétadex (éther 2-hydroxypropylique de β-cyclodextrine) est un éther poly(hydroxypropylique) partiel du bétadex. Le nombre de groupes hydroxypropyle par unité d'anhydroglucose, exprimé en substitution molaire *SM*, est d'au minimum 0,40 et d'au maximum 1,50 et il est égal, à 10 pour cent près, à la valeur indiquée sur l'étiquette.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, amorphe ou cristalline.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le propylèneglycol.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *hydroxypropylbétadex SCR*.

Résultats : le spectre obtenu avec l'hydroxypropylbétadex présente les mêmes bandes d'absorption que celles du spectre obtenu avec l'*hydroxypropylbétadex SCR*. Du fait des différences dans la substitution de la substance, l'intensité de certaines bandes d'absorption peut varier.

B. Aspect de la solution (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'hydroxypropylbétadex dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*) même après refroidissement à température ambiante.

Dissolvez 1,0 g d'hydroxypropylbétadex dans 2,0 mL d'*eau R*, en chauffant.

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 200 μS·cm^{-1}.

Mesurez la conductivité de la solution S tout en maintenant doucement sous agitation magnétique.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,50 g d'hydroxypropylbétadex dans de l'*eau R* en chauffant ; refroidissez et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,15 g de *bétadex SCR* et 0,25 g de *propylèneglycol R* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Précolonne :

– *phase stationnaire* : *gel de silice phénylsilylé pour chromatographie R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice phénylsilylé pour chromatographie R*,
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *eau pour chromatographie R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : réfractomètre différentiel, à 40 °C.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention de l'impureté A.

Rétention relative par rapport à l'impureté B (temps de rétention = environ 2,5 min) : impureté A = environ 4,2 ; hydroxypropylbétadex = environ 6 en début d'élution.

L'hydroxypropylbétadex est élué en un pic très large ou en plusieurs pics.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4 entre les pics dus aux impuretés A et B.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,04 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A et B* : au maximum 0,4 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,02 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des éventuels pics éluant avant l'impureté B et après l'impureté A.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé par séchage à l'étuve à 120 °C pendant 2 h sur 1,000 g d'hydroxypropylbétadex.

Monographies F-H

Substitution molaire. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (*2.2.33*).

La substitution molaire (*SM*) est calculée à partir du rapport entre le signal dû aux 3 protons du groupe méthyle faisant partie du groupe hydroxypropyle et le signal dû au proton lié au carbone C1 (proton glycosidique) des unités d'anhydroglucose.

Utilisez un spectromètre de résonance magnétique nucléaire (RMN) à transformée de Fourier d'une fréquence d'au minimum 250 MHz, adapté à la mesure des spectres protoniques et à l'analyse quantitative, à une température d'au minimum 25 °C.

Introduisez au minimum l'équivalent de 10,0 mg d'hydroxypropylbétadex (substance desséchée) dans un tube à RMN de 5 mm, muni d'une turbine pour enregistrer le spectre en rotation. Ajoutez environ 0,75 mL d'*oxyde de deutérium R1*. Fermez le tube, mélangez soigneusement et adaptez la turbine.

Réglez les instruments de façon appropriée (fréquence, gain, résolution numérique, rotation de l'échantillon, gradients de champ, réglage de la sonde, résolution/données de mesure, gain du récepteur etc.) pour obtenir un spectre adapté à une analyse quantitative (FID (Free Induction Delay) satisfaisant, pas de distorsion du spectre après la transformée de Fourier et les corrections de phase). Le délai de relaxation doit être adapté à l'angle d'impulsion pour obtenir une relaxation suffisante des protons concernés entre 2 impulsions (par exemple : 10 s pour une impulsion à 90°).

Enregistrez le FID, en effectuant au moins 8 accumulations, de façon à obtenir une fenêtre spectrale comprise au minimum entre 0 ppm et 6,2 ppm, par rapport au signal des protons échangeables (solvant) à 4,8 ppm (25 °C).

Additionnez des points de valeur zéro de telle sorte que la taille du fichier à transformer soit au moins égale à 3 fois la taille du fichier d'acquisition et effectuez la transformation de Fourier sans appliquer de correction de Gauss (GB = 0) et en utilisant une multiplication exponentielle avec un facteur d'élargissement de raies d'au maximum 0,2 (LB ≤ 0,2). Lancez le sous-programme d'intégration après les corrections de phases et la correction de la ligne de base entre 0,5 ppm et 6,2 ppm.

Mesurez la surface des pics du doublet issus des groupes méthyle à 1,2 ppm (A_1), et la surface des pics des signaux issus des protons glycosidiques entre 5 ppm et 5,4 ppm (A_2).

La substitution molaire est obtenue à l'aide de l'équation suivante :

$$SM = \frac{A_1}{(3 \times A_2)}$$

A_1 = surface du signal dû aux 3 protons des groupes méthyle faisant partie des groupes hydroxypropyle,

A_2 = surface des signaux dus aux protons glycosidiques.

Le degré de substitution représente le nombre de groupe hydroxypropyle par molécule de β-cyclodextrine et il est obtenu en multipliant *SM* par 7.

Contamination microbienne

Si l'hydroxypropylbétadex est destiné à la fabrication de préparations parentérales :

– DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Si l'hydroxypropylbétadex n'est pas destiné à la fabrication de préparations parentérales :

– DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*),
– DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*),
– absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*),
– absence de salmonelles (*2.6.13*).

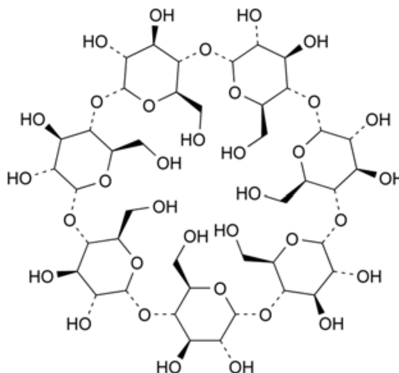
Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 10 UI/g, si l'hydroxypropylbétadex est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

ÉTIQUETAGE

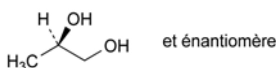
L'étiquette indique :

– la substitution molaire (*SM*),
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

IMPURETÉS



A. cycloheptakis-(1→4)-(α-D-glucopyranosyl) (bétadex ou cyclomaltoheptaose ou β-cyclodextrine),



B. (*RS*)-propane-1,2-diol (propylèneglycol).

01/2008:0337
corrigé 6.0

HYDROXYPROPYLCELLULOSE

Hydroxypropylcellulosum

[9004-64-2]

DÉFINITION

Cellulose partiellement *O*-(2-hydroxypropylée).

L'hydroxypropylcellulose peut contenir au maximum 0,6 pour cent de silice (SiO_2).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés blancs ou blanc-jaune, hygroscopiques après dessiccation.

Solubilité : soluble dans l'eau froide, dans l'acide acétique glacial, dans l'éthanol anhydre, dans le méthanol, dans le propylèneglycol et dans un mélange de 10 parties de méthanol et de 90 parties de chlorure de méthylène en donnant des solutions colloïdales, assez soluble ou peu soluble dans l'acétone suivant le degré de substitution, pratiquement insoluble dans l'eau chaude, dans l'éthylèneglycol et dans le toluène.

IDENTIFICATION

A. Chauffez au bain-marie en agitant 10 mL de solution S (voir Essai). La solution devient trouble ou il se forme un précipité floconneux quand la température est supérieure à 40 °C. La solution redevient limpide après refroidissement.

B. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,3 mL d'*acide acétique dilué R* et 2,5 mL d'une solution d'*acide tannique R* à 100 g/L. Il se forme un précipité floconneux blanc-jaune soluble dans l'*ammoniaque diluée R1*.

C. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 160 mm, mélangez intimement 1 g d'hydroxypropylcellulose et 2 g de *sulfate de manganèse R* finement pulvérisé. Dans la partie supérieure du tube, introduisez sur 2 cm, une bandelette de papier filtre imprégné d'un mélange récemment préparé de 1 volume d'une solution de *diéthanolamine R* à 20 pour cent *V/V* et de 11 volumes d'une solution de *nitroprussiate de sodium R* à 50 g/L, ajustée à environ pH 9,8 avec de l'*acide chlorhydrique 1 M*. Plongez le tube sur 8 cm dans

un bain d'huile de silicone à 190-200 °C. Le papier filtre se colore en bleu dans les 10 min qui suivent. Effectuez un essai à blanc.

D. Dissolvez complètement sans chauffer 0,2 g d'hydroxypropylcellulose dans 15 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 70 pour cent *m/m*. Versez la solution dans 100 mL d'*eau R* glacée en agitant et complétez à 250 mL avec de l'*eau R* glacée. Dans un tube à essai, mélangez soigneusement, en refroidissant dans de l'eau glacée, 1 mL de cette solution avec 8 mL d'*acide sulfurique R* ajoutés goutte à goutte. Chauffez au bain-marie pendant exactement 3 min et refroidissez immédiatement dans de l'eau glacée. Toujours à froid, ajoutez prudemment 0,6 mL de *solution de ninhydrine R2* et mélangez soigneusement. Laissez reposer à 25 °C. Il apparaît immédiatement une coloration rose qui vire au violet dans les 100 min qui suivent.

E. Versez 1 mL de solution S sur une plaque de verre. Après évaporation de l'eau, il se forme une mince pellicule.

F. 0,2 g d'hydroxypropylcellulose ne se dissout pas dans 10 mL de *toluène R*, mais se dissout complètement dans 10 mL d'*éthanol anhydre R*.

ESSAI

Solution S. Dans 50 g d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* chauffée à 90 °C, introduisez en agitant une quantité d'hydroxypropylcellulose correspondant à 1,0 g de substance desséchée. Laissez refroidir, puis ajustez la masse de la solution à 100 g avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Continuez à agiter jusqu'à dissolution complète.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 8,5 pour la solution S.

Viscosité apparente (*2.2.10*) : 75 pour cent à 140 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Introduisez tout en mélangeant une quantité d'hydroxypropylcellulose correspondant à 6,00 g de substance desséchée, dans 150 g d'*eau R* chauffée à 90 °C. Mélangez avec un agitateur à hélice pendant 10 min, placez le flacon dans un bain d'eau glacée et continuez à mélanger dans le bain d'eau glacée pendant 40 min jusqu'à dissolution complète. Ajustez la masse de la solution à 300 g et centrifugez-la pour éliminer les éventuelles bulles d'air. Ajustez la température de la solution à 20 ± 0,1 °C. Déterminez la viscosité à 20 °C à l'aide d'un viscosimètre rotatif et à une vitesse de cisaillement de 10 s^{-1}.

Dans le cas d'un produit de basse viscosité, utilisez une quantité suffisante de substance à examiner pour préparer une solution à la concentration indiquée sur l'étiquette.

Silice : au maximum 0,6 pour cent.

Au résidu obtenu dans l'essai des cendres sulfuriques, ajoutez une quantité suffisante d'*éthanol à 96 pour cent R* pour humecter complètement le résidu. Ajoutez 6 mL d'*acide fluorhydrique R* en petites portions. Evaporez à siccité à 95-105 °C en prenant soin d'éviter la projection de particules. Refroidissez et lavez les parois du creuset de platine avec 6 mL d'*acide fluorhydrique R*. Ajoutez 0,5 mL d'*acide sulfurique R* et évaporez à siccité. Elevez progressivement la température et calcinez à 900 ± 50 °C, laissez refroidir dans un dessiccateur et pesez. La différence entre la masse du résidu obtenu dans l'essai des cendres sulfuriques et la masse du résidu final correspond à la masse de silice dans la substance à examiner.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,5 pour cent.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'hydroxypropylcellulose satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) au maximum 7,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'hydroxypropylcellulose.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,6 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydroxypropylcellulose dans un creuset de platine.

ÉTIQUETAGE

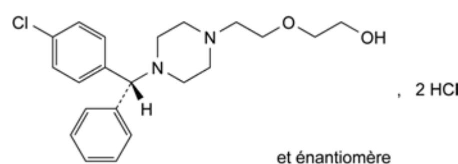
L'étiquette indique :

– la viscosité apparente, en millipascals-secondes, pour une solution d'hydroxypropylcellulose à 2 pour cent *m/m*,
– dans le cas d'un produit à basse viscosité, la concentration de la solution à utiliser et la viscosité apparente en millipascals-secondes,
– dans les cas appropriés, que la substance contient de la silice.

01/2008:0916
corrigé 6.0

HYDROXYZINE (CHLORHYDRATE D')

Hydroxyzini hydrochloridum



$C_{21}H_{29}Cl_3N_2O_2$ M_r 447,8
[2192-20-3]

DÉFINITION

Dichlorhydrate de (*RS*)-2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]pipérazin-1-yl]éthoxy]éthanol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans l'acétone.

F : environ 200 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *chlorhydrate d'hydroxyzine SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g de chlorhydrate d'hydroxyzine dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,50 g de *chlorhydrate d'hydroxyzine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,50 g de *dichlorhydrate de méclozine R* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 2 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, éthanol à 96 pour cent R, toluène R* (1:24:75 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Monographies F-H

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution d'iodobismuthate de potassium R2*.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate d'hydroxyzine dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 15 mL avec le même solvant. Ajoutez 15 mL de solution saturée d'*acide picrique R* dans l'*éthanol à 96 pour cent R*. Laissez reposer pendant 15 min. Il se forme un précipité. Filtrez. Dissolvez le précipité dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et laissez cristalliser. Amorcez la cristallisation, si nécessaire, en frottant la paroi du tube avec une baguette de verre. Le point de fusion (*2.2.14*) des cristaux est de 189 °C à 192 °C.

D. Le chlorhydrate d'hydroxyzine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

Monographies F-H

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate d'hydroxyzine dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de chlorhydrate d'hydroxyzine dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *chlorhydrate d'hydroxyzine SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 3,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm).

Phase mobile : dissolvez 0,5 g de *méthanesulfonate de sodium R* dans un mélange de 14 ml de *triéthylamine R*, de 300 mL d'*acétonitrile R* et de 686 mL d'*eau R*, puis ajustez à pH 2,7 avec de l'*acide sulfurique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'hydroxyzine.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 10, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic immédiatement avant le pic dû à l'hydroxyzine et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'hydroxyzine.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 1/3 de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,03 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate d'hydroxyzine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'hydroxyzine.

DOSAGE

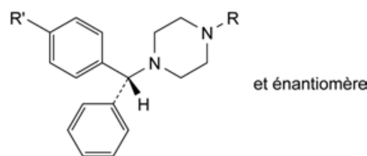
Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate d'hydroxyzine dans 10 mL d'*acide acétique anhydre R*. Ajoutez 40 mL d'*anhydride acétique R* et titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 22,39 mg de $C_{21}H_{29}Cl_3N_2O_2$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



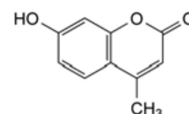
A. R = H, R′ = Cl : (*RS*)-1-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-pipérazine,

B. R = CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-OH, R′ = H : 2-[2-[4-(diphénylméthyl)pipérazin-1-yl]éthoxy]éthanol (décloxizine).

01/2008:1786
corrigé 6.0

HYMÉCROMONE

Hymecromonum



$C_{10}H_8O_3$ M_r 176,2
[90-33-5]

DÉFINITION

7-Hydroxy-4-méthyl-2*H*-1-benzopyran-2-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans le chlorure de méthylène. L'hymécromone se dissout dans les solutions diluées d'ammoniaque.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *hymécromone SCR*.

ESSAI

Absorbance (*2.2.25*). Dissolvez 50 mg d'hymécromone dans 10 mL de *solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,4 R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 1,0 mL de solution, ajoutez 10 mL de *solution tampon chlorure*

d'ammonium pH 10,4 R et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Examinée de 200 nm à 400 nm, la solution présente 2 maximums d'absorption à 229 nm et 360 nm et un minimum d'absorption à 276 nm. L'absorbance spécifique au maximum d'absorption à 360 nm est de 1020 à 1120.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon. A 280 mL d'une solution de *phosphate monosodique R* à 1,56 g/L, ajoutez 720 mL d'une solution de *phosphate disodique R* à 3,58 g/L. Ajustez à pH 7 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 100 g/L.

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'hymécromone dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*hymécromone SCR*, 10 mg d'*impureté A d'hymécromone SCR* et 10 mg d'*impureté B d'hymécromone SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (10 μm) à particules sphériques.

Phase mobile : *méthanol R*, solution tampon (465:535 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 270 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'hymécromone.

Rétention relative par rapport à l'hymécromone (temps de rétention = environ 6 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté B = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus à l'impureté A et à l'impureté B et au minimum 3 entre les pics dus à l'impureté B et à l'hymécromone.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant à l'hymécromone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic correspondant à l'hymécromone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic correspondant à l'hymécromone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,01 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 1,5 g d'hymécromone dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *diméthylformamide R* et complétez à 18 mL avec le même mélange de solvants. La solution satisfait à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *diméthylformamide R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g d'hymécromone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hymécromone.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g d'hymécromone dans 80 mL de *2-propanol R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

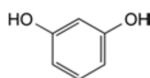
1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M* correspond à 17,62 mg de $C_{10}H_8O_3$.

CONSERVATION

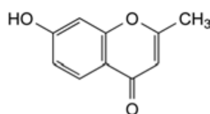
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. benzène-1,3-diol (résorcinol),

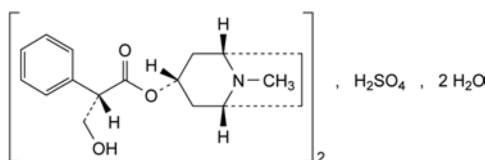


B. 7-hydroxy-2-méthyl-4*H*-1-benzopyran-4-one.

01/2008:0501

HYOSCYAMINE (SULFATE D')

Hyoscyamini sulfas



$C_{34}H_{48}N_2O_{10}S,2H_2O$ M_r 713
[620-61-1]

DÉFINITION

Sulfate de bis[(2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle] dihydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou aiguilles incolores.

Solubilité : très soluble dans l'eau, assez soluble ou soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : C, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *sulfate d'hyoscyamine SCR*.

C. A 0,5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 2 mL d'*acide acétique dilué R* et chauffez. A la solution chaude, ajoutez 4 mL de *solution d'acide picrique R*. Laissez refroidir en agitant de temps en temps. Recueillez les cristaux, lavez-les avec 2 fois 3 mL d'*eau R* glacée et séchez-les à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) des cristaux est de 164 °C à 168 °C.

D. A environ 1 mg de sulfate d'hyoscyamine, ajoutez 0,2 mL d'*acide nitrique fumant R* et évaporez à siccité au bain-marie. Dissolvez le résidu dans 2 mL d'*acétone R* et ajoutez 0,2 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 30 g/L dans le *méthanol R*. Il se développe une coloration violette.

E. Le sulfate d'hyoscyamine donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

Monographies F-H

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de sulfate d'hyoscyamine dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,2.

Dissolvez 0,5 g de sulfate d'hyoscyamine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 24 à – 29 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 60,0 mg de sulfate d'hyoscyamine dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté E d'hyoscyamine SCR* dans la solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la solution à examiner. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 μm),
– *température* : 25 ± 1 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 3,5 g de *dodécylsulfate de sodium R* dans 606 mL d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 7,0 g/L préalablement ajustée à pH 3,3 avec de l'*acide phosphorique 0,05 M,* puis mélangez avec 320 mL d'*acétonitrile R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2,0	95	5
2,0 - 20,0	95 → 70	5 → 30
20,0 - 20,1	70 → 95	30 → 5
20,1 - 25,0	95	5

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 μL.

Rétention relative par rapport à l'hyoscyamine (temps de rétention = environ 10,5 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,67 ; impureté C = environ 0,72 ; impureté D = environ 0,8 ; impureté E = environ 0,9 ; impureté F = environ 1,1 ; impureté G = environ 1,8.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dû à l'hyoscyamine et à l'impureté E,
– *facteur de symétrie* : au maximum 2,5 pour le pic dû à l'hyoscyamine.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,3 ; impureté G = 0,6 ;
– *impureté E* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent) ;
– *impuretés A, B, C, D, F, G* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 2,0 pour cent à 5,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g de sulfate d'hyoscyamine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum à 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulfate d'hyoscyamine.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de sulfate d'hyoscyamine dans 25 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

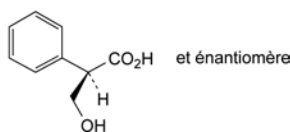
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 67,7 mg de $C_{34}H_{48}N_2O_{10}S$.

CONSERVATION

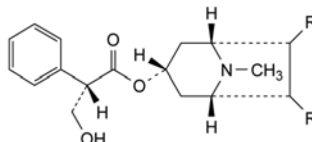
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.

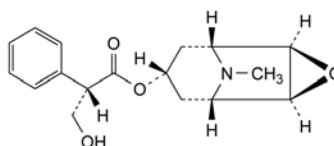


A. acide (2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoïque (acide DL-tropique),

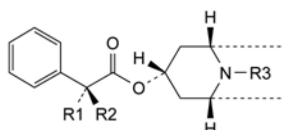


B. R = OH, R′ = H : (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,3*S*,5*R*,6*RS*)-6-hydroxy-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (7-hydroxyhyoscyamine),

C. R = H, R′ = OH : (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*S*,3*R*,5*S*,6*RS*)-6-hydroxy-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (6-hydroxyhyoscyamine),



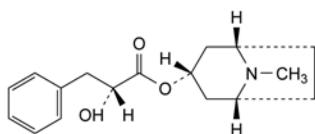
D. (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-méthyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]non-7-yle (scopolamine),



E. R1 = CH_2OH, R2 = R3 = H : (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (norhyoscyamine),

G. R1 + R2 = CH_2, R3 = CH_3 : 2-phénylprop-2-énoate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (apoatropine),

Monographies F-H



F. (2*R*)-2-hydroxy-3-phénylpropanoate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (littorine).

01/2008:0348
corrigé 6.3

HYPROMELLOSE

Hypromellosum

[9004-65-3]

DÉFINITION

Hydroxypropylméthylcellulose.

Cellulose partiellement *O*-méthylée et *O*-(2-hydroxypropylée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés blancs, blanc-jaune ou blanc-gris, hygroscopiques après dessiccation.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau chaude, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le toluène. L'hypromellose se dissout dans l'eau froide en donnant une solution colloïdale.

IDENTIFICATION

A. Dans un vase à précipiter, introduisez 100 mL d'*eau R* et répartissez uniformément à la surface 1,0 g d'hypromellose, en tapotant légèrement le haut du vase si nécessaire pour former une couche régulière. Laissez reposer pendant 1-2 min. La poudre s'agrège à la surface du liquide.

B. Dans 100 mL d'*eau R* bouillante, introduisez uniformément 1,0 g d'hypromellose. Agitez le mélange au moyen d'un agitateur magnétique à barreau de 25 mm de longueur. Il se forme une pâte dont les particules ne se dissolvent pas. Refroidissez cette pâte à 10 °C et agitez avec un agitateur magnétique. Il se forme une solution limpide ou légèrement trouble de consistance variable selon le degré de viscosité.

C. A 0,1 mL de la solution obtenue dans l'identification B, ajoutez 9 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 90 pour cent *V/V*. Agitez et chauffez au bain-marie pendant exactement 3 min, puis refroidissez immédiatement dans un bain de glace. Ajoutez avec précaution 0,6 mL d'une solution de *ninhydrine R* à 20 g/L, agitez et laissez reposer à 25 °C. Il se développe une coloration rouge, qui vire au pourpre dans les 100 min.

D. Déposez 2-3 mL de la solution obtenue dans l'identification B sur une lame de verre, sous la forme d'une fine pellicule, et laissez l'eau s'évaporer. Il se forme sur la lame une pellicule cohérente translucide.

E. Dans un vase à précipiter, introduisez exactement 50 mL d'*eau R* et ajoutez exactement 50 mL de la solution obtenue dans l'identification B. Plongez un thermomètre dans la solution. Agitez au moyen d'un agitateur magnétique couplé à une plaque chauffante et commencez à chauffer en appliquant un gradient de montée en température de 2-5 °C par minute. Relevez la température à laquelle se manifeste un début d'accroissement de turbidité, qui est appelée température de floculation. La température de floculation est supérieure à 50 °C.

ESSAI

Solution S. Dans 50 g d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* chauffée à 90 °C, introduisez en agitant une quantité d'hypromellose correspondant à 1,0 g de substance desséchée. Laissez refroidir, puis ajustez la masse de la solution à 100 g avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Continuez à agiter jusqu'à dissolution complète.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 8,0 pour la solution préparée comme décrit sous Viscosité apparente.

Effectuez l'essai à 20 ± 2 °C. Lisez la valeur du pH 5 ± 0,5 min après immersion de la sonde.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'hypromellose satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 1 h sur 1,000 g d'hypromellose.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hypromellose.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substances satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour l'hypromellose utilisée comme liant, viscosifiant ou agent filmogène.

Viscosité apparente : 80 pour cent à 120 pour cent de la valeur nominale pour les échantillons de viscosité inférieure à 600 mPa·s (Procédé 1) ; 75 pour cent à 140 pour cent de la valeur nominale pour les échantillons de viscosité égale ou supérieure à 600 mPa·s (Procédé 2).

Procédé 1, applicable aux échantillons de viscosité inférieure à 600 mPa·s. Pesez exactement une quantité d'hypromellose correspondant à 4,000 g de substance desséchée. Transférez-la dans un flacon à large ouverture et ajustez la masse à 200,0 g avec de l'*eau R* chaude. Obturez le flacon, puis placez sous agitation mécanique à 400 ± 50 tr/min pendant 10-20 min pour disperser et mouiller totalement les particules. Raclez si nécessaire les parois du flacon avec une spatule pour faire tomber les particules non dissoutes qui peuvent s'y être déposées, puis poursuivez l'agitation pendant encore 20-40 min dans un bain d'eau froide maintenu à température inférieure à 10 °C. Ajustez au besoin la masse de la solution à 200,0 g avec de l'*eau R* froide. Centrifugez si nécessaire pour éliminer les bulles d'air, puis ôtez la mousse éventuellement formée à l'aide d'une spatule. Déterminez la viscosité de la solution par la méthode au tube capillaire (*2.2.9*) afin d'obtenir la viscosité cinématique ν. Déterminez séparément la masse volumique ρ (*2.2.5*) de la solution et calculez la viscosité dynamique η d'après la relation $\eta = \rho\nu$.

Procédé 2, applicable aux échantillons de viscosité égale ou supérieure à 600 mPa·s. Pesez exactement une quantité d'hypromellose correspondant à 10,00 g de substance desséchée. Transférez-la dans un flacon à large ouverture et ajustez la masse à 500,0 g avec de l'*eau R* chaude. Obturez le flacon, puis placez sous agitation mécanique à 400 ± 50 tr/min pendant 10-20 min pour disperser et mouiller totalement les particules. Raclez si nécessaire les parois du flacon avec une spatule pour

faire tomber les particules non dissoutes qui peuvent s'y être déposées, puis poursuivez l'agitation pendant encore 20-40 min dans un bain d'eau froide maintenu à température inférieure à 10 °C. Ajustez au besoin la masse de la solution à 500,0 g avec de l'*eau R* froide. Centrifugez si nécessaire pour éliminer les bulles d'air, puis ôtez la mousse éventuellement formée à l'aide d'une spatule. Déterminez la viscosité (*2.2.10*) de la solution à 20 ± 0,1 °C à l'aide d'un viscosimètre rotatif.

Appareil : viscosimètre rotatif, type un cylindre et un rotor.

Numéro de rotor, vitesse de rotation et facteur multiplicateur : appliquer les conditions spécifiées dans le Tableau 0348.-1.

Mettez le mobile en rotation pendant 2 min avant de procéder à la lecture. Laissez s'écouler 2 min entre les mesures. Répétez 2 fois chaque mesure et déterminez la moyenne des 3 valeurs obtenues.

Tableau 0348.-1.

Viscosité nominale* (mPa·s)	Numéro de rotor	Vitesse de rotation (tr/min)	Facteur multiplicateur
600 à moins de 1400	3	60	20
1400 à moins de 3500	3	12	100
3500 à moins de 9500	4	60	100
9500 à moins de 99 500	4	6	1000
99 500 ou plus	4	3	2000

* la viscosité nominale est fondée sur les spécifications du fabricant.

Monographies F-H

Degré de substitution. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Appareillage :

– *flacon à réaction* : flacon de 5 mL résistant à la pression, d'une hauteur de 50 mm, d'un diamètre externe de 20 mm et d'un diamètre interne de 13 mm au niveau de l'ouverture, muni d'une fermeture hermétique à la pression de type membrane de caoutchouc-butyle recouverte d'une couche de téflon et sertie avec une capsule d'aluminium ou un autre dispositif assurant une étanchéité suffisante,

– *module de chauffage* : module constitué d'un bloc chauffant carré en aluminium percé de trous de 20 mm de diamètre et 32 mm de profondeur afin de pouvoir accueillir les flacons ; le mélange du contenu des flacons est assuré par un agitateur magnétique intégré au module de chauffage ou par un agitateur à mouvement alternatif fonctionnant à environ 100 cycles/min.

Solution d'étalon interne : solution d'*octane R* à 30 g/L dans du *xylène R*.

Solution à examiner. Pesez 65,0 mg d'hypromellose et introduisez-les dans un flacon à réaction, puis ajoutez 0,06-0,10 g d'*acide adipique R*, 2,0 mL de solution d'étalon interne et 2,0 mL d'*acide iodhydrique R*. Obturez et scellez immédiatement le flacon, puis pesez exactement. Placez sous agitation continue pendant 60 min dans le bloc chauffant réglé de façon à maintenir le contenu du flacon à une température de 130 ± 2 °C ; à défaut de pouvoir utiliser un agitateur magnétique ou un agitateur à mouvement alternatif, agitez bien le flacon à la main à intervalles de 5 min pendant les 30 premières minutes de chauffage. Laissez refroidir le flacon, puis pesez exactement à nouveau. Si la perte de masse est inférieure à 0,50 pour cent de la masse du contenu du flacon et si aucun signe de fuite n'est détecté, utilisez la phase supérieure du mélange comme solution à examiner.

Solution témoin. Dans un autre flacon à réaction, introduisez 0,06-0,10 g d'*acide adipique R*, 2,0 mL de solution d'étalon interne et 2,0 mL d'*acide iodhydrique R*. Obturez et scellez le flacon, puis pesez exactement. Ajoutez 15-22 μL d'*iodure d'isopropyle R* à travers la membrane, au moyen d'une seringue. Pesez exactement, puis ajoutez de la même manière 45 μL d'*iodure de méthyle R* et pesez à nouveau exactement. Agitez bien le flacon et utilisez la phase supérieure comme solution témoin.

Colonne :

– *dimensions* : l = 1,8-3 m, Ø = 3-4 mm,

– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires pour chromatographie en phase gazeuse R* imprégnée de 10-20 pour cent de *poly(diméthyl)(75)(diphényl)(25)-siloxane R* (épaisseur du film 125-150 μm),

– *température* : 100 °C.

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R* (conductivité thermique) ; *hélium pour chromatographie R* ou *azote pour chromatographie R* (ionisation de flamme).

Débit : ajusté de façon à obtenir un temps de rétention d'environ 10 min pour l'étalon interne.

Détection : ionisation de flamme ou conductivité thermique.

Injection : 1-2 μL.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : satisfaisante entre les pics dus à l'iodure de méthyle (1[er] pic), à l'iodure d'isopropyle (2[e] pic) et à l'étalon interne (3[e] pic).

Calcul :

– *groupes méthoxy et hydroxypropoxy* : calculez les rapports Q_1 et Q_2 entre la surface des pics dus respectivement à l'iodure de méthyle et à l'iodure d'isopropyle et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, et les rapports Q_3 et Q_4 entre la surface des pics dus respectivement à l'iodure de méthyle et à l'iodure d'isopropyle et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Calculez la teneur pour cent en groupes méthoxy à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{Q_1}{Q_3} \times \frac{m_1}{m} \times 21,864$$

Calculez la teneur pour cent en groupes hydroxypropoxy à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{Q_2}{Q_4} \times \frac{m_2}{m} \times 44,17$$

m_1 = masse d'iodure de méthyle dans la solution témoin, en milligrammes,

m_2 = masse d'iodure d'isopropyle dans la solution témoin, en milligrammes,

m = masse de la prise d'essai (substance desséchée), en milligrammes.

Type de substitution	Groupes méthoxy (pour cent)	Groupes hydroxypropoxy (pour cent)
1828	16,5 à 20,0	23,0 à 32,0
2208	19,0 à 24,0	4,0 à 12,0
2906	27,0 à 30,0	4,0 à 7,5
2910	28,0 à 30,0	7,0 à 12,0

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour l'hypromellose utilisée comme agent matriciel dans les comprimés à libération prolongée.

Viscosité apparente : voir essai ci-dessus.

Degré de substitution : voir essai ci-dessus.

Distribution de la masse moléculaire (*2.2.30*).

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Aptitude à l'écoulement des poudres (*2.9.36*).

04/2008:0347
corrigé 6.3

HYPROMELLOSE (PHTALATE D')

Hypromellosi phthalas

DÉFINITION

Phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose.

Monoester de l'acide phtalique et de l'hypromellose, contenant des groupes méthoxy (-OCH_3), 2-hydroxypropoxy (-$OCH_2CHOHCH_3$) et phtaloyle (*o*-carboxybenzoyle $C_8H_5O_3$).

CARACTÈRES

Aspect : poudre granuleuse ou paillettes fluides, blanches ou sensiblement blanches.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans un mélange à volumes égaux d'acétone et de méthanol et dans un mélange à volumes égaux de méthanol et de chlorure de méthylène, très peu soluble dans l'acétone et dans le toluène, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez 40 mg de phtalate d'hypromellose dans 1 mL d'un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*. Etalez 2 gouttes de cette solution entre 2 plaques de chlorure de sodium. Retirez une des 2 plaques afin d'évaporer le solvant.

Comparaison : *phtalate d'hypromellose SCR*.

ESSAI

Acide phtalique libre. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez, à l'aide d'ultrasons, 0,20 g de phtalate d'hypromellose dans environ 50 mL d'*acétonitrile R*. Ajoutez 10 mL d'*eau R*, refroidissez à température ambiante, complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R* et mélangez.

Solution témoin. Dissolvez 12,5 mg d'*acide phtalique R* dans 125 mL d'*acétonitrile R*. Ajoutez 25 mL d'*eau R*, complétez à 250,0 mL avec de l'*acétonitrile R* et mélangez.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5-10 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R*, solution d'*acide trifluoracétique R* à 1 g/L (1:9 *V/V*).

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 10 µL.

Conformité du système : solution témoin :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 2 injections.

Limite :

– *acide phtalique* : au maximum 0,4 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1,0 pour cent).

Chlorures : au maximum 0,07 pour cent.

Dissolvez 1,0 g de phtalate d'hypromellose dans 40 mL d'*hydroxyde de sodium 0,2 M*. Ajoutez 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R* puis, goutte à goutte et en agitant, ajoutez de l'*acide nitrique dilué R* jusqu'à disparition de la coloration rouge. Ajoutez encore 20 mL d'*acide nitrique dilué R* en agitant. Chauffez au bain-marie en agitant jusqu'à ce que le précipité, d'abord gélatineux, devienne granuleux. Refroidissez et centrifugez. Séparez la phase liquide et lavez le résidu avec 3 fois 20 mL d'*eau R*, en séparant les eaux de lavage par centrifugation. Réunissez les phases liquides, complétez à 200 mL avec de l'*eau R*, mélangez et filtrez. A 50 mL de cette solution, ajoutez 1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M*. La solution n'est pas plus opalescente qu'une solution témoin préparée en mélangeant 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* avec 10 mL d'*hydroxyde de sodium 0,2 M*, puis en ajoutant 7 mL d'*acide nitrique dilué R* et 1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et en complétant à 50 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de phtalate d'hypromellose satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de phtalate d'hypromellose.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de phtalate d'hypromellose.

CONSERVATION

En récipient étanche.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le phtalate d'hypromellose utilisé comme agent d'enrobage gastrorésistant.

Viscosité apparente (*2.2.9*) : 80 pour cent à 120 pour cent de la valeur nominale.

Dissolvez 10 g de phtalate d'hypromellose, préalablement desséché à 105 °C pendant 1 h, dans 90 g d'un mélange à masses égales de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*, en mélangeant et en agitant.

Solubilité. 0,2 g de phthalate d'hypromellose ne se dissout pas dans l'*acide chlorhydrique 0,1 M* mais se dissout rapidement et totalement en agitant dans 100 mL de *solution tampon phosphate pH 6,8 R*.

Groupes phtaloyle : généralement 21,0 pour cent à 35,0 pour cent (substance anhydre).

Dissolvez 1,000 g de phtalate d'hypromellose dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*eau R*, de 2 volumes d'*acétone R* et de 2 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* et titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à obtention d'une faible coloration rose. Effectuez un titrage à blanc.

Calculez la teneur pour cent en groupes phtaloyle à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{149n}{(100 - a)\,m} - 1,795S$$

a = teneur pour cent en eau,

m = masse de la prise d'essai, en grammes,

n = volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé, en millilitres,

S = teneur pour cent en acide phtalique libre (voir Essai).

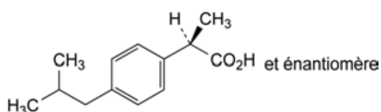
I

Ibuprofène.. 2385
Ichtammol.. 2387
Idoxuridine.. 2388
Ifosfamide.. 2389
Imipénem.. 2390
Imipramine (chlorhydrate d').. 2391
Immunoglobuline animale anti-lymphocytes T pour usage humain.. 2392
Immunoglobuline humaine anti-D.. 2396
Immunoglobuline humaine anti-D pour administration par voie intraveineuse.. 2396
Immunoglobuline humaine de la varicelle.. 2397
Immunoglobuline humaine de la varicelle pour administration par voie intraveineuse.. 2397
Immunoglobuline humaine de l'hépatite A.. 2398
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B.. 2398
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B pour administration par voie intraveineuse.. 2398
Immunoglobuline humaine normale.. 2399
Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse.. 2401
Immunoglobuline humaine rabique.. 2403
Immunoglobuline humaine rougeoleuse.. 2404
Immunoglobuline humaine rubéoleuse.. 2405
Immunoglobuline humaine tétanique.. 2405
Indapamide.. 2406
Indinavir (sulfate d').. 2408
Indométacine.. 2410
Inhibiteur d'α-1-protéinase humain.. 2411
myo-Inositol.. 2412
Insuline asparte.. 2413
Insuline biphasique (préparation injectable d').. 2415
Insuline bovine.. 2415
Insuline humaine.. 2417
Insuline-isophane biphasique (préparation injectable d').. 2420
Insuline-isophane (préparation injectable d').. 2420
Insuline lispro.. 2420
Insuline porcine.. 2423
Insuline (préparations injectables d').. 2425
Insuline soluble (préparation injectable d').. 2427
Insuline-zinc amorphe (suspension injectable d').. 2428
Insuline-zinc cristalline (suspension injectable d').. 2428
Insuline-zinc (suspension injectable d').. 2429
Interféron alfa-2 (solution concentrée d').. 2429
Interféron bêta-1a (solution concentrée d').. 2432
Interféron gamma-1b (solution concentrée d').. 2435
Iode.. 2438
Iodixanol.. 2439
Iohexol.. 2442
Iopamidol.. 2444
Iopanoïque (acide).. 2446
Iopromide.. 2447
Iotalamique (acide).. 2450
Iotrolane.. 2451
Ioxaglique (acide).. 2454
Ipratropium (bromure d').. 2456
Irbésartan.. 2457
Isoconazole.. 2458
Isoconazole (nitrate d').. 2460
Isoflurane.. 2461
Isoleucine.. 2462
Isomalt.. 2463
Isoniazide.. 2464
Isoprénaline (chlorhydrate d').. 2465
Isoprénaline (sulfate d').. 2466
Isopropyle (myristate d').. 2466
Isopropyle (palmitate d').. 2467
Isopropylique (alcool).. 2468
Isosorbide (dinitrate d') dilué.. 2469
Isosorbide (mononitrate d') dilué.. 2470
Isotrétinoïne.. 2472
Isoxsuprine (chlorhydrate d').. 2474
Isradipine.. 2475
Itraconazole.. 2477
Ivermectine.. 2478

04/2008:0721
corrigé 7.0

IBUPROFÈNE

Ibuprofenum



$C_{13}H_{18}O_2$ M_r 206,3
[15687-27-1]

DÉFINITION

Acide (2*RS*)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène. L'ibuprofène se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes et de carbonates alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 75 °C à 78 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg d'ibuprofène dans une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L et complétez à 100,0 mL avec la même solution alcaline.

Région spectrale : 240-300 nm, à l'aide d'un spectrophotomètre dont la largeur de bande est de 1,0 nm et la vitesse maximale de balayage de 50 nm/min.

Maximums d'absorption : à 264 nm et 272 nm.

Epaulement : à 258 nm.

Rapport des absorbances :

– A_{264} / A_{258} = 1,20 à 1,30,
– A_{272} / A_{258} = 1,00 à 1,10.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *ibuprofène SCR*.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg d'ibuprofène dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg d'*ibuprofène SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique anhydre R, acétate d'éthyle R, hexane R* (5:24:71 *V/V/V*).

Dépôt : 5 μL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à 120 °C pendant 30 min.

Détection : pulvérisez légèrement une solution de *permanganate de potassium R* à 10 g/L dans l'*acide sulfurique dilué R* et chauffez à 120 °C pendant 20 min. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g d'ibuprofène dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,05° à + 0,05°.

Dissolvez 0,50 g d'ibuprofène dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg d'ibuprofène dans 2 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL d'*impureté B d'ibuprofène SCR* et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétonitrile R1* (solution A). Dissolvez 20 mg d'*ibuprofène SCR* dans 2 mL d'*acétonitrile R1*, ajoutez 1,0 mL de solution A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*ibuprofène pour identification des pics SCR* (mélange des impuretés A, J et N) dans 1 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 5 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 0,5 volume d'*acide phosphorique R*, 340 volumes d'*acétonitrile R1* et 600 volumes d'*eau R*. Laissez équilibrer et complétez à 1000 volumes avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 25	100	0
25 - 55	100 → 15	0 → 85
55 - 70	15	85

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 20 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*ibuprofène pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, J et N.

Rétention relative par rapport à l'ibuprofène (temps de rétention = environ 21 min) : impureté J = environ 0,2 ; impureté N = environ 0,3 ; impureté A = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'ibuprofène. Si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile de la phase mobile A.

Limites :

– *impuretés A, J, N* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent),

Monographies I-L

– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,03 pour cent).

Impureté F. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution de méthylation. Prélevez 1 mL de *N,N-diméthylformamide diméthylacétal R* et 1 mL de *pyridine R* et complétez à 10 mL avec de l'*acétate d'éthyle R*.

Solution à examiner. Pesez environ 50,0 mg d'ibuprofène dans un flacon scellable, dissolvez dans 1,0 mL d'*acétate d'éthyle R*, ajoutez 1 mL de solution de méthylation, scellez et chauffez à 100 °C dans un bloc chauffant pendant 20 min. Laissez refroidir. Evaporez les réactifs sous un courant d'azote à température ambiante. Dissolvez le résidu dans 5 mL d'*acétate d'éthyle R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,5 mg d'*impureté F d'ibuprofène SCR* dans de l'*acétate d'éthyle R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Pesez environ 50,0 mg d'*ibuprofène SCR* dans un flacon scellable, dissolvez dans 1,0 mL de solution témoin (a), ajoutez 1 mL de solution de méthylation, scellez et chauffez à 100 °C dans un bloc chauffant pendant 20 min. Laissez refroidir. Evaporez les réactifs sous un courant d'azote à température ambiante. Dissolvez le résidu dans 5 mL d'*acétate d'éthyle R*.

Colonne :
– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 2 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 5,0 mL/min.

Température :
– *colonne* : 150 °C,
– *chambre à injection* : 200 °C,
– *détecteur* : 250 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL de solution à examiner et de solution témoin (b).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'ibuprofène.

Conformité du système :
– *rétention relative* par rapport à l'ibuprofène (temps de rétention = environ 17 min) : impureté F = environ 1,5.

Limite :
– *impureté F* : au maximum 0,1 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec du *méthanol R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide sur 1,000 g d'ibuprofène.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'ibuprofène.

DOSAGE

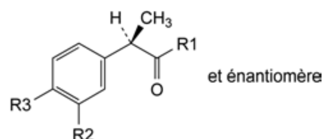
Dissolvez 0,450 g d'ibuprofène dans 50 mL de *méthanol R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,4 mL de *solution de phénolphtaléine R1* jusqu'à virage au rouge. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 20,63 mg de $C_{13}H_{18}O_2$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, F, J, N.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C, D, E, G, H, I, K, L, M, O, P, Q, R.*

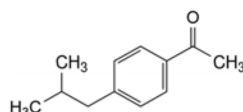


A. R1 = OH, R2 = CH_2-$CH(CH_3)_2$, R3 = H : acide (2*RS*)-2-[3-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque,

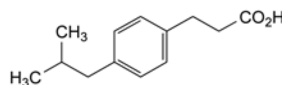
B. R1 = OH, R2 = H, R3 = $[CH_2]_3$-CH_3 : acide (2*RS*)-2-(4-butylphényl)propanoïque,

C. R1 = NH_2, R2 = H, R3 = CH_2-$CH(CH_3)_2$: (2*RS*)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanamide,

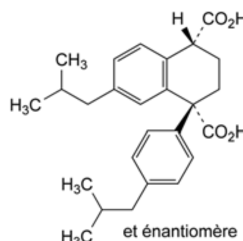
D. R1 = OH, R2 = H, R3 = CH_3 : acide (2*RS*)-2-(4-méthylphényl)propanoïque,



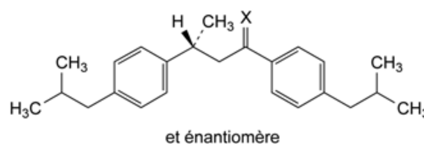
E. 1-[4-(2-méthylpropyl)phényl]éthanone,



F. acide 3-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque,

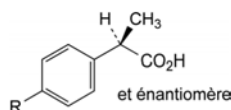


G. acide (1*RS*,4*RS*)-7-(2-méthylpropyl)-1-[4-(2-méthylpropyl)phényl]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1, 4-dicarboxylique,



H. X = O : (3*RS*)-1,3-bis[4-(2-méthylpropyl)phényl]butan-1-one,

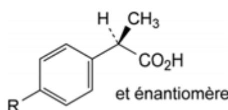
I. X = H_2 : 1-(2-méthylpropyl)-4-[(3*RS*)-3-[4-(2-méthylpropyl)phényl]butyl]benzène,



J. R = CO-$CH(CH_3)_2$: acide (2*RS*)-2-[4-(2-méthylpropanoyl)phényl]propanoïque,

N. R = C_2H_5 : acide (2*RS*)-2-(4-éthylphényl)propanoïque,

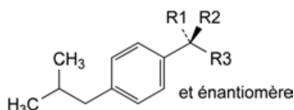
Monographies I-L



K. R = CHO : acide (2*RS*)-2-(4-formylphényl)propanoïque,

L. R = $CHOH-CH(CH_3)_2$: acide 2-[4-(1-hydroxy-2-méthylpropyl)phényl]propanoïque,

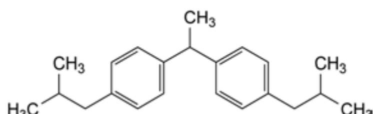
O. R = $CH(CH_3)-C_2H_5$: acide 2-[4-(1-méthylpropyl)-phényl]propanoïque,



M. R1 = OH, R2 = CH_3, R3 = CO_2H : acide (2*RS*)-2-hydroxy-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque,

P. R1 = H, R2 = CH_3, R3 = CH_2OH : (2*RS*)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propan-1-ol,

Q. R1 = R2 = H, R3 = CH_2OH : 2-[4-(2-méthylpropyl)-phényl]éthanol,



R. 1,1′-(éthane-1,1-diyl)-4,4′-(2-méthylpropyl)dibenzène.

01/2008:0917
corrigé 6.3

ICHTAMMOL

Ichthammolum

DÉFINITION

L'ichtammol est obtenu par distillation à partir de certains schistes bitumeux, sulfonation du distillat, puis neutralisation par l'ammoniaque.

Teneur :

– *matières sèches* : 50,0 pour cent *m/m* à 56,0 pour cent *m/m*,
– *ammoniac total* (NH_3 ; M_r 17,03) : 4,5 pour cent *m/m* à 7,0 pour cent *m/m* (substance desséchée),
– *soufre organique combiné* : au minimum 10,5 pour cent *m/m* (substance desséchée),
– *soufre sous forme de sulfates* : au maximum 20,0 pour cent *m/m* du soufre total.

CARACTÈRES

Aspect : liquide dense, brun-noir.

Solubilité : miscible à l'eau et au glycérol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, dans les huiles grasses et dans la paraffine liquide. L'ichtammol donne des mélanges homogènes avec la graisse de laine et la vaseline.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 1,5 g d'ichtammol dans 15 mL d'*eau R* (Solution A). A 2 mL de solution A, ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique R*. Il se forme un précipité résineux. Décantez le surnageant. Le précipité est partiellement soluble dans l'*éther R*.

B. 2 mL de solution A obtenue dans l'identification A donnent la réaction des sels d'ammonium et des sels de bases volatiles (*2.3.1*).

C. Evaporez et calcinez le mélange de solution A et de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* obtenu dans l'identification B. Reprenez le résidu par 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Il se dégage un gaz qui colore le *papier à l'acétate de plomb R* en brun ou en noir. Filtrez la solution. Le filtrat donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Acidité ou alcalinité. A 10,0 mL du filtrat limpide obtenu dans le dosage de l'ammoniac total, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,02 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,02 M*.

Densité (*2.2.5*) : 1,040 à 1,085, déterminé sur un mélange à volumes égaux d'ichtammol et d'*eau R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'ichtammol.

DOSAGE

Matières sèches. Dans un flacon taré contenant 2 g de *sable R*, desséché au préalable à masse constante, et une petite baguette de verre, pesez 1,000 g d'ichtammol. Chauffez au bain-marie pendant 2 h en agitant fréquemment, puis desséchez à l'étuve à 100-105 °C jusqu'à ce que 2 pesées consécutives ne diffèrent pas de plus de 2,0 mg, la 2[de] pesée étant effectuée après une nouvelle période de dessiccation de 1 h.

Ammoniac total. Dissolvez 2,50 g d'ichtammol dans 25 mL d'*eau R* chaude. Transvasez la solution dans une fiole jaugée de 250 mL, ajoutez 200 mL de *solution de chlorure de sodium R* et complétez à 250,0 mL avec de l'*eau R*. Filtrez la solution et jetez les 20 premiers millilitres de filtrat. A 100,0 mL du filtrat limpide, ajoutez 25 mL de *solution de formaldéhyde R* neutralisée en présence de *solution de phénolphtaléine R1*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à apparition d'une faible coloration rose.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 1,703 mg de NH_3.

Soufre organique combiné. Dans une capsule de porcelaine d'environ 50 mL, mélangez 0,500 g d'ichtammol avec 4 g de *carbonate de sodium anhydre R* et 3 mL de *chlorure de méthylène R*. Chauffez et mélangez jusqu'à évaporation du chlorure de méthylène. Ajoutez 10 g de *nitrate de cuivre R* grossièrement pulvérisés, mélangez soigneusement et chauffez très prudemment sur une petite flamme. Lorsque la réaction initiale est terminée, augmentez légèrement la température jusqu'à ce que la plus grande partie du mélange présente une coloration noire. Refroidissez, placez la capsule dans un grand vase à précipiter et ajoutez 20 mL d'*acide chlorhydrique R*. Quand la réaction est terminée, ajoutez 100 mL d'*eau R* et portez à ébullition jusqu'à ce que l'oxyde de cuivre soit entièrement dissous. Filtrez la solution, ajoutez 400 mL d'*eau R*, chauffez à ébullition et ajoutez 20 mL de *solution de chlorure de baryum R1*. Laissez reposer pendant 2 h, filtrez, lavez le précipité avec de l'*eau R*, séchez-le et calcinez à environ 600 ± 50 °C jusqu'à ce que 2 pesées successives ne diffèrent pas de plus de 0,2 pour cent de la masse du résidu.

1 g de résidu correspond à 0,1374 g de soufre total.

Calculez la teneur pour cent en soufre total et soustrayez la teneur pour cent en soufre sous forme de sulfates.

Soufre sous forme de sulfates. Dissolvez 2,000 g d'ichtammol dans 100 mL d'*eau R*, ajoutez une solution de 2 g de *chlorure de cuivre R* dans 80 mL d'*eau R* et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*. Agitez et filtrez. Chauffez presqu'à ébullition 100,0 mL du filtrat, ajoutez goutte à goutte 1 mL d'*acide chlorhydrique R* et 5 mL de *solution de chlorure de baryum R1*. Chauffez au bain-marie. Filtrez et lavez le précipité avec de l'*eau R*, séchez-le et calcinez à environ 600 ± 50 °C jusqu'à ce que 2 pesées successives ne diffèrent pas de plus de 0,2 pour cent de la masse du résidu.

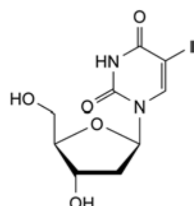
1 g de résidu correspond à 0,1374 g de soufre présent sous forme de sulfates.

Calculez la teneur pour cent en soufre sous forme de sulfates.

01/2008:0669

IDOXURIDINE

Idoxuridinum



$C_9H_{11}IN_2O_5$ — M_r 354,1
[54-42-2]

DÉFINITION

L'idoxuridine contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 5-iodo-1-(2-désoxy-β-D-*érythro*-pentofuranosyl)pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. L'idoxuridine se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

L'idoxuridine fond en se décomposant vers 180 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez l'idoxuridine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*idoxuridine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles préparées à partir de 1 mg de la substance à examiner et de la substance de référence respectivement dans 0,3 g de *bromure de potassium R*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

C. Chauffez 5 mg environ d'idoxuridine dans un tube à essai sur une flamme nue. Il se produit un dégagement de vapeurs violettes.

D. Mettez en suspension 2 mg environ d'idoxuridine dans 1 mL d'*eau R*, ajoutez 2 mL de *solution de diphénylamine R2* et chauffez au bain-marie pendant 10 min. Il se développe une coloration bleu pâle stable.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,500 g d'idoxuridine dans de l'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 50,0 mL avec la même solution.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Dissolvez 0,10 g d'idoxuridine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Le pH de la solution est de 5,5 à 6,5.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Déterminé avec la solution S et calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 28 à + 32.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié, contenant un indicateur de fluorescence dont l'intensité est optimale à 254 nm.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g d'idoxuridine dans un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R* et de 5 volumes de *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R* et de 5 volumes de *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *5-iodouracile R*, 20 mg de *2′-désoxyuridine R* et 20 mg de *5-bromo-2′-désoxyuridine R* dans un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R* et de 5 volumes de *méthanol R* et complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,20 g d'idoxuridine dans 5 mL de solution témoin (a).

Solution témoin (c). Dissolvez 20 mg d'*idoxuridine SCR* dans un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R* et de 5 volumes de *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (d). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R* et de 5 volumes de *méthanol R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez 2 fois successivement sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, de 40 volumes de *chloroforme R* et de 50 volumes de *2-propanol R*, en séchant la plaque dans un courant d'air froid après chaque développement. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît des taches correspondant respectivement au 5-iodouracile, à la 2′-désoxyuridine et à la 5-bromo-2′-désoxyuridine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent). S'il apparaît dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) d'autres taches que la tache principale et les taches correspondant au 5-iodouracile, à la 2′-désoxyuridine et à la 5-bromo-2′-désoxyuridine, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 4 taches nettement séparées.

Iodures. Dissolvez 0,25 g d'idoxuridine dans 25 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*, ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer pendant 10 min et filtrez. A 25 mL du filtrat, ajoutez 5 mL de *solution diluée de peroxyde d'hydrogène R* et agitez avec 10 mL de *chloroforme R*. S'il apparaît une coloration rose dans la couche chloroformique, elle n'est pas plus intense que celle d'une solution témoin préparée simultanément et de la même façon en utilisant 1 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 0,33 g/L au lieu de la substance à examiner (0,1 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée sur 1,000 g d'idoxuridine par chauffage sous vide à 60 °C, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'idoxuridine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,3000 g d'idoxuridine dans 20 mL de *diméthylformamide R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 35,41 mg de $C_9H_{11}IN_2O_5$.

CONSERVATION

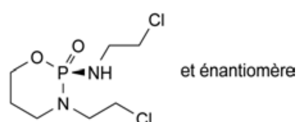
A l'abri de la lumière.

Monographies I-L

01/2008:1529

IFOSFAMIDE

Ifosfamidum



$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$ M_r 261,1
[3778-73-2]

DÉFINITION

L'ifosfamide contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de (*RS*)-*N*,3-bis(2-chloroéthyl)-1,3,2-oxazaphosphinan-2-amine 2-oxyde, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre fine, cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique, soluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Examinez l'ifosfamide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le *spectre de référence de l'ifosfamide de la Ph. Eur.* Examinez la substance sous forme de pastille.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'ifosfamide dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 50 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Prélevez 10 mL de cette solution, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. A 10 autres millilitres de solution ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,3 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Angle de rotation optique (*2.2.7*). Déterminé avec la solution S, l'angle de rotation optique est de – 0,10° à + 0,10°.

Substances apparentées

A. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g d'ifosfamide dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*, puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*impureté A d'ifosfamide SCR* et 25 mg de *chlorhydrate de chloroéthylamine R* (impureté C) dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*, puis complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 15 mg d'*impureté B d'ifosfamide SCR* dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*, puis complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg d'*éthanolamine R* (impureté D), 20 mg d'*impureté A d'ifosfamide SCR* et 80 mg de *chlorhydrate de chloroéthylamine R* (impureté C) dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*, puis complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'*eau R*, de 15 volumes de *méthanol R*, de 25 volumes d'*acide acétique anhydre R* et de 50 volumes de *chlorure de méthylène R*. Séchez la plaque à 115 °C pendant 45 min. Déposez au fond d'une cuve à chromatographie un vase à précipiter contenant une solution de *permanganate de potassium R* à 3,2 g/L et ajoutez un volume équivalent d'*acide chlorhydrique dilué R*. Fermez la cuve et laissez reposer pendant 10 min. Placez la plaque encore chaude dans la cuve, en veillant à ce que la phase stationnaire ne soit pas en contact avec la solution, puis fermez la cuve. Laissez la plaque en contact avec les vapeurs de chlore pendant 20 min. Retirez la plaque et exposez-la à un courant d'air froid jusqu'à ce que l'excès de chlore soit éliminé (20 min environ) et qu'un échantillon de la couche de gel de silice située en-dessous des points de dépôt ne soit plus coloré en bleu par addition d'une goutte de *solution amidonnée d'iodure de potassium R*. Evitez une exposition prolongée à l'air froid. Plongez la plaque dans une solution de *tétraméthylbenzidine R* à 1 g/L dans l'*alcool R* pendant 5 s. Faites sécher la plaque et examinez. Dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, s'il apparaît une tache correspondant à l'impureté A ou à l'impureté C, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,25 pour cent) ; s'il apparaît une tache correspondant à l'impureté B, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent) ; s'il apparaît d'autres taches, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 3 taches nettement séparées.

B. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g d'ifosfamide dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*, puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*impureté E d'ifosfamide SCR* et 5 mg d'*impureté F d'ifosfamide SCR* dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*, puis complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*impureté E d'ifosfamide SCR* et 10 mg d'*ifosfamide SCR* dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*, puis complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 1 volume de *chlorure de méthylène R* et de 10 volumes d'*acétone R*. Séchez la plaque à 115 °C pendant 45 min. Procédez comme indiqué sous Substances apparentées - essai A. S'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, une tache correspondant à l'impureté E ou à l'impureté F, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,25 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution récemment préparée satisfait à l'essai limite des chlorures (100 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 1,00 g d'ifosfamide, la teneur en eau n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

DOSAGE

Examinez par chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez les solutions dans les 24 h.*

Solution A. Dissolvez 50,0 mg de *parahydroxybenzoate d'éthyle R* dans 25 mL *d'alcool R*, complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R* et mélangez.

Solution à examiner. A 0,150 g d'ifosfamide ajoutez 10,0 mL de solution A et complétez à 250,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. A 15,0 mg d'*ifosfamide SCR* ajoutez 1,0 mL de solution A et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

– une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 0,25 m et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– comme phase mobile, à un débit de 1,5 mL/min, un mélange de 30 volumes d'*acétonitrile R* et de 70 volumes d'*eau R*,
– comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 195 nm.

Injectez 1 µL de solution témoin à 6 reprises. Le dosage n'est valable que si la résolution entre les pics dus à l'ifosfamide et au parahydroxybenzoate d'éthyle n'est pas inférieure à 6,0 et l'écart type relatif de la surface du pic de l'ifosfamide n'est pas supérieur à 2,0 pour cent.

Injectez 1 µL de solution à examiner. Calculez la teneur pour cent de $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$ à partir de la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu et de la teneur déclarée de l'*ifosfamide SCR*.

CONSERVATION

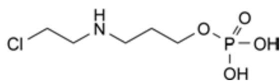
En récipient étanche.

IMPURETÉS

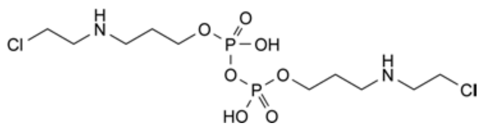
Impuretés spécifiées : A, B, C, E, F.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *D.*

Essai A des substances apparentées



A. dihydrogénophosphate de 3-[(2-chloroéthyl)amino]propyle,



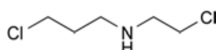
B. dihydrogénodiphosphate de bis[3-[(2-chloroéthyl)amino]propyle],



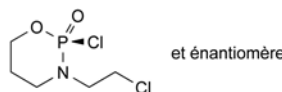
C. R = Cl : 2-chloroéthanamine.

D. R = OH : 2-aminoéthanol.

Essai B des substances apparentées



E. 3-chloro-*N*-(2-chloroéthyl)propan-1-amine,

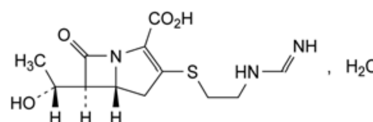


F. (*RS*)-2-chloro-3-(2-chloroéthyl)-1,3,2-oxazaphosphinane 2-oxyde.

01/2008:1226
corrigé 6.0

IMIPÉNEM

Imipenemum



$C_{12}H_{17}N_3O_4S,H_2O$ M_r 317,4

DÉFINITION

Acide (5*R*,6*S*)-6-[(*R*)-1-hydroxyéthyl]-3-[[2-[(iminométhyl)-amino]éthyl]sulfanyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylique monohydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche ou jaune pâle.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *imipénem SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) ni plus fortement colorée que la solution de degré 6 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,500 g d'imipénem dans de la *solution tampon phosphate pH 7,0 R3* et complétez à 50 mL avec la même solution.

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 7,0.

Dissolvez 0,500 g d'imipénem dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 84 à + 89 (substance anhydre), mesuré à 25 °C.

Dissolvez 0,125 g d'imipénem dans de la *solution tampon phosphate pH 7,0 R3* et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Conservez les solutions dans un bain de glace et utilisez-les dans les 8 h suivant la préparation.*

Mélange de solvants. Mélangez 0,7 volume d'*acétonitrile R* et 99,3 volumes d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 0,135 g/L ajustée à pH 6,8 avec de l'*acide phosphorique dilué R*.

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg d'imipénem dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 40,0 mg d'*imipénem SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Monographies I-L

Solution témoin (c). Chauffez 20 mL de solution à examiner, préalablement ajustée à pH 10 avec de la *solution d'hydroxyde de sodium R*, à 80 °C pendant 5 min (préparation *in situ* de l'impureté A).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 0,7 volume d'*acétonitrile R* et 99,3 volumes d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 8,7 g/L ajustée à pH 7,3 avec de l'*acide phosphorique dilué R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'imipénem.

Rétention relative par rapport à l'imipénem (temps de rétention = 9 min) : impureté A = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à l'impureté A et à l'imipénem.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 5,0 pour cent à 8,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g d'imipénem. Utilisez un réactif iodosulfureux contenant de l'imidazole à la place de la pyridine et un récipient propre à chaque détermination.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'imipénem.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,17 UI/mg, si l'imipénem est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solutin témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

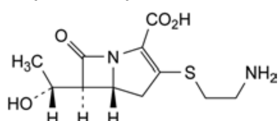
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

CONSERVATION

En récipient étanche, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A*.

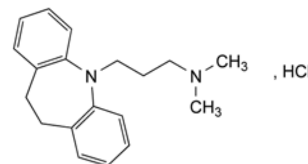


A. acide (5*R*,6*S*)-3-[(2-aminoéthyl)sulfanyl]-6-[(*R*)-1-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylique (thiénamycine).

07/2008:0029
corrigé 7.0

IMIPRAMINE (CHLORHYDRATE D')

Imipramini hydrochloridum



$C_{19}H_{25}ClN_2$ M_r 316,9

[113-52-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b*,*f*]azépin-5-yl)-*N*,*N*-diméthylpropan-1-amine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou faiblement jaune.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 170 °C à 174 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate d'imipramine SCR*.

C. Dissolvez environ 5 mg de chlorhydrate d'imipramine dans 2 mL d'*acide nitrique R*. Il se développe une coloration bleu intense.

D. Environ 20 mg de chlorhydrate d'imipramine donnent la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. A 3,0 g de chlorhydrate d'imipramine, ajoutez 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Dissolvez rapidement en agitant et en triturant avec une baguette de verre, puis complétez à 30 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*). Diluée immédiatement après sa préparation avec un volume égal d'*eau R*, elle n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,6 à 5,0 pour la solution S, mesuré immédiatement après la préparation de celle-ci.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate d'imipramine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*imipramine pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté B) dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé à groupement polaire intercalé postgreffé R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Monographies I-L

Phase mobile : mélangez 40 volumes d'*acétonitrile R1* avec 60 volumes d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 5,2 g/L préalablement ajustée à pH 7,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'imipramine.

Rétention relative par rapport à l'imipramine (temps de rétention = environ 7 min) : impureté B = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'imipramine.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'imipramine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic dû à l'imipramine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à l'imipramine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Solvant : *eau R.*

0,500 g de chlorhydrate d'imipramine satisfait à l'essai H. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate d'imipramine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'imipramine.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate d'imipramine dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 31,69 mg de $C_{19}H_{25}ClN_2$.

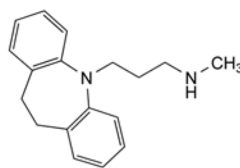
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

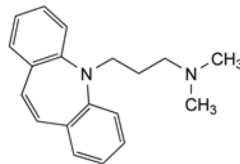
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B.

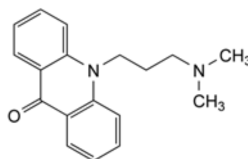
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, C.*



A. 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépin-5-yl)-*N*-méthylpropan-1-amine (désipramine),



B. 3-(5*H*-dibenzo[*b,f*]azépin-5-yl)-*N,N*-diméthylpropan-1-amine (dépramine),



C. 10-[3-(diméthylamino)propyl]acridin-9(10*H*)-one.

01/2008:1928

IMMUNOGLOBULINE ANIMALE ANTI-LYMPHOCYTES T POUR USAGE HUMAIN

Immunoglobulinum anti-T lymphocytorum ex animale ad usum humanum

DÉFINITION

L'immunoglobuline animale anti-lymphocytes T pour usage humain est une préparation liquide ou cryodesséchée contenant des immunoglobulines, obtenue à partir de sérum ou de plasma d'animaux, principalement le lapin ou le cheval, immunisés au moyen d'antigènes lymphocytaires humains.

Cette immunoglobuline possède la propriété de diminuer le nombre et la fonctionnalité des cellules immunocompétentes, en particulier les lymphocytes T. La préparation contient principalement de l'immunoglobuline G. Elle peut contenir des anticorps dirigés contre d'autres sous-populations de lymphocytes ou contre d'autres cellules. Elle est destinée à être administrée par voie intraveineuse, après dilution avec un diluant approprié le cas échéant.

Les directives applicables de la monographie *Immunosérums d'origine animale pour usage humain (0084)* sont incluses ci-après.

PRODUCTION

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Il doit être établi que le procédé de production utilisé donne de façon reproductible des immunoglobulines dont l'innocuité, l'activité chez l'homme et la stabilité sont acceptables.

Tout réactif d'origine biologique utilisé en production doit être exempt de toute contamination bactérienne, fongique ou virale. La méthode de préparation comprend une ou plusieurs étapes dont il a été démontré qu'elles permettent d'éliminer ou d'inactiver les agents infectieux connus.

Au cours des études de développement, il doit être démontré que la méthode de production donne un produit qui :

– ne transmet pas d'agent d'infection,
– est caractérisé par un mode défini d'activité immunologique, notamment sous les aspects liaison à l'antigène, cytotoxicité dépendante et indépendante du complément, libération de cytokines, induction de l'activation des cellules T, mort cellulaire,

– ne contient pas d'anticorps qui interagissent avec des tissus humains au point de compromettre l'innocuité clinique,
– a un taux maximal d'activité anti-thrombocytes,
– a une teneur maximale en hémoglobine.

Il doit être démontré, par des essais appropriés sur animaux et par évaluation au cours des essais cliniques, que le produit est bien toléré.

Préparation de référence. Un lot de la préparation dont l'efficacité a été démontrée pour contrôler la validité du dosage et dont l'efficacité a été démontrée par les essais cliniques, ou un autre lot représentatif.

ANIMAUX

Les animaux utilisés appartiennent à une espèce approuvée par l'Autorité compétente, ils sont en bonne santé et exclusivement réservés à la production d'immunoglobulines anti-lymphocytes T. Des essais sont effectués sur les animaux pour démontrer qu'ils sont exempts d'une liste définie d'agents infectieux. L'introduction d'animaux dans une colonie est effectuée selon des procédures définies, qui comportent une définition des mesures de quarantaine. Dans les cas appropriés, des agents spécifiques supplémentaires peuvent être recherchés selon la situation géographique de l'établissement où sont élevés les animaux. Leur nourriture provient d'une source contrôlée et aucune protéine animale n'y est ajoutée. Les fournisseurs d'animaux sont certifiés par l'Autorité compétente.

Si les animaux reçoivent un traitement antibiotique, une période d'attente appropriée avant la collecte de sang ou de plasma est respectée. Les antibiotiques pénicilliniques ne sont pas utilisés. Si un vaccin vivant est administré aux animaux, une période d'attente appropriée est imposée entre la vaccination et le prélèvement de sérum ou de plasma pour la production des immunoglobulines.

La lignée, l'origine et le numéro d'identification des animaux sont spécifiés.

IMMUNISATION

Dans les cas appropriés les antigènes utilisés sont identifiés et caractérisés. Chaque antigène est identifié par son nom et un numéro de lot. Les informations sur leur source et leur préparation sont enregistrées.

Les animaux sélectionnés sont isolés pendant au moins 1 semaine, puis sont immunisés selon un schéma défini avec des injections de rappel à intervalles appropriés. Des adjuvants peuvent être utilisés.

La santé générale des animaux est surveillée et la production d'anticorps spécifiques est contrôlée à chaque cycle de l'immunisation.

Les animaux subissent un examen minutieux avant le prélèvement du sang ou du plasma. Si un animal présente une quelconque lésion pathologique non liée au procédé d'immunisation, cet animal et les animaux du même groupe ne doivent pas être utilisés, à moins qu'il ne soit évident que leur utilisation ne compromettra pas l'innocuité du produit.

L'immunisation des animaux est effectuée au moyen d'antigènes humains tels que des lignées de lymphocytes T en croissance continue ou des thymocytes. Les cellules peuvent faire l'objet d'un tri. L'absence d'agents infectieux dans les antigènes immunisants est démontrée, par des méthodes validées, pour les agents pathogènes sanguins d'intérêt, notamment le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et d'autres agents étrangers provenant de la préparation de l'antigène. Les cellules utilisées satisfont aux exigences définies de pureté de la population cellulaire et d'absence d'agents étrangers.

PRÉLÈVEMENT DU SANG OU DU PLASMA

Le prélèvement du sang se fait par ponction veineuse ou par plasmaphérèse. La zone de ponction est rasée, nettoyée et désinfectée. Les animaux peuvent être anesthésiés dans des conditions qui n'affectent pas la qualité du produit.

Aucun conservateur antimicrobien n'est ajouté aux prélèvements de sang ou de plasma. Le sang ou le plasma sont prélevés de manière à maintenir le produit stérile. Le prélèvement est réalisé en un lieu différent du lieu de séjour ou d'élevage des animaux et du lieu de purification des immunoglobulines. Si le sang ou le sérum doit être conservé avant la poursuite des étapes de production, des précautions sont prises pour éviter une contamination microbienne.

Plusieurs échantillons unitaires de plasma ou de sérum peuvent être mélangés avant la purification. Avant d'être purifiés, les échantillons unitaires ou mélangés subissent les essais suivants.

Recherches de virus contaminants. Chaque mélange subit des essais *in vitro* appropriés pour déceler des virus contaminants, incluant l'inoculation à des cultures cellulaires capables de déceler une large gamme de virus significatifs pour le produit considéré. Dans les cas appropriés, les essais *in vitro* de recherche de virus contaminants sont effectués sur le mélange adsorbé, après la dernière étape de production susceptible d'introduire des contaminants viraux.

PURIFICATION ET INACTIVATION VIRALE

Les immunoglobulines sont concentrées et purifiées par précipitation fractionnée, par chromatographie, par immunoadsorption ou par d'autres méthodes chimiques ou physiques appropriées. Les méthodes sont sélectionnées et validées afin d'éviter une contamination à toutes les étapes du traitement et d'éviter la formation d'agrégats protéiques pouvant modifier les caractéristiques immunobiologiques du produit.

Sauf exception justifiée et autorisée, l'élimination et/ou l'inactivation des virus sont effectuées selon des procédures validées.

Après la purification et le traitement pour éliminer et/ou inactiver les virus, un stabilisant peut être ajouté au produit intermédiaire, qui peut être conservé pendant une période définie au vu des données de stabilité.

Un produit intermédiaire ne peut être utilisé pour la préparation du vrac final que s'il satisfait aux exigences suivantes.

Si le procédé de préparation comporte une étape d'adsorption des anticorps entraînant des réactions croisées indésirables, effectuée avec du matériel issu de tissus et/ou d'érythrocytes humains, ce matériel est soumis sauf exception justifiée et autorisée à une procédure validée d'inactivation des agents infectieux. Si des érythrocytes sont utilisés pour l'adsorption, les donneurs dont ils proviennent satisfont aux exigences concernant les donneurs de sang et de plasma de la monographie *Plasma humain pour fractionnement (0853)*.
Si d'autres matériels d'origine humaine sont utilisés, il est démontré par des méthodes validées qu'ils sont dépourvus des agents pathogènes sanguins d'intérêt, notamment le VHB, le VHC et le VIH. Si des substances sont utilisées pour inactiver ou éliminer les virus, il doit avoir été démontré que les résidus éventuellement présents dans le produit final n'ont pas d'effets indésirables sur les patients traités avec l'immunoglobuline anti-lymphocytes T.

VRAC FINAL

Le vrac final est préparé soit à partir d'un seul produit intermédiaire soit à partir d'un mélange de produits intermédiaires provenant d'animaux de la même espèce. Un stabilisant peut être ajouté. Aucun conservateur antimicrobien n'est ajouté, ni en cours de production ni lors de la préparation de la solution vrac finale. En cours de production, la solution est filtrée sur membrane retenant les bactéries.

LOT FINAL

Le vrac final d'immunoglobuline anti-lymphocytes T est réparti aseptiquement dans des récipients stériles à fermeture inviolable, qui sont ensuite fermés de façon à empêcher toute contamination.
Un lot final ne peut être libéré pour emploi qu'à condition de satisfaire aux exigences spécifiées ci-après sous Identification, Essai et Dosage.

CARACTÈRES

La préparation liquide est limpide ou faiblement opalescente, incolore ou jaune pâle. La préparation cryodesséchée est une poudre ou une masse solide friable, blanche ou légèrement jaunâtre, qui donne après reconstitution une préparation liquide répondant à la description ci-dessus.

IDENTIFICATION

A. Effectuez des essais de précipitation avec une gamme appropriée d'immunosérums spécifiques d'espèces. Il est recommandé d'effectuer l'essai à l'aide d'immunosérums spécifiques des protéines plasmatiques de toutes les espèces animales domestiques couramment utilisées pour la préparation de produits d'origine biologique dans le pays concerné, et d'immunosérums spécifiques des protéines plasmatiques humaines. La préparation contient des protéines issues de l'espèce animale utilisée pour la production d'immunoglobuline anti-lymphocytes T.

B. Examinez la préparation par une technique appropriée d'immunoélectrophorèse. A l'aide d'un immunosérum dirigé contre le sérum normal de l'animal utilisé pour la production, comparez ce sérum et la préparation à examiner, tous deux dilués jusqu'à une concentration permettant la formation sur le gel d'un arc de précipitation des gammaglobulines nettement visible. Le composant principal de la préparation à examiner correspond au composant IgG du sérum normal de l'espèce animale utilisée pour la production.

C. La préparation satisfait au dosage.

ESSAI

Solubilité. Au contenu d'un récipient de la préparation à examiner, ajoutez le volume de liquide indiqué sur l'étiquette. La préparation se dissout complètement dans le temps indiqué sur l'étiquette.

Volume extractible (*2.9.17*). L'immunosérum satisfait à l'exigence de volume extractible.

pH (*2.2.3*). Le pH est dans les limites approuvées pour le produit considéré.

Osmolalité (*2.2.35*) : au minimum 240 mosmol/kg après dilution, dans les cas appropriés.

Protéines (*2.5.33*) : 90 pour cent à 110 pour cent de la teneur indiquée sur l'étiquette.

Stabilisant. Déterminez la teneur en stabilisant par une méthode physicochimique appropriée. La quantité de stabilisant n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 120 pour cent de la quantité indiquée sur l'étiquette.

Distribution de taille moléculaire. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L de façon à obtenir une concentration en protéines appropriée au système chromatographique utilisé. Une concentration de 2-20 g/L convient généralement.

Solution témoin. Diluez de l'*immunoglobuline humaine (taille moléculaire) PBR* dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L de façon à obtenir la même concentration en protéines que celle de la solution à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,6 m, Ø = 7,5 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie d'exclusion R* de qualité appropriée au fractionnement des protéines globulaires de masse moléculaire comprise entre 20 000 et 200 000.

Phase mobile : dissolvez 4,873 g de *phosphate disodique dihydraté R*, 1,741 g de *phosphate monosodique monohydraté R* et 11,688 g de *chlorure de sodium R* dans 1 L d'*eau R*.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 50-600 μg de protéines.

Temps de rétention : identifiez les pics du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner à l'aide du chromatogramme obtenu avec la solution témoin ; les pics ayant un temps de rétention inférieur à celui du dimère correspondent aux polymères et aux agrégats.

Conformité du système :

– *solution témoin* : le pic principal correspond à l'IgG monomère et il apparaît un pic correspondant au dimère qui présente une rétention relative de 0,85 ± 0,05 par rapport au monomère,
– *solution à examiner* : la rétention relative du monomère et du dimère est de 1 ± 0,05 par rapport au pic correspondant sur le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Limites :

– *total du monomère et du dimère* : au minimum 95 pour cent de la surface totale des pics,
– *total des polymères et agrégats* : au maximum 5 pour cent de la surface totale des pics.

Pureté. Electrophorèse sur gel de polyacrylamide (*2.2.31*), sous conditions réductrices et non réductrices.

Gel de séparation. Conditions non réductrices : 8 pour cent d'acrylamide ; conditions réductrices : 12 pour cent d'acrylamide.

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner de façon à obtenir une concentration en protéines de 0,5-2 mg/mL.

Solution témoin. Diluez la préparation de référence de façon à obtenir la même concentration en protéines que celle de la solution à examiner.

Dépôt : 10 μL.

Détection : coloration au Coomassie.

Résultats : l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner ne comporte pas d'autres bandes que celles présentes dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin.

Hémagglutinines anti-A et anti-B (*2.6.20*) : les dilutions au 1/64 ne présentent pas de signes d'agglutination.

Dans les cas appropriés, diluez la préparation à examiner comme prescrit avant de préparer les dilutions pour l'essai.

Hémolysines. Préparez une dilution au 1/64 de la préparation à examiner, si nécessaire préalablement diluée comme indiqué sur l'étiquette. Prélevez 6 aliquotes de la dilution au 1/64. A 1 volume de 3 des aliquotes, ajoutez 1 volume d'une suspension à 10 pour cent *V/V* d'érythrocytes du groupe A1, du groupe B et du groupe O, respectivement, dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L. A 1 volume de chacune des 3 aliquotes restantes, ajoutez 1 volume d'une suspension à 10 pour cent *V/V* d'érythrocytes du groupe A1, du groupe B et du groupe O, respectivement, dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L, puis 1 volume de sérum frais du groupe AB (comme source de complément). Mélangez, puis incubez à 37 °C pendant 1 h. Examinez les surnageants. Ils ne présentent aucun signe d'hémolyse.

Anticorps anti-thrombocytes. Déterminé par une méthode appropriée, le taux d'anticorps anti-thrombocytes est inférieur au taux approuvé pour le produit considéré.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3 pour cent.

Stérilité (*2.6.1*). L'immunosérum satisfait à l'essai de stérilité.

Pyrogènes (*2.6.8*). Sauf indication contraire justifiée et autorisée, l'immunosérum satisfait à l'essai des pyrogènes. Sauf indication contraire, injectez à chaque lapin 1 mL par kilogramme de masse corporelle.

ACTIVITÉ

L'activité biologique de l'immunoglobuline anti-lymphocytes T est déterminée par mesure de l'effet cytotoxique lié au complément sur les cellules cibles. Après marquage sélectif des cellules mortes par l'iodure de propidium, elles sont

décomptées par cytométrie en flux. L'activité est exprimée par la concentration d'immunoglobuline, en milligrammes par millilitre, qui donne une cytotoxicité de 50 pour cent.

Milieu de séparation des lymphocytes. Milieu de séparation du commerce, à faible viscosité et masse volumique de 1,077 g/mL.

Complément. Complément du commerce.

Solution physiologique tamponnée pH 7,2. Dissolvez 8,0 g de *chlorure de sodium R*, 0,2 g de *chlorure de potassium R*, 3,18 g de *phosphate disodique R* et 0,2 g de *phosphate monopotassique R* dans de l'*eau R*, puis complétez à 1000,0 mL avec le même solvant.

Solution tampon pour cytométrie en flux. A 440 mL de solution physiologique tamponnée pH 7,2, ajoutez 40 mL d'une solution d'*azide de sodium R* à 0,1 pour cent *V/V* et 10 mL de sérum foetal de veau. Avant utilisation, le sérum foetal de veau est inactivé par chauffage à 56 °C pendant 30 min. Conservez la solution à 4 °C.

Solution d'iodure de propidium. Dissolvez de l'*iodure de propidium R* dans de la solution physiologique tamponnée pH 7,2 de façon à obtenir une concentration de 1 mg/mL. Conservez cette solution mère à 2-8 °C et utilisez-la dans le mois qui suit. Avant d'effectuer le titrage, diluez la solution mère avec la solution tampon pour cytométrie en flux de façon à obtenir une concentration de 5 µg/mL. Conservez cette solution à 2-8 °C et utilisez-la dans les 3 h.

Plaques de microtitrage. Plaques en polystyrène ou poly(chlorure de vinyle) à puits à fond en U ou en V, n'ayant pas subi de traitement de surface.

Microtubes. Microtubes appropriés aux mesures de cytométrie en flux.

Suspension cellulaire. Effectuez un prélèvement sanguin en présence d'anticoagulant sur au moins un donneur sain. Isolez immédiatement les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) par centrifugation en gradient de densité dans le milieu de séparation des lymphocytes de façon que les PBMC forment une interface nette et visible entre le plasma et le milieu de séparation. Prélevez la couche contenant les cellules et répartissez-la dans des tubes à centrifugation contenant de la solution physiologique tamponnée pH 7,2. Centrifugez à 400 *g* pendant 10 min à 2-8 °C, puis jetez le surnageant et mettez le culot cellulaire en suspension dans de la solution tampon pour cytométrie en flux. Répétez 2 fois la procédure de centrifugation et de remise en suspension des cellules. Après la troisième centrifugation, remettez le culot cellulaire en suspension dans 1 mL de solution tampon pour cytométrie en flux. Déterminez le nombre et la vitalité des cellules à l'aide d'un hémocytomètre. Une viabilité cellulaire d'au moins 90 pour cent est requise. Ajustez la concentration cellulaire à 7 × 10^6/mL en ajoutant de la solution tampon pour cytométrie en flux. Conservez la suspension cellulaire à 4 °C et utilisez-la dans les 12 h.

Si nécessaire, le premier culot de cellules PBMC peut être remis en suspension dans de la solution physiologique tamponnée pH 7,2 contenant 20 pour cent de sérum foetal de veau et conservé pendant une nuit à 2 °C. Centrifugez à 400 *g* pendant 10 min à 2-8 °C, puis jetez le surnageant et mettez le culot cellulaire en suspension dans de la solution tampon pour cytométrie en flux. Déterminez le nombre et la vitalité des cellules à l'aide d'un hémocytomètre. Une viabilité cellulaire au moins égale à 90 pour cent est requise. Ajustez la concentration cellulaire à 7 × 10^6/mL en ajoutant de la solution tampon pour cytométrie en flux.

Il est également possible de congeler immédiatement les cellules et de les conserver dans l'azote. Dans ce cas, procédez comme suit.

Solution tampon pour congélation. A 20 mL de milieu de culture cellulaire, ajoutez 25 mL de sérum foetal de veau et 5 mL de diméthylsulfoxyde (DMSO). Conservez cette solution à 2-8 °C et utilisez-la dans les 3 h.

Congelez 20 × 10^6 cellules par ampoule, et conservez les ampoules dans l'azote liquide.

Solution tampon pour décongélation. A 450 mL de milieu de culture cellulaire, ajoutez 50 mL de sérum foetal de veau. Conservez cette solution à 2-8 °C et utilisez-la dans les 3 h.

Pour décongeler les ampoules, placez-les sous agitation dans un bain-marie à 37 °C. Remettez les cellules en suspension dans la solution tampon pour décongélation. Centrifugez à 200 *g* pendant 10 min à 2-8 °C, puis jetez le surnageant et mettez le culot cellulaire en suspension dans la solution tampon pour cytométrie en flux. Répétez 1 fois la procédure de centrifugation et de remise en suspension des cellules. Après la seconde centrifugation, remettez le culot cellulaire en suspension dans 1 mL de solution tampon pour cytométrie en flux. Déterminez le nombre et la vitalité des cellules à l'aide d'un hémocytomètre. Une viabilité cellulaire au moins égale à 90 pour cent est requise. Ajustez la concentration cellulaire à 7 × 10^6/mL en ajoutant de la solution tampon pour cytométrie en flux. Conservez la suspension cellulaire à 4 °C et utilisez-la dans les 3 h.

Solutions à examiner. Si la préparation à examiner est cryodesséchée, reconstituez-la comme indiqué sur l'étiquette. Préparez 3 séries indépendantes d'au moins 7 dilutions chacune dans la solution tampon pour cytométrie en flux.

Solutions de référence. Si la préparation de référence est cryodesséchée, reconstituez-la selon le mode d'emploi. Préparez 3 séries indépendantes d'au moins 7 dilutions chacune dans la solution tampon pour cytométrie en flux.

Placez dans différentes séries de puits de la plaque de microtitrage 75 µL de chacune des solutions à examiner et des solutions de référence. Ajoutez dans chaque puits 25 µL de la suspension cellulaire de PBMC, puis 25 µL de complément de lapin. Incubez à 37 °C pendant 30 min.

Centrifugez la plaque à 200 *g* pendant 8 min à 4 °C, puis jetez le surnageant et transférez la plaque sur de la glace. Procédez à la préparation pour la cytométrie en flux en plusieurs fois, en opérant chaque fois sur un nombre de puits limité pour pouvoir effectuer en un temps défini le marquage à l'iodure de propidium et la mesure. Avec précaution, remettez en suspension dans 200 µL de solution d'*iodure de propidium R* le culot cellulaire du nombre de puits choisi. Transférez la suspension dans des tubes. Incubez à 25 °C pendant 10 min, puis placez immédiatement sur de la glace.

Procédez aux mesures de fluorescence dans un cytomètre en flux. Définissez une région comprenant toutes les cellules « positives » (cellules mortes marquées par l'iodure de propidium) sur la base de la diffusion lumineuse (FSC) et de la fluorescence (FL2 ou FL3). Déterminez le pourcentage de cellules positives sans utiliser de fenêtre de discrimination (« gating ») mais en excluant les débris. Effectuez la mesure sur au moins 3000 cellules pour chacune des solutions à examiner et des solutions témoins.

A partir des pourcentages de cellules mortes obtenus, calculez l'activité, exprimée par la concentration en milligrammes par millilitre nécessaire pour induire une cytotoxicité de 50 pour cent, en ajustant les données obtenues avec la préparation à examiner et la préparation de référence à une courbe dose-réponse sigmoïde et en utilisant un modèle logistique tétraparamétrique (voir par exemple chapitre *5.3*) et un logiciel approprié. L'essai n'est valable que si à l'asymptote inférieure de la courbe correspond un pourcentage de cellules positives inférieur à 15 pour cent et si à l'asymptote supérieure de la courbe correspond un pourcentage de cellules positives supérieur ou égal à 80 pour cent.

L'activité estimée est de 70 pour cent à 130 pour cent de l'activité approuvée pour le produit considéré.

Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 125 pour cent de l'activité estimée.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière, à la température indiquée sur l'étiquette.

Date de péremption. La date de péremption est calculée à partir du début du titrage d'activité.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- pour les préparations liquides, le volume de préparation contenu dans le récipient et la teneur en protéines,
- pour les préparations cryodesséchées :
  - le nom et le volume du liquide de reconstitution à ajouter,
  - la quantité de protéines contenue dans le récipient,
  - que la préparation doit être utilisée immédiatement après reconstitution,
  - le temps nécessaire à la dissolution complète,
- l'espèce animale d'origine,
- dans les cas appropriés, le nom et la quantité du stabilisant utilisé,
- la dilution à effectuer avant utilisation du produit.

07/2008:0557

IMMUNOGLOBULINE HUMAINE ANTI-D

Immunoglobulinum humanum anti-D

DÉFINITION

L'immunoglobuline humaine anti-D est une préparation liquide ou cryodesséchée contenant des immunoglobulines, principalement l'immunoglobuline G. La préparation est destinée à être administrée par voie intramusculaire. Elle contient des anticorps spécifiques contre l'antigène érythrocytaire D et peut également contenir des petites quantités d'anticorps contre d'autres groupes sanguins. Elle peut être additionnée d'*Immunoglobuline humaine normale (0338)* et/ou de *Solution d'albumine humaine (0255).*

L'immunoglobuline humaine anti-D est conforme à la monographie *Immunoglobuline humaine normale (0338),* sauf en ce qui concerne le nombre minimal de donneurs et la teneur minimale en protéines totales.

L'essai de recherche des anticorps anti-D (*2.6.26*) prescrit dans la monographie *Immunoglobuline humaine normale (0338)* n'est pas effectué puisqu'il est remplacé par le dosage de l'immunoglobuline humaine anti-D (*2.7.13*) prescrit ci-après sous Activité.

Pour les produits dont le procédé de fabrication élimine les immunoglobulines de spécificité autre que anti-D, dans les cas autorisés, l'essai des anticorps contre l'antigène de surface de l'hépatite B n'est pas exigé.

PRODUCTION

L'immunoglobuline humaine anti-D est obtenue de préférence à partir de plasma de donneurs présentant un titre suffisant en anticorps anti-D préalablement acquis. Si nécessaire, afin d'assurer une réserve adéquate d'immunoglobuline humaine anti-D, le plasma humain anti-D peut être obtenu à partir de plasma provenant de donneurs immunisés à l'aide d'érythrocytes D-positifs compatibles avec les systèmes de groupes sanguins pertinents pour éviter la formation d'anticorps indésirables.

DONNEURS D'ÉRYTHROCYTES

Les donneurs d'érythrocytes satisfont aux exigences relatives aux donneurs prescrites dans la monographie *Plasma humain pour fractionnement (0853).*

IMMUNISATION

L'immunisation du donneur de plasma s'effectue sous une surveillance médicale appropriée. L'Organisation Mondiale de la Santé a formulé des recommandations qui concernent de telles immunisations, y compris les essais sur les donneurs d'érythrocytes (*Normes relatives à la collecte, au traitement et au contrôle de qualité du sang, de ses constituants et des dérivés du plasma*, Série de Rapports techniques de l'OMS, n° 840, 1994 ou une révision ultérieure).

MÉLANGES DE PLASMA

Pour limiter la charge potentielle en virus B19 dans les mélanges de plasma utilisés pour la production d'immunoglobuline anti-D, une recherche du virus B19 est effectuée sur le mélange de plasma par une technique validée d'amplification des acides nucléiques (*2.6.21*).

ADN du virus B19 : au maximum 10,0 UI/µL.

L'essai doit comporter un témoin positif à 10,0 UI d'ADN du virus B19 par microlitre et, pour la recherche d'inhibiteurs, un témoin interne préparé par addition d'un marqueur approprié à un échantillon du mélange de plasma. L'essai n'est pas valable si le témoin positif est non réactif ou si le résultat obtenu avec le témoin interne indique la présence d'inhibiteurs.

L'*ADN du virus B19 pour essai d'amplification des acides nucléiques PBR* convient comme témoin positif.

Si de l'*Immunoglobuline humaine normale (0338)* et/ou de la *Solution d'albumine humaine (0255)* sont ajoutées à la préparation, le mélange ou les mélanges de plasma dont elles proviennent satisfont aux exigences de l'ADN du virus B19 ci-dessus.

ACTIVITÉ

Effectuez le dosage de l'immunoglobuline humaine anti-D (*2.7.13, Procédé A*). L'activité estimée n'est pas inférieure à 90 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 120 pour cent de l'activité estimée.

Les procédés B et C (*2.7.13*) peuvent être utilisés pour déterminer l'activité si une corrélation satisfaisante avec les résultats obtenus par le procédé A a été établie pour le produit considéré.

CONSERVATION

Voir *Immunoglobuline humaine normale (0338).*

ÉTIQUETAGE

Voir *Immunoglobuline humaine normale (0338).*

L'étiquette indique le nombre d'Unités Internationales par récipient.

01/2008:1527

IMMUNOGLOBULINE HUMAINE ANTI-D POUR ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Immunoglobulinum humanum anti-D ad usum intravenosum

DÉFINITION

L'immunoglobuline humaine anti-D pour administration par voie intraveineuse est une préparation liquide ou cryodesséchée contenant des immunoglobulines, principalement l'immunoglobuline G. Elle contient des anticorps spécifiques contre l'antigène érythrocytaire D et peut également contenir des petites quantités d'anticorps contre d'autres groupes sanguins. Elle peut être additionnée d'*Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse (0918)* et/ou de *Solution d'albumine humaine (0255).*

L'immunoglobuline humaine anti-D pour administration par voie intraveineuse est conforme à la monographie *Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse (0918),* sauf en ce qui concerne le nombre minimal de donneurs, la teneur minimale en protéines totales, la limite de l'osmolalité et la limite de teneur en activateur de prékallikréine.

L'essai de recherche des anticorps anti-D (*2.6.26*) prescrit dans la monographie de l'*Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse (0918)* n'est pas effectué puisqu'il est remplacé par le dosage de l'immunoglobuline humaine anti-D (*2.7.13*) comme prescrit ci-après sous Activité.

Pour les produits dont le procédé de fabrication élimine les immunoglobulines de spécificité autre que anti-D, dans les cas autorisés, l'essai des anticorps contre l'antigène de surface de l'hépatite B n'est pas exigé ; un essai approprié de la fonction Fc est réalisé en remplacement de celui décrit dans le chapitre *2.7.9*, qui n'est pas applicable à ce type de produits.

PRODUCTION

L'immunoglobuline humaine anti-D est obtenue de préférence à partir de plasma de donneurs présentant un titre suffisant en anticorps anti-D préalablement acquis. Si nécessaire, afin d'assurer une réserve adéquate d'immunoglobuline humaine anti-D, le plasma humain anti-D peut être obtenu à partir de plasma provenant de donneurs immunisés à l'aide d'érythrocytes D-positifs compatibles avec les systèmes de groupes sanguins pertinents pour éviter la formation d'anticorps indésirables.

DONNEURS D'ÉRYTHROCYTES

Les donneurs d'érythrocytes satisfont aux exigences relatives aux donneurs prescrites dans la monographie *Plasma humain pour fractionnement (0853)*.

IMMUNISATION

L'immunisation du donneur de plasma s'effectue sous une surveillance médicale appropriée. L'Organisation Mondiale de la Santé a formulé des recommandations qui concernent de telles immunisations, y compris les essais sur les donneurs d'érythrocytes (*Normes relatives à la collecte, au traitement et au contrôle de qualité du sang, de ses constituants et des dérivés du plasma,* Série de Rapports techniques de l'OMS, n° 840, 1994 ou une révision ultérieure).

MÉLANGES DE PLASMA

Pour limiter la charge potentielle en virus B19 dans les mélanges de plasma utilisés pour la production d'immunoglobuline anti-D, une recherche du virus B19 est effectuée sur le mélange de plasma par une technique validée d'amplification des acides nucléiques (*2.6.21*).

ADN du virus B19 : au maximum 10,0 UI/µL.

L'essai doit comporter un témoin positif à 10,0 UI d'ADN du virus B19 par microlitre et, pour la recherche d'inhibiteurs, un témoin interne préparé par addition d'un marqueur approprié à un échantillon du mélange de plasma. L'essai n'est pas valable si le témoin positif est non réactif ou si le résultat obtenu avec le témoin interne indique la présence d'inhibiteurs.

L'*ADN de virus B19 pour essai d'amplification des acides nucléiques PBR* convient comme témoin positif.

Si de l'*Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse (0918)* et/ou de la *Solution d'albumine humaine (0255)* sont ajoutées à la préparation, le mélange ou les mélanges de plasma dont elles proviennent satisfont aux exigences de l'ADN du virus B19 ci-dessus.

ACTIVITÉ

Effectuez le dosage de l'immunoglobuline humaine anti-D (*2.7.13, Procédé A*). L'activité estimée n'est pas inférieure à 90 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 120 pour cent de l'activité estimée.

Les Procédés B et C (*2.7.13*) peuvent être utilisés pour déterminer l'activité si une corrélation satisfaisante avec les résultats obtenus par le Procédé A a été établie pour le produit considéré.

CONSERVATION

Voir *Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse (0918)*.

ÉTIQUETAGE

Voir *Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse (0918)*.

L'étiquette indique le nombre d'Unités Internationales par récipient.

01/2008:0724

IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE LA VARICELLE

Immunoglobulinum humanum varicellae

DÉFINITION

L'immunoglobuline humaine de la varicelle est une préparation liquide ou cryodesséchée contenant des immunoglobulines, principalement l'immunoglobuline G. La préparation est destinée à être administrée par voie intramusculaire. Elle est obtenue à partir de plasma provenant de donneurs sélectionnés ayant des anticorps contre *Herpesvirus varicellae*. Elle peut être additionnée d'*Immunoglobuline humaine normale (0338)*.

L'immunoglobuline humaine de la varicelle est conforme à la monographie *Immunoglobuline humaine normale (0338)* sauf en ce qui concerne le nombre minimal de donneurs, la teneur minimale en protéines totales et, dans les cas autorisés, l'essai des anticorps contre l'antigène de surface de l'hépatite B.

ACTIVITÉ

L'activité de l'immunoglobuline humaine de la varicelle est évaluée par comparaison du titre en anticorps de l'immunoglobuline à examiner et celui d'une préparation de référence étalonnée en Unités Internationales, à l'aide d'un immunodosage de sensibilité et de spécificité appropriées (*2.7.1*).

L'Unité Internationale correspond à l'activité d'une quantité donnée de l'étalon international d'immunoglobuline antivaricelle-zona. La correspondance entre l'Unité Internationale et l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'activité indiquée n'est pas inférieure à 100 UI/mL. L'activité estimée n'est pas inférieure à l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) de l'activité estimée ne sont pas inférieures à 80 pour cent, ni supérieures à 125 pour cent.

CONSERVATION

Voir *Immunoglobuline humaine normale (0338)*.

ÉTIQUETAGE

Voir *Immunoglobuline humaine normale (0338)*.

L'étiquette indique le nombre d'Unités Internationales par récipient.

01/2008:1528

IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE LA VARICELLE POUR ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Immunoglobulinum humanum varicellae ad usum intravenosum

DÉFINITION

L'immunoglobuline humaine de la varicelle pour administration par voie intraveineuse est une préparation liquide ou cryodesséchée contenant des immunoglobulines, principalement l'immunoglobuline G. Elle est obtenue à partir de plasma provenant de donneurs sélectionnés ayant des anticorps contre l'herpèsvirus humain 3 (virus de la varicelle-zona 1). Elle peut être additionnée d'*Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse (0918)*.

Monographies I-L

L'immunoglobuline humaine de la varicelle est conforme à la monographie *Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse (0918)*, sauf en ce qui concerne le nombre minimal de donneurs, la teneur minimale en protéines totales et la limite de l'osmolalité.

ACTIVITÉ

L'activité de l'immunoglobuline humaine de la varicelle est évaluée par comparaison du titre en anticorps de l'immunoglobuline à examiner avec celui d'une préparation de référence étalonnée en Unités Internationales, à l'aide d'un immunodosage de sensibilité et de spécificité appropriées (*2.7.1*).

L'Unité Internationale correspond à l'activité d'une quantité donnée de l'étalon international d'immunoglobuline antivaricelle-zona. La correspondance entre l'Unité Internationale et l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'activité indiquée n'est pas inférieure à 25 UI/mL. L'activité estimée n'est pas inférieure à l'activité indiquée. Les limites de confiance de l'activité estimée (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent, ni supérieures à 125 pour cent.

CONSERVATION

Voir *Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse (0918).*

ÉTIQUETAGE

Voir *Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse (0918).*

L'étiquette indique le nombre d'Unités Internationales par récipient.

01/2008:0769

IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HÉPATITE A

Immunoglobulinum humanum hepatitidis A

DÉFINITION

L'immunoglobuline humaine de l'hépatite A est une préparation liquide ou cryodesséchée contenant des immunoglobulines, principalement l'immunoglobuline G. La préparation est destinée à être administrée par voie intramusculaire. Elle est obtenue à partir de plasma provenant de donneurs sélectionnés ayant des anticorps contre le virus de l'hépatite A. Elle peut être additionnée d'*Immunoglobuline humaine normale (0038).*

L'immunoglobuline humaine de l'hépatite A est conforme à la monographie *Immunoglobuline humaine normale (0338)* sauf en ce qui concerne le nombre minimal de donneurs et la teneur minimale en protéines totales.

ACTIVITÉ

L'activité de l'immunoglobuline humaine de l'hépatite A est évaluée par comparaison avec l'activité d'une préparation de référence étalonnée en Unités Internationales, à l'aide d'un immunodosage de sensibilité et de spécificité appropriées (*2.7.1*).

L'Unité Internationale correspond à l'activité d'une quantité donnée de l'étalon international d'immunoglobuline anti-hépatite A. La correspondance entre Unités Internationales et l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'*immunoglobuline humaine de l'hépatite A PBR* est étalonnée en Unités Internationales par comparaison avec l'étalon international.

L'activité indiquée n'est pas inférieure à 600 UI/mL. L'activité estimée n'est pas inférieure à l'activité indiquée. Les limites de confiance de l'activité estimée (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 125 pour cent.

CONSERVATION

Voir *Immunoglobuline humaine normale (0338).*

ÉTIQUETAGE

Voir *Immunoglobuline humaine normale (0338).*

L'étiquette indique le nombre d'Unités Internationales par récipient.

01/2008:0722

IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HÉPATITE B

Immunoglobulinum humanum hepatitidis B

DÉFINITION

L'immunoglobuline humaine de l'hépatite B est une préparation liquide ou cryodesséchée contenant des immunoglobulines, principalement l'immunoglobuline G. La préparation est destinée à être administrée par voie intramusculaire. Elle est obtenue à partir de plasma provenant de donneurs sélectionnés ayant des anticorps contre l'antigène de surface de l'hépatite B. Elle peut être additionnée d'*Immunoglobuline humaine normale (0338).*

L'immunoglobuline humaine de l'hépatite B est conforme à la monographie *Immunoglobuline humaine normale (0338)* sauf en ce qui concerne le nombre minimal de donneurs et la teneur minimale en protéines totales.

ACTIVITÉ

L'activité de l'immunoglobuline humaine de l'hépatite B est évaluée par comparaison du titre en anticorps de l'immunoglobuline à examiner et celui d'une préparation de référence, étalonnée en Unités Internationales, à l'aide d'un immunodosage de sensibilité et de spécificité appropriées (*2.7.1*).

L'Unité Internationale correspond à l'activité d'une quantité donnée de la préparation internationale de référence d'immunoglobuline de l'hépatite B. La correspondance entre l'Unité Internationale et la préparation internationale de référence est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'activité indiquée n'est pas inférieure à 100 UI/mL. L'activité estimée n'est pas inférieure à l'activité indiquée. Les limites de confiance de l'activité estimée (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent, ni supérieures à 125 pour cent.

CONSERVATION

Voir *Immunoglobuline humaine normale (0338).*

ÉTIQUETAGE

Voir *Immunoglobuline humaine normale (0338).*

L'étiquette indique le nombre d'Unités Internationales par récipient.

01/2008:1016

IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HÉPATITE B POUR ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Immunoglobulinum humanum hepatitidis B ad usum intravenosum

DÉFINITION

L'immunoglobuline humaine de l'hépatite B pour administration par voie intraveineuse est une préparation liquide ou cryodesséchée contenant des immunoglobulines, principalement l'immunoglobuline G. Elle est obtenue à partir du plasma provenant de donneurs sélectionnés ou vaccinés et

ayant des anticorps contre l'antigène de surface de l'hépatite B. Elle peut être additionnée d'*Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse (0918)*.

L'immunoglobuline humaine de l'hépatite B pour administration par voie intraveineuse est conforme à la monographie *Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse (0918)* sauf en ce qui concerne le nombre minimal de donneurs, la teneur minimale en protéines totales et la limite de l'osmolalité.

ACTIVITÉ

L'activité de l'immunoglobuline humaine de l'hépatite B pour administration par voie intraveineuse est évaluée par comparaison du titre en anticorps de l'immunoglobuline à examiner et celui d'une préparation de référence, étalonnée en Unités Internationales, à l'aide d'un immunodosage (*2.7.1*) de sensibilité et de spécificité appropriées.

L'Unité Internationale correspond à l'activité d'une quantité donnée de la préparation internationale de référence d'immunoglobuline de l'hépatite B. La correspondance entre l'Unité Internationale et la préparation internationale de référence est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'activité indiquée n'est pas inférieure à 50 UI/mL. L'activité n'est pas inférieure à l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 120 pour cent de l'activité estimée.

CONSERVATION

Voir *Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse (0918)*.

ÉTIQUETAGE

Voir *Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse (0918)*.

L'étiquette indique le nombre minimal d'Unités Internationales d'immunoglobuline humaine de l'hépatite B par récipient.

01/2011:0338

IMMUNOGLOBULINE HUMAINE NORMALE

Immunoglobulinum humanum normale

DÉFINITION

L'immunoglobuline humaine normale est une préparation liquide ou cryodesséchée contenant des immunoglobulines, principalement l'immunoglobuline G (IgG). D'autres protéines peuvent être présentes. L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps IgG de sujets normaux. La préparation est destinée à être administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

L'immunoglobuline humaine normale est obtenue à partir de plasma qui satisfait aux exigences de la monographie *Plasma humain pour fractionnement (0853)*. Aucun antibiotique n'est ajouté au plasma utilisé.

PRODUCTION

La méthode de préparation comprend une ou plusieurs étapes dont il a été démontré qu'elles éliminent ou inactivent les agents connus d'infection ; il doit être démontré que, dans le produit fini, les résidus de substances éventuellement utilisées pour l'inactivation des virus n'ont aucun effet indésirable sur les patients traités avec l'immunoglobuline.

L'innocuité de la préparation lors de l'administration par voie intramusculaire ou sous-cutanée aura été démontrée par des essais appropriés sur animaux et par une étude pendant les essais cliniques.

L'immunoglobuline humaine normale est préparée à partir du produit recueilli chez au minimum 1000 donneurs, selon une méthode dont il a été démontré qu'elle permet d'obtenir un produit qui :

– ne transmet pas d'infection,
– à une concentration protéique de 160 g/L, contient parmi les anticorps au moins 2 (l'un viral et l'autre bactérien) pour lesquels un étalon international ou une préparation de référence existe. La concentration de ces anticorps est au moins 10 fois supérieure à celle de la matière première initiale.

Si l'immunoglobuline humaine normale est destinée à être administrée par voie sous-cutanée, il doit être démontré que la méthode de production donne de façon reproductible des produits conformes à l'essai de la fonction Fc de l'immunoglobuline (*2.7.9*).

L'immunoglobuline humaine normale est préparée sous forme de solution stabilisée, par exemple dans une solution de chlorure de sodium à 9 g/L, dans une solution de glycine à 22,5 g/L ou, si la préparation doit être cryodesséchée, dans une solution de glycine à 60 g/L. Les préparations présentées en récipients multidoses contiennent un conservateur antimicrobien. Les préparations présentées en récipients unidoses ne contiennent pas de conservateur antimicrobien. Les agents antimicrobiens et les stabilisants éventuellement utilisés doivent être reconnus comme n'ayant pas, à la concentration utilisée, d'effets nuisibles sur le produit final. La solution est filtrée sur une membrane retenant les bactéries. La préparation peut ensuite être cryodesséchée et les récipients fermés sous vide ou sous gaz inerte.

La stabilité de la préparation est démontrée par des essais appropriés pendant les études de développement.

CARACTÈRES

La préparation liquide est limpide, jaune pâle ou brun clair. Au cours de la conservation, un léger trouble ou quelques particules peuvent apparaître. La préparation cryodesséchée est une poudre hygroscopique blanche ou faiblement jaunâtre ou une masse solide et friable.

Dans le cas d'une préparation cryodesséchée, reconstituez-la d'après les indications de l'étiquette immédiatement avant d'effectuer l'identification et les essais, sauf ceux de solubilité et de la teneur en eau.

IDENTIFICATION

Examinez l'immunoglobuline humaine normale par une technique appropriée d'immunoélectrophorèse. A l'aide d'un immunosérum du sérum humain normal, comparez un sérum humain normal et l'immunoglobuline humaine normale, dilués à une concentration en protéines de 10 g/L. Le composant principal de l'immunoglobuline humaine normale correspond au composant IgG du sérum humain normal. D'autres protéines plasmatiques peuvent être présentes en faibles quantités dans l'immunoglobuline.

ESSAI

Solubilité. Dans le cas d'une préparation cryodesséchée, ajoutez le volume du liquide indiqué sur l'étiquette. La préparation se dissout complètement en 20 min à 20-25 °C.

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,2.

Diluez l'immunoglobuline humaine normale dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L jusqu'à une concentration en protéines de 10 g/L.

Protéines totales. Diluez l'immunoglobuline humaine normale dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L pour obtenir une solution contenant environ 15 mg de protéines dans 2 mL. Dans un tube à centrifugation à fond rond, introduisez 2,0 mL de cette solution. Ajoutez 2 mL d'une solution de *molybdate de sodium R* à 75 g/L et 2 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique exempt d'azote R* et de 30 volumes d'*eau R*. Agitez, centrifugez pendant 5 min, décantez le liquide surnageant et

Monographies I-L

laissez égoutter le tube renversé sur du papier filtre. Effectuez le dosage de l'azote dans le culot après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*). Calculez la teneur en protéines en multipliant la quantité d'azote par 6,25. La teneur en protéines n'est pas inférieure à 100 g/L ni supérieure à 180 g/L. Elle n'est pas inférieure à 90 pour cent ni supérieure à 110 pour cent de la quantité indiquée sur l'étiquette.

Composition en protéines. Electrophorèse de zone (*2.2.31*).

Utilisez comme support des bandelettes de gel d'acétate de cellulose approprié ou de gel d'agarose approprié et comme solution d'électrolyte la *solution tampon barbital pH 8,6 R1*.

Si l'acétate de cellulose est utilisé comme support, la méthode décrite ci-après peut être utilisée. Si les gels d'agarose sont utilisés, comme ils font normalement partie d'un système automatisé, il convient de suivre les instructions du fabricant.

Solution à examiner. Diluez l'immunoglobuline humaine normale dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L jusqu'à une concentration de 50 g/L en protéines.

Solution témoin. Reconstituez l'*immunoglobuline humaine pour électrophorèse PBR* et diluez-la dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L jusqu'à une concentration de 50 g/L en protéines.

Déposez sur une bandelette 2,5 µL de solution à examiner en bande de 10 mm ou déposez 0,25 µL par millimètre si une bandelette plus étroite est utilisée. Sur une autre bandelette, déposez dans les mêmes conditions le même volume de solution témoin. Appliquez un champ électrique approprié tel que la bande de l'albumine du sérum humain normal dans un électrophorégramme témoin migre d'au moins 30 mm. Traitez les bandelettes avec de la *solution de noir amido 10B R* pendant 5 min, puis avec un mélange de 10 volumes d'*acide acétique glacial R* et de 90 volumes de *méthanol R* pendant le temps strictement nécessaire pour obtenir la décoloration du support. Développez la transparence du support avec un mélange de 19 volumes d'*acide acétique glacial R* et de 81 volumes de *méthanol R*. Mesurez l'absorbance des bandes à 600 nm à l'aide d'un instrument ayant à cette longueur d'onde une réponse linéaire sur l'intervalle de mesure. Effectuez 3 fois la mesure sur chaque bandelette et calculez la moyenne des lectures sur chaque bandelette.

Conformité du système : dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin sur gel d'acétate de cellulose ou sur gel d'agarose, la proportion de protéines contenues dans la bande principale est dans les limites indiquées sur la notice accompagnant la préparation de référence.

Résultats : dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner sur gel d'acétate de cellulose ou sur gel d'agarose, au maximum 10 pour cent des protéines ont une mobilité différente de celle de la bande principale.

Distribution de la taille moléculaire. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L jusqu'à une concentration appropriée au système chromatographique utilisé. Une concentration de 4-12 g/L et une injection de 50-600 µg de protéines conviennent généralement.

Solution témoin. Diluez l'*immunoglobuline humaine (taille moléculaire) PBR* dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L pour obtenir la même concentration en protéines que dans la solution à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,6 m, Ø = 7,5 mm [ou l = 0,3 m, Ø = 7,8 mm],
– *phase stationnaire* : *gel de silice hydrophile pour chromatographie R*, de qualité appropriée au fractionnement de protéines globulaires de masses moléculaires relatives comprises entre 10 000 et 500 000.

Phase mobile : dissolvez 4,873 g de *phosphate disodique dihydraté R*, 1,741 g de *phosphate monosodique monohydraté R*, 11,688 g de *chlorure de sodium R* et 50 mg d'*azide de sodium R* dans 1 litre d'*eau R*.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, le pic principal correspond au monomère de l'IgG et il apparaît un pic correspondant au dimère à une rétention relative d'environ 0,85 par rapport au pic principal. Identifiez les pics dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner par comparaison au chromatogramme obtenu avec la solution témoin ; les pics ayant un temps de rétention plus petit que celui du dimère correspondent aux polymères et aux agrégats. La préparation à examiner satisfait à l'essai si dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner :

– *temps de rétention* : pour le monomère et pour le dimère, le temps de rétention par rapport au pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin est de 1 ± 0,02,
– *surface des pics* : la somme de la surface des pics dus au monomère et au dimère représente au moins 85 pour cent de la surface totale du chromatogramme et la somme de la surface des pics dus aux polymères et aux agrégats représente au maximum 10 pour cent de la surface totale du chromatogramme.

Hémagglutinines anti-A et anti-B (*2.6.20*). Si l'immunoglobuline humaine normale est destinée à être administrée par voie sous-cutanée, effectuez les essais des hémagglutinines anti-A et anti-B. Diluez la préparation à examiner à une teneur en immoglobuline de 30 g/L avant de préparer les dilutions à utiliser dans l'essai. Les dilutions au 1/64 ne présentent pas de signes d'agglutination.

Anticorps anti-D (*2.6.26*). Si l'immunoglobuline humaine normale est destinée à être administrée par voie sous-cutanée, la préparation à examiner satisfait à l'essai de recherche des anticorps anti-D dans l'immunoglobuline humaine pour administration par voie intraveineuse.

Anticorps contre l'antigène de surface de l'hépatite B. Le taux d'anticorps contre l'antigène de surface de l'hépatite B de l'immunoglobuline humaine normale, déterminé par une méthode immunochimique appropriée (*2.7.1*), n'est pas inférieur à 0,5 UI/g d'immunoglobuline.

Anticorps contre le virus de l'hépatite A. L'immunoglobuline humaine normale destinée à être utilisée dans la prophylaxie de l'hépatite A satisfait également à l'essai des anticorps contre le virus de l'hépatite A. Déterminez le taux d'anticorps contre le virus de l'hépatite A par comparaison avec une préparation de référence étalonnée en Unités Internationales, à l'aide d'un immunodosage de sensibilité et de spécificité appropriées (*2.7.1*).

L'Unité Internationale correspond à l'activité d'une quantité donnée de l'étalon international d'immunoglobuline anti-hépatite A. La correspondance en Unités Internationales de l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'*immunoglobuline humaine de l'hépatite A PBR* est étalonnée en Unités Internationales par comparaison avec l'étalon international.

L'activité indiquée n'est pas inférieure à 100 UI/mL. L'activité estimée n'est pas inférieure à l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) de l'activité estimée ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 125 pour cent.

Immunoglobuline A. Déterminée par une méthode immunochimique appropriée (*2.7.1*), la teneur en immunoglobuline A n'est pas supérieure à la valeur maximale indiquée sur l'étiquette.

Monographies I-L

Eau. Déterminée par une méthode appropriée telle que le semi-microdosage de l'eau (*2.5.12*), la perte à la dessiccation (*2.2.32*) ou la spectrophotométrie dans le proche infrarouge (*2.2.40*), la teneur en eau est comprise dans les limites approuvées par l'Autorité compétente.

Stérilité (*2.6.1*). L'immunoglobuline humaine normale satisfait à l'essai.

Pyrogènes (*2.6.8*) ou endotoxines bactériennes (*2.6.14*). La préparation à examiner satisfait à l'essai des pyrogènes ou, de préférence et sous réserve de justification et d'autorisation, à un essai *in vitro*, validé, tel que l'essai des endotoxines bactériennes.

Pour l'essai des pyrogènes, injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 1 mL de préparation à examiner.

Si l'essai utilisé est celui des endotoxines bactériennes, l'immunoglobuline humaine normale contient moins de 5 UI d'endotoxines par millilitre.

CONSERVATION

Conservez la préparation liquide en récipient de verre incolore, à l'abri de la lumière. Conservez la préparation cryodesséchée en récipient de verre incolore, étanche, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- dans le cas d'une préparation liquide, le volume de préparation dans le récipient et la teneur en protéines exprimée en grammes par litre,
- dans le cas d'une préparation cryodesséchée, la quantité de protéines dans le récipient,
- la voie d'administration,
- dans le cas d'une préparation cryodesséchée, le nom ou la composition et le volume du liquide de reconstitution à ajouter,
- dans les cas appropriés, que la préparation convient à la prophylaxie de l'hépatite A,
- dans les cas appropriés, l'activité anti-hépatite A en Unités Internationales par millilitre,
- dans les cas appropriés, le nom et la quantité du conservateur antimicrobien présent dans la préparation,
- la teneur maximale en immunoglobuline A.

01/2010:0918
corrigé 6.7

IMMUNOGLOBULINE HUMAINE NORMALE POUR ADMINISTRATION PAR VOIE INTRAVEINEUSE

Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum

DÉFINITION

L'immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse est une préparation liquide ou cryodesséchée contenant des immunoglobulines, principalement de l'immunoglobuline G (IgG). D'autres protéines peuvent être présentes. L'immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse contient les anticorps IgG de sujets normaux. Cette monographie ne s'applique pas aux préparations fabriquées par un procédé qui a pour but de donner une préparation contenant des fragments ou de l'IgG chimiquement modifiée.

L'immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse est obtenue à partir de plasma qui satisfait aux exigences de la monographie *Plasma humain pour fractionnement (0853)*. Aucun antibiotique n'est ajouté au plasma utilisé.

PRODUCTION

La méthode de préparation comprend une ou plusieurs étapes dont il a été démontré qu'elles éliminent ou inactivent les agents connus d'infection ; il doit être démontré que, dans le produit fini, les résidus de substances éventuellement utilisées pour l'inactivation des virus n'ont aucun effet indésirable sur les patients traités avec l'immunoglobuline.

L'innocuité de la préparation lors de l'administration par voie intraveineuse aura été démontrée par des essais appropriés sur animaux et par une étude pendant les essais cliniques.

L'immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse est préparée à partir du produit recueilli chez au moins 1000 donneurs, selon une méthode dont il a été démontré qu'elle permet d'obtenir un produit qui :

- ne transmet pas d'infection ;
- à une concentration en immunoglobuline de 50 g/L, contient parmi les anticorps au moins 2 (l'un viral et l'autre bactérien) pour lesquels un étalon international ou une préparation de référence existe ; la concentration de ces anticorps est au moins 3 fois supérieure à celle de la matière première initiale ;
- a une distribution définie en sous-classes d'immunoglobuline G ;
- satisfait à l'essai de la fonction Fc de l'immunoglobuline (*2.7.9*).

L'immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse est préparée soit sous forme de solution stabilisée, soit sous forme cryodesséchée. Un stabilisant peut être ajouté. Dans les 2 cas, la préparation est filtrée sur une membrane retenant les bactéries. La préparation peut ensuite être cryodesséchée et les récipients fermés sous vide ou sous gaz inerte. Aucun conservateur antimicrobien n'est ajouté, ni pendant le fractionnement ni à la solution finale en vrac.

La stabilité de la préparation est démontrée par des essais appropriés effectués pendant les études de développement.

CARACTÈRES

La préparation liquide est limpide ou faiblement opalescente, et incolore ou jaune pâle. La préparation cryodesséchée est une poudre hygroscopique blanche ou faiblement jaunâtre, ou une masse solide et friable.

Dans le cas d'une préparation cryodesséchée, reconstituez-la d'après les indications de l'étiquette immédiatement avant d'effectuer l'identification et les essais, sauf ceux de la solubilité et de la teneur en eau.

IDENTIFICATION

Examinez la préparation par une technique appropriée d'immunoélectrophorèse. A l'aide d'un immunosérum du sérum humain normal, comparez un sérum humain normal et la préparation à examiner, dilués à une concentration en protéines de 10 g/L. Le composant principal de la préparation à examiner correspond au composant IgG du sérum humain normal. D'autres protéines plasmatiques peuvent être présentes en faibles quantités dans la préparation à examiner ; si l'albumine humaine a été ajoutée en tant que stabilisant, elle peut être visible comme un composant important.

ESSAI

Solubilité. Dans le cas d'une préparation cryodesséchée, ajoutez le volume du liquide indiqué sur l'étiquette. La préparation se dissout complètement en 30 min à 20-25 °C.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 7,4.

Diluez la préparation à examiner dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L jusqu'à une concentration en protéines de 10 g/L.

Osmolalité (*2.2.35*) : au minimum 240 mosmol/kg.

Protéines totales : au minimum 30 g/L et entre 90 pour cent et 110 pour cent de la quantité indiquée sur l'étiquette.

Diluez la préparation à examiner dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L pour obtenir une solution contenant

Monographies I-L

environ 15 mg de protéines dans 2 mL. Dans un tube à centrifugation à fond rond, introduisez 2,0 mL de cette solution. Ajoutez 2 mL d'une solution de *molybdate de sodium R* à 75 g/L et 2 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique exempt d'azote R* et de 30 volumes d'*eau R*. Agitez, centrifugez pendant 5 min, décantez le surnageant et laissez égoutter le tube renversé sur du papier filtre. Effectuez le dosage de l'azote dans le culot après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*). Calculez la teneur en protéines en multipliant la quantité d'azote par 6,25.

Composition en protéines. Electrophorèse de zone (*2.2.31*).

Utilisez des bandelettes de gel d'acétate de cellulose approprié ou de gel d'agarose approprié comme support et la *solution tampon barbital pH 8,6 R1* comme solution d'électrolyte.

Si l'acétate de cellulose est utilisé comme support, la méthode décrite ci-après peut être utilisée. Si les gels d'agarose sont utilisés, comme ils font normalement partie d'un système automatisé, il convient de suivre les instructions du fabricant.

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L jusqu'à une concentration de 30 g/L en immunoglobuline.

Solution témoin. Reconstituez l'*immunoglobuline humaine pour électrophorèse PBR* et diluez-la dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L jusqu'à une concentration de 30 g/L en protéines.

Déposez sur une bandelette 4,0 µL de solution à examiner en bande de 10 mm ou déposez 0,4 µL par millimètre si une bandelette plus étroite est utilisée. Sur une autre bandelette, déposez dans les mêmes conditions le même volume de solution témoin. Appliquez un champ électrique approprié tel que la bande de l'albumine du sérum humain normal dans un électrophorégramme témoin migre d'au moins 30 mm. Traitez les bandelettes avec de la *solution de noir amido 10B R* pendant 5 min, puis avec un mélange de 10 volumes d'*acide acétique glacial R* et de 90 volumes de *méthanol R* pendant le temps strictement nécessaire pour obtenir la décoloration du support. Développez la transparence du support avec un mélange de 19 volumes d'*acide acétique glacial R* et de 81 volumes de *méthanol R*. Mesurez l'absorbance des bandes à 600 nm à l'aide d'un instrument ayant à cette longueur d'onde une réponse linéaire sur l'intervalle à examiner. Effectuez 3 fois la mesure sur chaque bandelette et calculez la moyenne des lectures sur chaque bandelette.

Conformité du système : dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin sur gel d'acétate de cellulose ou sur gel d'agarose, la proportion de protéines contenues dans la bande principale est dans les limites indiquées sur la notice accompagnant la préparation de référence.

Résultats : dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner sur gel d'acétate de cellulose ou sur gel d'agarose, au maximum 5 pour cent des protéines ont une mobilité différente de celle de la bande principale. Cette limite ne s'applique pas si l'albumine a été ajoutée à la préparation comme stabilisant ; dans le cas des préparations stabilisées par l'albumine, un essai de composition en protéines est effectué pendant la fabrication avant l'addition du stabilisant.

Distribution de la taille moléculaire. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L jusqu'à une concentration appropriée au système chromatographique utilisé. Une concentration de 4-12 g/L et une injection de 50-600 µg de protéines conviennent généralement.

Solution témoin. Diluez l'*immunoglobuline humaine (taille moléculaire) PBR* dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L pour obtenir la même concentration en protéines que dans la solution à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,6 m, Ø = 7,5 mm, ou *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice hydrophile pour chromatographie R* de qualité appropriée au fractionnement de protéines globulaires de masses moléculaires relatives comprises entre 10 000 et 500 000.

Phase mobile : dissolvez 4,873 g de *phosphate disodique dihydraté R*, 1,741 g de *phosphate monosodique monohydraté R*, 11,688 g de *chlorure de sodium R* et 50 mg d'*azide de sodium R* dans 1 litre d'*eau R*.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, le pic principal correspond au monomère de l'IgG et il apparaît un pic correspondant au dimère à une rétention relative d'environ 0,85 par rapport au pic principal. Identifiez les pics dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner par comparaison au chromatogramme obtenu avec la solution témoin ; les pics ayant un temps de rétention plus petit que celui du dimère correspondent aux polymères et aux agrégats.

Résultats : dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner :

– *temps de rétention* : pour le monomère et pour le dimère, le temps de rétention par rapport au pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin est de 1 ± 0,02 ;
– *surface des pics* : la somme de la surface des pics dus au monomère et au dimère représente au minimum 90 pour cent de la surface totale du chromatogramme, et la somme de la surface des pics dus aux polymères et aux agrégats représente au maximum 3 pour cent de la surface totale du chromatogramme. Cette exigence ne s'applique pas aux préparations auxquelles de l'albumine a été ajoutée en tant que stabilisant ; dans le cas des préparations stabilisées par l'albumine, un essai de distribution de taille moléculaire est effectué pendant la fabrication avant l'addition du stabilisant.

Activité anticomplémentaire (*2.6.17*). La proportion du complément consommé n'est pas supérieure à 50 pour cent (1 CH_{50} par milligramme d'immunoglobuline).

Activateur de prékallikréine (*2.6.15*) : au maximum 35 UI/mL, calculé par rapport à une dilution de la préparation à examiner contenant 30 g/L d'immunoglobuline.

Hémagglutinines anti-A et anti-B (*2.6.20*). Effectuez les essais des hémagglutinines anti-A et anti-B. Si la préparation à examiner a une teneur en immunoglobulines supérieure à 30 g/L, diluez-la jusqu'à cette dernière concentration avant de préparer les dilutions à utiliser dans l'essai. Les dilutions au 1/64 ne présentent pas de signes d'agglutination.

Anticorps anti-D (*2.6.26*). La préparation à examiner satisfait à l'essai de recherche des anticorps anti-D dans l'immunoglobuline humaine pour administration par voie intraveineuse.

Anticorps contre l'antigène de surface de l'hépatite B : au minimum 0,5 UI/g d'immunoglobuline, déterminé par une méthode immunochimique appropriée (*2.7.1*).

Immunoglobuline A. Déterminée par une méthode immunochimique (*2.7.1*) appropriée, la teneur en immunoglobuline A n'est pas supérieure à la valeur maximale indiquée sur l'étiquette.

Eau. Déterminée par une méthode appropriée telle que le semi-microdosage de l'eau (*2.5.12*), la perte à la dessiccation (*2.2.32*) ou la spectrophotométrie dans le proche infrarouge (*2.2.40*), la teneur en eau est comprise dans les limites approuvées par l'Autorité compétente.

Stérilité (*2.6.1*). La préparation à examiner satisfait à l'essai de stérilité.

Pyrogènes (*2.6.8*) ou Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). La préparation à examiner satisfait à l'essai des pyrogènes ou, de préférence et sous réserve de justification et d'autorisation, à un essai *in vitro*, validé, tel que l'essai des endotoxines bactériennes.

Pour l'essai des pyrogènes, injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, un volume correspondant à 0,5 g d'immunoglobuline mais ne dépassant pas 10 mL.

Si l'essai utilisé est celui des endotoxines bactériennes, la préparation à examiner contient moins de 0,5 UI d'endotoxines par millilitre pour les solutions ayant une teneur en protéines inférieure ou égale à 50 g/L, et moins de 1,0 UI d'endotoxines par millilitre pour les solutions ayant une teneur en protéines supérieure à 50 g/L et inférieure ou égale à 100 g/L.

CONSERVATION

Conservez la préparation liquide en récipient de verre incolore à l'abri de la lumière et à la température indiquée sur l'étiquette. Conservez la préparation cryodesséchée en récipient de verre incolore, étanche, à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 25 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- dans le cas d'une préparation liquide, le volume de préparation dans le récipient et la teneur en protéines exprimé en grammes par litre,
- dans le cas d'une préparation cryodesséchée, la quantité de protéines dans le récipient,
- la quantité d'immunoglobuline dans le récipient,
- la voie d'administration,
- dans le cas d'une préparation cryodesséchée, le nom ou la composition et le volume du liquide de reconstitution à ajouter,
- la distribution des sous-classes d'immunoglobuline G dans la préparation,
- dans les cas appropriés, la quantité d'albumine ajoutée comme stabilisant,
- la teneur maximale en immunoglobuline A.

01/2008:0723

IMMUNOGLOBULINE HUMAINE RABIQUE

Immunoglobulinum humanum rabicum

DÉFINITION

L'immunoglobuline humaine rabique est une préparation liquide ou cryodesséchée contenant des immunoglobulines, principalement de l'immunoglobuline G. La préparation est destinée à être administrée par voie intramusculaire. Elle est obtenue à partir de plasma provenant de donneurs immunisés contre la rage. Elle contient des anticorps spécifiques neutralisant le virus de la rage. Elle peut être additionnée d'*Immunoglobuline humaine normale (0338)*.

L'immunoglobuline humaine rabique est conforme à la monographie *Immunoglobuline humaine normale (0338)* sauf en ce qui concerne le nombre minimal de donneurs et la teneur minimale en protéines totales.

ACTIVITÉ

L'activité de l'immunoglobuline humaine rabique est évaluée par comparaison de la dose nécessaire pour neutraliser l'infectivité d'une suspension de virus rabique et de la dose d'une préparation de référence étalonnée en Unités Internationales, nécessaire pour assurer le même degré de neutralisation (*2.7.1*). Le titrage est effectué dans des cultures de cellules sensibles et la présence de virus non neutralisé est révélée par immunofluorescence.

L'Unité Internationale correspond à l'activité neutralisante spécifique à l'égard du virus rabique, d'une quantité donnée de l'étalon international d'immunoglobuline antirabique. La correspondance entre l'Unité Internationale et l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'*immunoglobuline humaine rabique PBR* est étalonnée en Unités Internationales par comparaison avec l'étalon international.

Effectuez le titrage sur des cellules sensibles appropriées. On utilise généralement la lignée cellulaire BHK 21, multipliée dans le milieu de culture décrit ci-après, et ayant subi 18 à 30 passages depuis le lot de semence ATCC. Recueillez les cellules après une croissance de 2 à 4 jours. Traitez les cellules à la trypsine. Préparez une suspension de 500 000 cellules par millilitre (suspension de cellules). 10 min avant l'utilisation de cette suspension, ajoutez, si nécessaire, 10 µg de *diéthylaminoéthyldextrane R* par millilitre pour augmenter la sensibilité des cellules.

Utilisez une souche de virus fixe multipliée sur cellules sensibles, par exemple la souche CVS adaptée à la culture sur la lignée cellulaire BHK 21 (suspension mère de virus). Déterminez le titre de la suspension mère de virus comme suit.

Préparez une série de dilutions de la suspension virale. Dans des chambres de plaques pour culture cellulaire (8 chambres par plaque), répartissez respectivement 0,1 mL de chaque dilution. Ajoutez 0,1 mL de milieu de culture et 0,2 mL de la suspension de cellules. Faites incuber en atmosphère de dioxyde de carbone à 37 °C pendant 24 h. Effectuez la fixation, la coloration immunofluorescente et l'évaluation selon les indications données ci-après. Déterminez le titre de la suspension mère de virus et préparez une dilution de travail du virus correspondant à 100 $DICC_{50}$ par 0,1 mL.

Dans chaque essai, vérifiez la quantité de virus par un titrage de contrôle : à partir de la dilution correspondant à 100 $DICC_{50}$ par 0,1 mL, effectuez 3 dilutions successives de raison 10. Répartissez respectivement 0,1 mL de chaque dilution dans 4 chambres contenant 0,1 mL de milieu de culture et ajoutez 0,2 mL de la suspension de cellules. L'essai n'est valable que si le titre se situe entre 30 $DICC_{50}$ et 300 $DICC_{50}$.

Diluez la préparation de référence jusqu'à une concentration de 2 UI/mL avec le milieu de culture sans supplément (dilution mère de référence, à conserver à une température inférieure à – 80 °C). Préparez 2 prédilutions appropriées (au 8e et au 10e) de la dilution mère de référence de façon que la dilution de la préparation de référence réduisant de 50 pour cent le nombre de champs fluorescents se trouve dans la gamme de 4 dilutions sur la plaque à culture cellulaire. Ajoutez 0,1 mL de milieu à chaque chambre, sauf à la première dans chacune de 2 rangées, auxquelles doit être ajouté, respectivement, 0,2 mL des 2 prédilutions de la dilution mère de référence, puis transférez 0,1 mL successivement aux autres chambres.

Diluez la préparation à examiner au 100e avec le milieu de culture sans supplément (dilution mère d'immunoglobuline) afin de réduire au minimum les erreurs dues à la viscosité de la préparation non diluée. Préparez 3 prédilutions appropriées de la dilution mère d'immunoglobuline de façon que la dilution de la préparation à examiner réduisant de 50 pour cent le nombre de champs fluorescents se trouve dans la gamme de 4 dilutions sur la plaque à culture cellulaire. Ajoutez 0,1 mL de milieu à chaque chambre, sauf à la première dans chacune de 3 rangées, auxquelles doit être ajouté, respectivement, 0,2 mL des 3 prédilutions de la dilution mère d'immunoglobuline. Préparez une série de dilutions de raison 2 en transférant 0,1 mL successivement aux autres chambres.

A toutes les chambres contenant respectivement les dilutions de la préparation de référence et les dilutions de la préparation à examiner, ajoutez 0,1 mL de la suspension virale correspondant à 100 $DICC_{50}$ par 0,1 mL (dilution de travail), agitez manuellement et laissez reposer en atmosphère de dioxyde

Monographies I-L

de carbone à 37 °C pendant 90 min ; ajoutez 0,2 mL de la suspension de cellules, agitez manuellement et laissez reposer en atmosphère de dioxyde de carbone à 37 °C pendant 24 h.

Après 24 h, rejetez le milieu et enlevez les parois de plastique. Lavez les couches monocellulaires avec la *solution saline tamponnée phosphate pH 7,4 R*, puis avec un mélange de 20 volumes d'*eau R* et de 80 volumes d'*acétone R* et fixez à l'aide d'un mélange de 20 volumes d'*eau R* et de 80 volumes d'*acétone R* à – 20 °C pendant 3 min. Etalez sur les lames le *conjugué fluorescent d'immunosérum rabique R* prêt à l'emploi. Laissez reposer dans une atmosphère à taux élevé d'humidité à 37 °C pendant 30 min. Lavez avec la *solution saline tamponnée phosphate pH 7,4 R* et séchez. Examinez 20 champs dans chaque chambre à un grossissement de 250 × à l'aide d'un microscope équipé pour la lecture en fluorescence. Notez le nombre de champs contenant au moins une cellule fluorescente. Vérifiez la dose virale d'épreuve utilisée sur la plaque pour le titrage du virus et déterminez la dilution de la préparation de référence et de la préparation à examiner qui réduit de 50 pour cent le nombre de champs fluorescents, en effectuant les calculs pour les 2 ou 3 dilutions ensemble au moyen d'une analyse par probits. L'essai n'est valable que si l'analyse statistique démontre une pente significative de la courbe dose/réponse et ne révèle aucune déviation de la linéarité ou du parallélisme.

L'activité indiquée est au minimum de 150 UI/mL. L'activité estimée n'est pas inférieure à l'activité indiquée et n'est pas supérieure à 2 fois l'activité indiquée. Les limites de confiance de l'activité estimée (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 125 pour cent.

MILIEU DE CULTURE POUR LA CROISSANCE DES CELLULES BHK 21

Les milieux disponibles dans le commerce ayant une composition légèrement différente de celle indiquée peuvent également être utilisés.

Chlorure de sodium	6,4 g
Chlorure de potassium	0,40 g
Chlorure de calcium anhydre	0,20 g
Sulfate de magnésium heptahydraté	0,20 g
Phosphate monosodique monohydraté	0,124 g
Glucose monohydraté	4,5 g
Nitrate ferrique nonahydraté	0,10 mg
Chlorhydrate de L-arginine	42,0 mg
L-Cystine	24,0 mg
L-Histidine	16,0 mg
L-Isoleucine	52,0 mg
L-Leucine	52,0 mg
Chlorhydrate de L-lysine	74,0 mg
L-Phénylalanine	33,0 mg
L-Thréonine	48,0 mg
L-Tryptophane	8,0 mg
L-Tyrosine	36,0 mg
L-Valine	47,0 mg
L-Méthionine	15,0 mg
L-Glutamine	0,292 g
i-Inositol	3,60 mg
Chlorure de choline	2,0 mg
Acide folique	2,0 mg
Nicotinamide	2,0 mg
Pantothénate de calcium	2,0 mg
Chlorhydrate de pyridoxal	2,0 mg
Chlorhydrate de thiamine	2,0 mg
Riboflavine	0,2 mg
Rouge de phénol	15,0 mg
Bicarbonate de sodium	2,75 g
Eau *q.s.p*	1000 mL

Le supplément suivant est ajouté au milieu :

Sérum foetal de veau (chauffé à 56 °C pendant 30 min)	10 pour cent
Bouillon tryptose phosphate	10 pour cent
Benzylpénicilline sodique	60 mg/L
Streptomycine	0,1 g/L

CONSERVATION

Voir *Immunoglobuline humaine normale (0338).*

ÉTIQUETAGE

Voir *Immunoglobuline humaine normale (0338).*

L'étiquette indique le nombre d'Unités Internationales dans chaque récipient.

Monographies I-L

01/2008:0397

IMMUNOGLOBULINE HUMAINE ROUGEOLEUSE

Immunoglobulinum humanum morbillicum

DÉFINITION

L'immunoglobuline humaine rougeoleuse est une préparation liquide ou cryodesséchée contenant des immunoglobulines, principalement l'immunoglobuline G. La préparation est destinée à être administrée par voie intramusculaire. Elle est obtenue à partir de plasma contenant des anticorps spécifiques contre le virus de la rougeole. Elle peut être additionnée d'*Immunoglobuline humaine normale (0338).*

L'immunoglobuline humaine rougeoleuse est conforme à la monographie *Immunoglobuline humaine normale (0338)* sauf en ce qui concerne le nombre minimal de donneurs et la teneur minimale en protéines totales.

ACTIVITÉ

L'activité de la préparation liquide ou de la préparation cryodesséchée reconstituée d'après les indications figurant sur l'étiquette est au minimum de 50 UI d'anticorps neutralisant le virus de la rougeole par millilitre.

L'activité est évaluée par comparaison du titre en anticorps de l'immunoglobuline à examiner et de celui d'une préparation de référence, étalonnée en Unités Internationales, à l'aide d'une dose d'épreuve de virus de la rougeole en culture cellulaire appropriée. Un procédé de sensibilité et de précision équivalentes peut être utilisé à condition que la preuve soit apportée à l'Autorité compétente qu'une corrélation satisfaisante existe avec l'activité neutralisant le virus de la rougeole par comparaison avec la préparation de référence.

L'Unité Internationale correspond à l'activité neutralisante spécifique à l'égard du virus de la rougeole d'une quantité donnée de l'étalon international de sérum de la rougeole. La correspondance entre l'unité internationale et la préparation étalon internationale de référence est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Préparez respectivement des séries de dilutions de raison 2 de l'immunoglobuline à examiner et de la préparation de référence. Mélangez des volumes égaux de chaque dilution et d'une suspension de virus de la rougeole contenant 100 $DICC_{50}$ environ dans 0,1 mL. Faites incuber ces mélanges à l'abri de la lumière à 37 °C pendant 2 h. Utilisez 6 cultures cellulaires au moins pour chaque mélange et inoculez 0,2 mL de mélange par culture. Faites incuber pendant 10 jours au moins. Examinez les cultures quant à l'activité virale. Déterminez l'activité en comparant la dilution contenant la plus petite quantité d'immunoglobuline à examiner qui a neutralisé le virus à celle de la préparation de référence de même activité.

Calculez l'activité de l'immunoglobuline à examiner en Unités Internationales d'anticorps neutralisant le virus de la rougeole par millilitre.

CONSERVATION

Voir *Immunoglobuline humaine normale (0338).*

ÉTIQUETAGE

Voir *Immunoglobuline humaine normale (0338).*

L'étiquette indique le nombre d'Unités Internationales par récipient.

01/2008:0617

IMMUNOGLOBULINE HUMAINE RUBÉOLEUSE

Immunoglobulinum humanum rubellae

DÉFINITION

L'immunoglobuline humaine rubéoleuse est une préparation liquide ou cryodesséchée contenant des immunoglobulines, principalement l'immunoglobuline G. La préparation est destinée à être administrée par voie intramusculaire. Elle est obtenue à partir de plasma contenant des anticorps spécifiques contre le virus de la rubéole. Elle peut être additionnée d'*Immunoglobuline humaine normale (0338).*

L'immunoglobuline humaine rubéoleuse est conforme à la monographie *Immunoglobuline humaine normale (0338),* sauf en ce qui concerne le nombre minimal de donneurs et la teneur minimale en protéines totales.

ACTIVITÉ

L'activité de l'immunoglobuline humaine rubéoleuse est évaluée par comparaison avec l'activité d'une préparation de référence étalonnée en Unités Internationales, à l'aide d'un essai approprié d'inhibition de l'hémagglutination.

L'Unité Internationale correspond à l'activité d'une quantité donnée de l'étalon international d'immunoglobuline antirubéole. La correspondance entre l'Unité Internationale et l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'activité estimée n'est pas inférieure à 4500 UI/mL. Les limites de confiance (P = 0,95) de l'activité estimée ne sont pas inférieures à 50 pour cent ni supérieures à 200 pour cent de l'activité indiquée.

CONSERVATION

Voir *Immunoglobuline humaine normale (0338).*

ÉTIQUETAGE

Voir *Immunoglobuline humaine normale (0338).*

L'étiquette indique le nombre d'Unités Internationales par millilitre.

01/2008:0398

IMMUNOGLOBULINE HUMAINE TÉTANIQUE

Immunoglobulinum humanum tetanicum

DÉFINITION

L'immunoglobuline humaine tétanique est une préparation liquide ou cryodesséchée contenant des immunoglobulines, principalement l'immunoglobuline G. La préparation est destinée à être administrée par voie intramusculaire. Elle est obtenue à partir de plasma contenant des anticorps spécifiques contre la toxine de *Clostridium tetani.* Elle peut être additionnée d'*Immunoglobuline humaine normale (0338).*

L'immunoglobuline humaine tétanique est conforme à la monographie *Immunoglobuline humaine normale (0338)* sauf en ce qui concerne le nombre minimal de donneurs et la teneur minimale en protéines totales.

PRODUCTION

Pendant le développement, il convient d'établir une relation satisfaisante entre l'activité déterminée par l'immunodosage comme décrit sous Activité et celle déterminée par l'essai de l'activité antitoxique chez la souris ci-après.

Activité antitoxique chez la souris. L'activité est évaluée par détermination de la quantité permettant d'assurer la protection de souris contre les effets paralysants d'une dose donnée de toxine tétanique. Cette quantité est comparée à celle d'une préparation de référence d'immunoglobuline humaine tétanique, étalonnée en Unités Internationales, nécessaire pour assurer la même protection.

L'Unité Internationale d'antitoxine correspond à l'activité neutralisante spécifique à l'égard de la toxine tétanique contenue dans une quantité donnée de l'étalon international constitué par de l'immunoglobuline humaine cryodesséchée. La correspondance entre l'Unité Internationale et l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'*immunoglobuline humaine tétanique PBR* est étalonnée en Unités Internationales par rapport à l'étalon international.

Choix des animaux. Utilisez des souris pesant de 16 g à 20 g.

Préparation de la toxine d'épreuve. Préparez la toxine d'épreuve par une méthode appropriée à partir du filtrat stérile d'une culture de *C. tetani* en milieu liquide. Les 2 méthodes citées ci-après sont données à titre d'exemple mais toute autre méthode appropriée peut être utilisée.

(1) Au filtrat d'une culture de 9 jours environ, ajoutez 1 à 2 volumes de *glycérol R* et conservez le mélange à l'état liquide à une température légèrement inférieure à 0 °C.

(2) Précipitez la toxine par addition au filtrat de *sulfate d'ammonium R,* desséchez le précipité sous vide sur *pentoxyde de diphosphore R,* pulvérisez-le et conservez-le à l'état sec, en ampoules scellées ou sous vide sur *pentoxyde de diphosphore R.*

Détermination de la dose d'épreuve de toxine (dose Lp/10). Préparez une solution de la préparation de référence dans un liquide approprié de façon qu'elle contienne 0,5 UI d'antitoxine par millilitre. Si la toxine est conservée à l'état sec, reconstituez-la avec un liquide approprié. Préparez une série de mélanges de la solution de la préparation de référence et de la toxine d'épreuve de façon qu'ils contiennent chacun 2,0 mL de solution de la préparation de référence et une quantité variable de toxine d'épreuve, puis complétez chaque mélange au même volume final de 5,0 mL avec un liquide approprié. Laissez reposer, à l'abri de la lumière, pendant 60 min. Utilisez un groupe de 6 souris pour chaque mélange. Injectez à chacune d'elles par voie sous-cutanée, 0,5 mL du mélange attribué à son groupe. Mettez les souris en observation pendant 96 h. Celles qui sont atteintes de paralysie peuvent être euthanasiées.

La dose d'épreuve de toxine correspond à la quantité présente dans 0,5 mL du mélange contenant la plus petite quantité de toxine qui provoque, pendant la période d'observation, la paralysie chez les 6 souris auxquelles il a été administré, malgré la neutralisation partielle due à la préparation de référence.

Détermination de l'activité de l'immunoglobuline. Préparez une solution de la préparation de référence dans un liquide approprié de façon qu'elle contienne 0,5 UI d'antitoxine par millilitre. Préparez une solution de la toxine d'épreuve dans un liquide approprié de façon qu'elle contienne 5 doses d'épreuve par millilitre. Préparez une série de mélanges de la solution de toxine d'épreuve et de l'immunoglobuline à examiner de façon qu'ils contiennent chacun 2,0 mL de la solution de toxine d'épreuve et une quantité variable de l'immunoglobuline à examiner. Complétez chaque mélange au même volume final de 5,0 mL avec un liquide approprié. Préparez une deuxième série de mélanges de la solution de toxine d'épreuve et de la solution de la préparation de référence de façon qu'ils contiennent chacun 2,0 mL de solution de toxine d'épreuve et une quantité variable de solution de la préparation de référence. Dans cette deuxième série, la dilution médiane de la préparation de référence correspond au mélange contenant 1 UI d'antitoxine (2,0 mL de solution de la préparation de référence). Complétez chaque mélange au même volume final de 5,0 mL avec un liquide approprié. Laissez reposer les mélanges des 2 séries, à l'abri de la lumière, pendant 60 min. Utilisez un groupe de 6 souris pour chaque mélange. Injectez à chacune d'elles, par voie sous-cutanée, 0,5 mL du mélange attribué à son groupe. Mettez les souris en observation pendant 96 h. Celles qui sont atteintes de paralysie peuvent être euthanasiées. Le mélange renfermant la quantité maximale d'immunoglobine qui ne protège aucune souris de la paralysie contient 1 UI. Cette quantité sert à calculer l'activité de l'immunoglobuline en Unités Internationales par millilitre.

L'essai n'est valable que si toutes les souris inoculées avec le mélange contenant 2,0 mL ou moins de solution de la préparation de référence sont atteintes de paralysie et que si toutes les souris inoculées avec les mélanges contenant un plus grand volume de cette solution sont indemnes.

ACTIVITÉ

L'activité de l'immunoglobuline humaine tétanique est évaluée par comparaison du titre en anticorps de l'immunoglobuline à examiner et celui d'une préparation de référence, étalonnée en Unités Internationales, à l'aide d'un immunodosage de sensibilité et de spécificité appropriées (*2.7.1*).

L'Unité Internationale correspond à l'activité d'une quantité donnée de l'étalon international d'immunoglobuline antitétanique. La correspondance en Unités Internationales de l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'*immunoglobuline humaine tétanique PBR* est étalonnée en Unités Internationales par comparaison avec l'étalon international.

L'activité indiquée n'est pas inférieure à 100 UI d'antitoxine tétanique par millilitre. L'activité estimée n'est pas inférieure à l'activité indiquée. Les limites de confiance de l'activité estimée (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent, ni supérieures à 125 pour cent.

CONSERVATION

Voir *Immunoglobuline humaine normale (0338).*

ÉTIQUETAGE

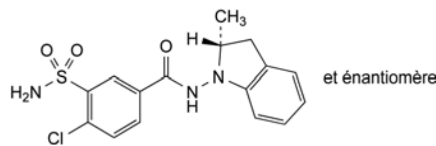
Voir *Immunoglobuline humaine normale (0338).*

L'étiquette indique le nombre d'Unités Internationales par récipient.

01/2008:1108
corrigé 6.0

INDAPAMIDE

Indapamidum



$C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ M_r 365,8
[26807-65-8]

DÉFINITION

4-Chloro-*N*-[(2*RS*)-2-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl]-3-sulfamoylbenzamide.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg d'indapamide dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximum d'absorption : à 242 nm.

Epaulements : à 279 nm et 287 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 590 à 630.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *indapamide SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg d'indapamide dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*indapamide SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*indométacine R* dans 5 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Plaque : *plaque au gel de silice* GF_{254} *pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acétone R, toluène R* (1:20:79 *V/V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Monographies I-L

ESSAI

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,02° à + 0,02°.

Dissolvez 0,250 g d'indapamide dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière et préparez les solutions immédiatement avant l'emploi ou maintenez-les à 4 °C*

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg d'indapamide dans 7 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et de *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec une solution d'*édétate de sodium R* à 0,2 g/L.

Solution témoin (a). Dissolvez 3,0 mg d'*impureté B d'indapamide SCR* dans 3,5 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et de *méthanol R* puis complétez à 10,0 mL avec une solution d'*édétate de sodium R* à 0,2 g/L. Prélevez 1,0 mL de cette solution, ajoutez 35 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*édétate de sodium R* à 0,2 g/L.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec un mélange de 17,5 volumes d'*acétonitrile R,* de 17,5 volumes de *méthanol R* et de 65 volumes d'une solution d'*édétate de sodium R* à 0,2 g/L. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec un mélange de 17,5 volumes d'*acétonitrile R,* de 17,5 volumes de *méthanol R* et de 65 volumes d'une solution d'*édétate de sodium R* à 0,2 g/L.

Solution témoin (c). Dissolvez 20,0 mg d'*indapamide SCR* dans 7 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et de *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec une solution d'*édétate de sodium R* à 0,2 g/L.

Solution témoin (d). Dissolvez 25,0 mg d'*indapamide SCR* et 45,0 mg de *méthylnitrosoindoline SCR* (impureté A) dans 17,5 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec une solution d'*édétate de sodium R* à 0,2 g/L.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,20 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acétonitrile R, méthanol R,* solution d'*édétate de sodium R* à 0,2 g/L (0,1:17,5:17,5:65 *V/V/V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'indapamide.

Temps de rétention : indapamide = environ 11 min.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'indapamide et à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 6 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Impureté A. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière*.

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'indapamide dans 1 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Agitez pendant 15 min. Laissez reposer à 4 °C pendant 1 h, puis filtrez.

Solution témoin. Dissolvez 25,0 mg d'indapamide dans 1,0 mL d'une solution de *méthylnitrosoindoline SCR* (impureté A) à 0,125 mg/L dans l'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Agitez pendant 15 min. Laissez reposer à 4 °C pendant 1 h, puis filtrez.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 7 volumes d'*acétonitrile R,* 20 volumes de *tétrahydrofurane R* et 73 volumes d'une solution de *triéthylamine R* à 1,5 g/L ajustée à pH 2,8 avec de l'*acide phosphorique R.*

Débit : 1,4 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 305 nm.

Injection : 0,1 mL.

Conformité du système : solution témoin :

– *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic dû à l'impureté A apparaissant juste avant le pic dû à l'indapamide,
– *rapport pic/vallée* : au minimum 6,7, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et le pic dû à l'indapamide.

Limite :

– *impureté A* : au maximum la différence des surfaces des pics dus à l'impureté A dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner (5 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'indapamide satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g d'indapamide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'indapamide.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solution témoin (c).

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *répétabilité* : écart-type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections ; si nécessaire, ajustez le réglage de l'intégrateur.

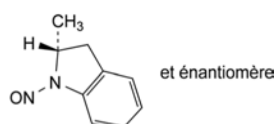
Calculez la teneur pour cent $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ en tenant compte de la teneur déclarée de l'*indapamide SCR*.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

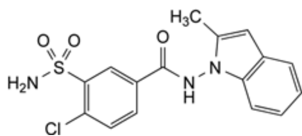
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B.*



A. (2*RS*)-2-méthyl-1-nitroso-2,3-dihydro-1*H*-indole,

Monographies I-L

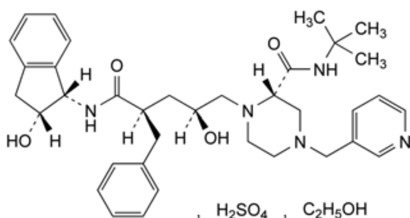


B. 4-chloro-*N*-(2-méthyl-1*H*-indol-1-yl]-3-sulfamoylbenzamide.

01/2008:2214

INDINAVIR (SULFATE D')

Indinaviri sulfas



$C_{36}H_{49}N_5O_8S,C_2H_6O$ M_r 758
[157810-81-6]

DÉFINITION

Combinaison de sulfate de (2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-benzyl-2-hydroxy-5-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl]amino]-5-oxopentyl]-*N*-(1,1-diméthyléthyl)-4-(pyridin-3-ylméthyl)pipérazine-2-carboxamide avec une mole d'éthanol.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre et exempte d'éthanol).

PRODUCTION

Un essai de pureté énantiomérique est réalisé à moins qu'il ait été démontré que le procédé de fabrication est énantiosélectif pour la substance.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'heptane.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 122 à + 129 (substance anhydre et exempte d'éthanol), déterminé à 365 nm et à 25 °C.

Dissolvez 0,500 g de sulfate d'indinavir dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du sulfate d'indinavir de la Ph. Eur.*

C. Le sulfate d'indinavir donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

D. Ethanol (voir Essai).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Mélangez soigneusement des volumes égaux de phase mobile A et d'*acétonitrile R1*.

Solution à examiner. Dissolvez 50.0 mg de sulfate d'indinavir dans la solution A et complétez à 100,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (a). Dissolvez 4 mg d'*indinavir pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés B, C et E) dans la solution A et complétez à 10 mL avec la même solution.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la solution A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg de *cis-aminoindanol R* (impureté A) dans la solution A et complétez à 10,0 mL avec la même solution. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la solution A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (d). A 30 mg de sulfate d'indinavir, ajoutez 0,25 mL d'*acide chlorhydrique 2 M R* et laissez reposer à température ambiante pendant 1 h. Complétez à 100 mL avec un mélange de 2 volumes d'*acétonitrile R1* et de 3 volumes de phase mobile A, puis mélangez (dégradation *in situ* pour obtenir l'impureté D).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution contenant 0,27 g/L de *phosphate monopotassique R* et 1,40 g/L de *phosphate dipotassique R* ; filtrez et dégazez ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	80	20
5 - 40	80 → 30	20 → 70
40 - 45	30	70
45 - 47	30 → 80	70 → 20
47 - 52	80	20

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*indinavir pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C et E ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier le pic dû à l'impureté D.

Rétention relative par rapport à l'indinavir (temps de rétention = environ 25 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté C = environ 0,98 ; impureté D = environ 1,1 ; impureté E = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,8 entre les pics dus à l'impureté C et à l'indinavir.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté D par 1,8,
– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *impureté D* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés B, C, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,03 pour cent).

Monographies I-L

Ethanol. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Prélevez 1,0 mL de *propanol R* et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,400 g de sulfate d'indinavir dans 50,0 mL d'*eau R*, ajoutez 8,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Prélevez 1,0 mL d'*éthanol anhydre R* et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et 2,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 1,0 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 10 mL/min.

Rapport de division : 1:10.

Température :

– *colonne* : 35 °C,
– *chambre à injection* : 140 °C,
– *détecteur* : 220 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1,0 µL.

Conformité du système : solution témoin :

– *temps de rétention* : éthanol = 2 min à 4 min ;
– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'éthanol et au propanol.

Calculez la teneur pour cent en éthanol en prenant 0,790 g/mL comme valeur de la masse volumique (*2.2.5*) de l'éthanol.

Limite :

– *éthanol* : 5,0 pour cent à 8,0 pour cent (*m/m*).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de sulfate d'indinavir dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin en utilisant la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g de sulfate d'indinavir.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulfate d'indinavir.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution B. Ajoutez 20 mL de *phosphate de dibutylammonium pour appariement d'ions R* à 1000 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 6,5 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M*.

Solution à examiner. Dissolvez 60,0 mg de sulfate d'indinavir dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 50,0 mg d'*indinavir SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R*, solution B (45:55 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'indinavir.

Temps de rétention : indinavir = environ 10 min.

Calculez la teneur pour cent en $C_{36}H_{49}N_5O_8S$ en tenant compte de la teneur déclarée de l'*indinavir SCR* et en multipliant par un facteur de correction de 1,1598.

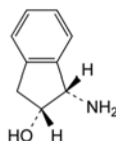
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

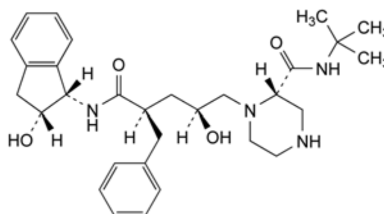
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

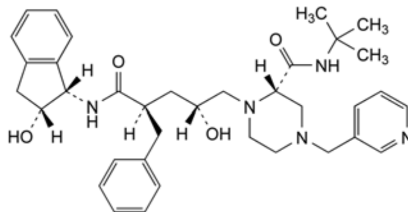
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale Substances pour usage pharmaceutique (2034). Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique) : F.



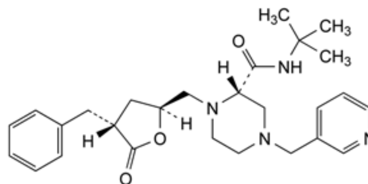
A. (1*S*,2*R*)-1-amino-2,3-dihydro-1*H*-indén-2-ol (*cis*-aminoindanol),



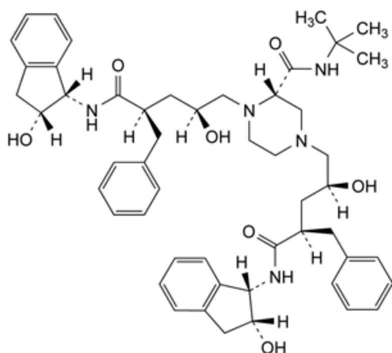
B. (2*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-benzyl-2-hydroxy-5-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl]amino]-5-oxopentyl]-*N*-(1,1-diméthyléthyl)pipérazine-2-carboxamide,



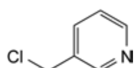
C. (2*S*)-1-[(2*R*,4*R*)-4-benzyl-2-hydroxy-5-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl]amino]-5-oxopentyl]-*N*-(1,1-diméthyléthyl)-4-(pyridin-3-ylméthyl)pipérazine-2-carboxamide,



D. (3*R*,5*S*)-3-benzyl-5-[[(2*S*)-2-[(1,1-diméthyléthyl)carbamoyl]-4-(pyridin-3-ylméthyl)pipérazin-1-yl]méthyl]-4,5-dihydrofuran-2(3*H*)-one,



E. (2*S*)-1,4-bis[(2*S*,4*R*)-4-benzyl-2-hydroxy-5-[[(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl]amino]-5-oxopentyl]-*N*-(1,1-diméthyléthyl)pipérazine-2-carboxamide,

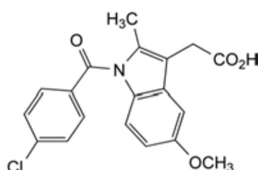


F. 3-(chlorométhyl)pyridine (chlorure de nicotinyle).

01/2008:0092
corrigé 6.0

INDOMÉTACINE

Indometacinum



$C_{19}H_{16}ClNO_4$ M_r 357,8
[53-86-1]

DÉFINITION

L'indométacine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 100,5 pour cent d'acide [1-(4-chlorobenzoyl)-5-méthoxy-2-méthylindol-3-yl]acétique, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche à jaune, pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) de l'indométacine est de 158 °C à 162 °C.

B. Dissolvez 25 mg d'indométacine dans un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 9 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 9 volumes de *méthanol R*. Examinée de 300 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 318 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 170 à 190.

C. Examinez l'indométacine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*indométacine SCR*. Examinez les substances à l'état solide sans effectuer une nouvelle cristallisation.

D. Dissolvez 0,1 g d'indométacine dans 10 mL d'*alcool R* en chauffant légèrement si nécessaire. A 0,1 mL de solution, ajoutez 2 mL d'un mélange préparé extemporanément de 1 volume d'une solution de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* à 250 g/L et de 3 volumes de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 1 mL de *solution de chlorure ferrique R2*, puis mélangez. Il se développe une coloration rose violacé.

E. A 0,5 mL de la solution alcoolique obtenue dans l'identification D, ajoutez 0,5 mL de *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R2*. Il se forme un précipité qui se dissout par agitation. Chauffez au bain-marie. Il se développe une coloration vert-bleu. Continuez de chauffer pendant 5 min. puis refroidissez dans l'eau glacée pendant 2 min. Il se forme un précipité et la coloration vire au vert-gris pâle. Ajoutez 3 mL d'*alcool R*. La solution est limpide et colorée en rose violacé.

ESSAI

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice HF_{254} R*. Préparez l'enduit avec une solution de *phosphate monosodique R* à 46,8 g/L.

Solution à examiner. Dissolvez 0,2 g d'indométacine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Préparez la solution extemporanément.

Solution témoin. Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 200 mL avec du *méthanol R*.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 30 volumes d'*éther de pétrole R* et de 70 volumes d'*éther R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 2,0 g d'indométacine satisfont à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 4 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'indométacine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'indométacine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

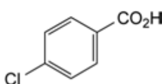
Dissolvez 0,300 g d'indométacine dans 75 mL d'*acétone R*, dans lequel a barboté de l'*azote R* exempt de dioxyde de carbone pendant 15 min. Maintenez un courant constant d'azote dans la solution et titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*, en présence de 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 35,78 mg de $C_{19}H_{16}ClNO_4$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. acide 4-chlorobenzoïque.

07/2008:2387

INHIBITEUR D'α-1-PROTÉINASE HUMAIN

α-1-Proteinasi inhibitor humanum

DÉFINITION

L'inhibiteur d'α-1-protéinase humain est une fraction protéique du plasma contenant principalement de l'inhibiteur d'α-1-protéinase humain (également appelée α-1-antitrypsine humaine ou α-1-antiprotéinase). L'inhibiteur d'α-1-protéinase humain est une glycoprotéine qui existe sous plusieurs isoformes présentant des points isoélectriques différents. Elle est le plus abondant des inhibiteurs de protéases à sérine multifonctionnels présents dans le plasma humain. Elle est obtenue à partir de plasma humain conforme à la monographie *Plasma humain pour fractionnement (0853)*, par un procédé de fractionnement approprié suivi d'étapes de purification. D'autres protéines plasmatiques peuvent être présentes.

PRODUCTION

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

La méthode de préparation comprend des étapes dont la capacité à éliminer ou inactiver les agents infectieux connus a été démontrée. Elles sont suivies d'une procédure de purification qui fait l'objet d'une validation portant sur sa capacité à réduire la concentration de toute substance utilisée à des fins d'inactivation virale en cours de production à un niveau approprié et à ne pas laisser subsister de résidus susceptibles de compromettre l'innocuité de la préparation pour les patients.

L'activité spécifique n'est pas inférieure à 0,35 mg d'inhibiteur d'α-1-protéinase humain actif par milligramme de protéines totales. Le rapport de l'activité de l'inhibiteur d'α-1-protéinase humain à la teneur en antigène de l'inhibiteur d'α-1-protéinase humain n'est pas inférieur à 0,7.

Des tampons et autres substances auxiliaires telles qu'un stabilisant peuvent être ajoutés. Aucun conservateur antimicrobien n'est ajouté. La solution est filtrée sur membrane antibactérienne, puis répartie aseptiquement dans les récipients finals. Le produit peut être cryodesséché.

RÉGULARITÉ DU PROCÉDÉ DE PRODUCTION

La régularité du procédé de production, et notamment sa capacité à donner un produit de composition constante et à maintenir l'intégrité fonctionnelle de l'inhibiteur d'α-1-protéinase humain, est démontrée au moyen de procédures analytiques appropriées, déterminées lors des études de développement, qui comprennent :

– le titrage de l'activité de l'inhibiteur d'α-1-protéinase humain,
– la détermination de l'activité spécifique de l'inhibiteur d'α-1-protéinase humain, exprimée par le rapport de la teneur en inhibiteur d'α-1-protéinase humain actif à la teneur en protéines totales,
– la caractérisation de la composition en isoformes et de la structure protéique par des méthodes appropriées telles que la focalisation isoélectrique (*2.2.54*), des techniques spectrométriques (spectrométrie de masse, par exemple) ou l'électrophorèse capillaire (*2.2.47*),
– la détermination du rapport de l'activité de l'inhibiteur d'α-1-protéinase humain à la teneur en antigène de l'inhibiteur d'α-1-protéinase humain,
– la caractérisation des autres protéines plasmatiques éventuellement présentes, par un ensemble de méthodes appropriées telles que SDS-PAGE, électrophorèse sur acétate de cellulose ou électrophorèse capillaire de zone (*2.2.31*), et la détermination quantitative de ces protéines plasmatiques présentant un intérêt,
– la détermination de la distribution de taille moléculaire, qui sert à quantifier les formes polymères de l'inhibiteur d'α-1-protéinase humain. La présence possible d'autres protéines susceptibles d'affecter les résultats est à prendre en considération.

CARACTÈRES

Aspect : les produits cryodesséchés sont des poudres ou des solides friables hygroscopiques, blancs ou jaune pâle ou brun pâle ; les produits liquides sont limpides ou légèrement opalescents, incolores, jaune pâle ou vert pâle ou brun pâle.

Si la préparation à examiner est cryodesséchée, reconstituez-la selon les indications figurant sur l'étiquette, immédiatement avant d'effectuer l'identification, les essais (sauf ceux de solubilité et de teneur en eau) et le dosage.

IDENTIFICATION

Le titrage d'activité de l'inhibiteur d'α-1-protéinase humain sert à identifier la préparation.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 7,8.

Solubilité. Au contenu d'un récipient de la préparation à examiner, ajoutez le volume de liquide indiqué sur l'étiquette, à température ambiante. La préparation se dissout complètement lorsqu'elle est reconstituée conformément aux recommandations d'utilisation en formant une solution limpide, incolore ou vert pâle ou jaune pâle ou brun pâle.

Osmolalité (*2.2.35*) : au minimum 210 mosmol/kg.

Protéines totales. Diluez la préparation à examiner avec une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L jusqu'à obtention d'une solution contenant environ 15 mg de protéines pour 2 mL. Dans un tube à centrifuger à fond rond, introduisez 2,0 mL de cette solution, puis ajoutez 2 mL d'une solution de *molybdate de sodium R* à 75 g/L et 2 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique exempt d'azote R* et de 30 volumes d'*eau R*. Agitez, centrifugez pendant 5 min, séparez le surnageant et laissez égoutter le tube renversé sur du papier filtre. Effectuez sur le culot de centrifugation le dosage de l'azote après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*). Calculez la teneur en protéines en multipliant le résultat par 6,25.

Eau. Déterminée par une méthode appropriée telle que le semi-microdosage de l'eau (*2.5.12*), la perte à la dessiccation (*2.2.32*) ou la spectrophotométrie dans le proche infrarouge (*2.2.40*), la teneur en eau est comprise dans les limites approuvées par l'Autorité compétente.

Stérilité (*2.6.1*). L'inhibiteur d'α-1-protéinase humain satisfait à l'essai.

Pyrogènes (*2.6.8*). L'inhibiteur d'α-1-protéinase humain satisfait à l'essai. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, un volume équivalant à au moins 60 mg d'inhibiteur d'α-1-protéinase humain.

DOSAGE

Effectuez le dosage de l'inhibiteur d'α-1-protéinase humain (*2.7.32*). L'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 120 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 120 pour cent de l'activité estimée.

CONSERVATION

Sauf exception justifiée et autorisée, en récipient étanche et stérile, à une température ne dépassant pas 25 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

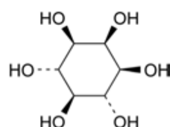
– l'activité d'inhibiteur d'α-1-protéinase humain actif (fonctionnel) par récipient,
– le nom et la quantité de toute substance ajoutée,
– la quantité de protéines par récipient,

– dans les cas appropriés, le nom et le volume de liquide à utiliser pour reconstituer la préparation,
– que la transmission d'agents infectieux ne peut être totalement exclue lors de l'administration de médicaments dérivés du sang ou du plasma humain.

01/2008:1805
corrigé 7.0

myo-INOSITOL

myo-Inositolum



$C_6H_{12}O_6$ M_r 180,2
[87-89-8]

DÉFINITION

Cyclohexane-1,2,3,5/4,6-hexol.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *myo-inositol SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de *myo*-inositol dans de l'*eau distillée R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 30 $\mu S \cdot cm^{-1}$.

Dissolvez 10,0 g de *myo*-inositol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R*, en chauffant légèrement si nécessaire, et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Mesurez la conductivité de la solution tout en maintenant doucement sous agitation magnétique.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,500 g de *myo*-inositol dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,500 g de *myo-inositol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 0,5 g de *myo-inositol R* et 0,5 g de *mannitol R* dans de l'*eau R*, puis complétez à 10 mL avec le même solvant.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse de cations, forte, sous forme calcique R* (9 µm),
– *température* : 85 °C.

Phase mobile : *eau R*.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : réfractomètre maintenu à une température constante (d'environ 30-35 °C par exemple).

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du *myo*-inositol.

Rétention relative par rapport au *myo*-inositol (temps de rétention = environ 17,5 min) : impureté A = environ 1,3 ; impureté B = environ 1,4.

Conformité du système : solution témoin (c) :
– *résolution* : au minimum 4 entre les pics dus au *myo*-inositol et à l'impureté A.

Limites :
– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Baryum. A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Examinez immédiatement, et après avoir laissé reposer pendant 1 h. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 1 mL d'*eau distillée R* et de 10 mL de solution S.

Plomb (*2.4.10*) : au maximum 0,5 ppm.

Préparez la solution à examiner en dissolvant 20,0 g de *myo*-inositol dans 100 mL d'*eau R*, en chauffant si nécessaire, puis en complétant à 200,0 mL avec de l'*acide acétique dilué R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de *myo*-inositol.

DOSAGE

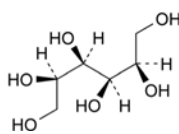
Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

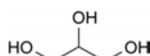
Calculez la teneur pour cent en$C_6H_{12}O_6$ en tenant compte de la teneur déclarée du *myo-inositol SCR*.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. D-mannitol,

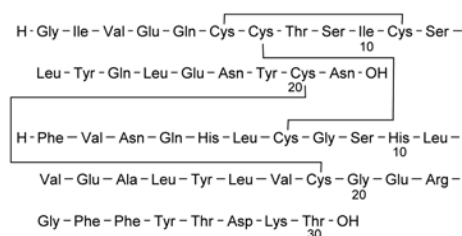


B. propane-1,2,3-triol (glycérol).

01/2008:2084
corrigé 6.0

INSULINE ASPARTE

Insulinum aspartum



$C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$ M_r 5826

DÉFINITION

[28ᴮ-L-Aspartate]insuline (humaine).

L'insuline asparte est un peptide à 2 chaînes contenant 51 acides aminés. La chaîne A comprend 21 acides aminés et la chaîne B 30 acides aminés. La structure primaire de l'insuline asparte est identique à celle de l'insuline humaine, sauf que la proline est remplacée par l'acide aspartique en position 28 de la chaîne B. Comme l'insuline humaine, l'insuline asparte comporte 2 ponts disulfure interchaînes et 1 pont disulfure intrachaîne.

Teneur : 90,0 pour cent à 104,0 pour cent d'insuline asparte $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$ plus A21Asp insuline asparte, B3Asp insuline asparte, B3isoAsp insuline asparte et B28isoAsp insuline asparte (substance desséchée).

Par convention, il a été établi, pour l'étiquetage des préparations d'insuline asparte, que 0,0350 mg d'insuline asparte correspond à 1 unité.

PRODUCTION

L'insuline asparte est produite par la méthode dite de l'ADN recombinant (ADNr), dans des conditions visant à réduire le degré de contamination microbienne.

Les essais suivants sont effectués sur chaque lot du produit final en vrac avant sa libération, sauf dérogation accordée par l'Autorité compétente.

Protéines issues de la cellule hôte. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

Précurseur à chaîne unique. La limite est approuvée par l'Autorité compétente. Utilisez une méthode de sensibilité appropriée.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent, dans le méthanol et dans les solutions aqueuses de pH voisin de 5,1. Dans les solutions aqueuses de pH inférieur à 3,5 ou supérieur à 6,5, la solubilité est égale ou supérieure à 25 mg/mL.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. Cartographie peptidique (*2.2.55*).

CLIVAGE SÉLECTIF DES LIAISONS PEPTIDIQUES

Solution à examiner. Préparez une solution d'insuline asparte à 2,0 mg/mL dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*, puis transférez 25 µL de cette solution dans un tube propre. Ajoutez 100 µL de *solution tampon HEPES pH 7,5 R* et 20 µL d'une solution de *protéase souche V8 de Staphylococcus aureus, type XVII-B R* à 1 mg/mL. Fermez le tube et incubez à 25 °C pendant 6 h. Stoppez la réaction en ajoutant 145 µL de *solution tampon sulfate pH 2,0 R*.

Solution témoin. Préparez la solution témoin simultanément et de la même manière que la solution à examiner, mais en utilisant de l'*insuline asparte SCR* au lieu de la substance à examiner.

SÉPARATION CHROMATOGRAPHIQUE. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm) présentant un diamètre de pores de 8 nm,
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 100 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R*, 200 mL de *solution tampon sulfate pH 2,0 R* et 700 mL d'*eau R* ; filtrez et dégazez ;
– *phase mobile B* : mélangez 200 mL de *solution tampon sulfate pH 2,0 R*, 400 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 400 mL d'*eau R* ; filtrez et dégazez ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 60	90 → 30	10 → 70
60 - 65	30 → 0	70 → 100
65 - 70	0	100

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Equilibrage : aux conditions initiales pendant au moins 15 min. Effectuez un passage à blanc selon le gradient décrit ci-dessus.

Injection : 50 µL.

Conformité du système :

– les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin sont qualitativement semblables au chromatogramme de l'hydrolysat d'insuline asparte fourni avec l'*insuline asparte SCR*,
– dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, identifiez les pics dus aux différents fragments (I, II et III) résultant de la protéolyse :

  facteur de symétrie des pics dus aux fragments II et III : au maximum 1,5,

  résolution entre les pics dus aux fragments II et III : au minimum 8,0.

Résultats : le profil du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

NOTE : les temps de rétention des fragments I, II et IV sont les mêmes que pour l'insuline humaine. Le temps de rétention du fragment III diffère de celui de l'insuline humaine en raison de la substitution de la proline par l'acide aspartique.

ESSAI

Impuretés de masse moléculaire supérieure à celle de l'insuline asparte. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Préparez une solution d'insuline asparte à 4 mg/mL dans l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Conservez la solution à 2-8 °C et utilisez-la dans les 48 h.

Solution pour essai de résolution. Utilisez une solution d'insuline (à environ 4 mg/mL) contenant plus de 0,4 pour cent de protéines de haute masse moléculaire. Cette solution peut être une préparation injectable d'insuline (solution ou suspension) clarifiée avec une quantité suffisante d'*acide*

chlorhydrique 6 M R et contenant le pourcentage indiqué de protéines de haute masse moléculaire, ou une solution préparée en dissolvant de l'insuline dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Il est possible d'obtenir de l'insuline contenant le pourcentage indiqué de protéines de haute masse moléculaire en laissant de l'insuline en poudre séjourner à température ambiante pendant environ 10 jours. Conservez la solution à 2-8 °C et utilisez-la dans les 7 jours.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice hydrophile pour chromatographie R* (5-10 µm) présentant un diamètre de pores de 12-12,5 nm, de qualité appropriée à la séparation du monomère, du dimère et des polymères d'insuline.

Phase mobile : mélangez 15 volumes d'*acide acétique glacial R*, 20 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 65 volumes d'une solution d'*arginine R* à 1,0 g/L ; filtrez et dégazez.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 276 nm.

Equilibrage : au moins 3 injections de la solution pour essai de résolution ; la colonne est équilibrée lorsque 2 injections successives donnent des résultats répétables.

Injection : 100 µL.

Enregistrement : environ 35 min.

Temps de rétention : polymères de l'insuline asparte = 13-17 min ; dimère de l'insuline asparte = environ 17,5 min ; monomère de l'insuline asparte = environ 20 min ; sels = environ 22 min.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû au dimère et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au monomère.

Limites : la somme de la surface des pics ayant un temps de rétention inférieur à celui du pic principal n'est pas supérieure à 0,5 pour cent de la surface totale des pics. Ne tenez pas compte des pics ayant un temps de rétention supérieur à celui du pic dû au monomère de l'insuline asparte.

Protéines apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications du dosage : utilisez le procédé de normalisation.

Limites :

– *B28isoAsp insuline asparte* : au maximum 1,0 pour cent,
– *total des pics dus à l'A21Asp insuline asparte, à la B3Asp insuline asparte et à la B3isoAsp insuline asparte* : au maximum 2,0 pour cent,
– *total des autres impuretés* : au maximum 1,5 pour cent.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 24 h sur 0,200 g d'insuline asparte.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 6,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g d'insuline asparte (substance desséchée).

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 10 UI/mg, si l'insuline asparte est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez de l'insuline asparte dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 4,0 mg/mL. Conservez la solution à 2-8 °C et utilisez-la dans les 24 h.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'une ampoule d'*insuline asparte SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 4,0 mg/mL. Conservez la solution à 2-8 °C et utilisez-la dans les 48 h.

Solution pour essai de résolution. Utilisez une solution appropriée contenant au moins 1 pour cent de B3Asp insuline asparte et d'A21Asp insuline asparte. On peut obtenir cette solution en laissant séjourner la solution témoin à température ambiante pendant environ 1-3 jours. Conservez la solution à 2-8 °C et utilisez-la dans les 72 h.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 142,0 g de *sulfate de sodium anhydre R* dans de l'*eau R* ; ajoutez 13,5 mL d'*acide phosphorique R* et complétez à 5000 mL avec de l'*eau R* ; ajustez si nécessaire à pH 3,6 avec de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* ; filtrez et dégazez ; mélangez 9 volumes de cette solution et 1 volume d'*acétonitrile pour chromatographie R* ; filtrez et dégazez ;
– *phase mobile B* : préparez un mélange à volumes égaux d'*eau R* et d'*acétonitrile pour chromatographie R* ; filtrez et dégazez ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 35	58	42
35 - 40	58 → 20	42 → 80
40 - 45	20	80
45 - 46	20 → 58	80 → 42
46 - 60	58	42

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport à l'insuline asparte (temps de rétention = 20-24 min) : B28isoAsp insuline asparte = environ 0,9 ; B3Asp insuline asparte plus A21Asp insuline asparte (généralement co-éluées) = environ 1,3 ; B3isoAsp insuline asparte = environ 1,5.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre le pic dû à l'insuline asparte et le pic dû à l'A21Asp insuline asparte et à la B3Asp insuline asparte.

Calculez la teneur totale en insuline asparte $C_{256}H_{381}N_{65}O_{79}S_6$ plus B28isoAsp insuline asparte, A21Asp insuline asparte, B3Asp insuline asparte et B3isoAsp insuline asparte à partir de la surface des pics correspondants, dans les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et avec la solution témoin et de la teneur déclarée de l'*insuline asparte SCR* en insuline asparte plus B28isoAsp insuline asparte, A21Asp insuline asparte, B3Asp insuline asparte et B3isoAsp insuline asparte.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à température inférieure ou égale à – 18 °C jusqu'à libération par le fabricant. Après décongélation, l'insuline asparte est conservée à 5 ± 3 °C et utilisée rapidement pour la fabrication de préparations. Pour éviter l'absorption d'humidité au cours de la pesée, l'insuline asparte doit être portée à température ambiante avant ouverture du récipient.

01/2008:0831
corrigé 6.0

INSULINE BIPHASIQUE (PRÉPARATION INJECTABLE D')

Insulinum biphasicum iniectabile

La préparation injectable d'insuline biphasique satisfait à la monographie Préparations injectables d'insuline (0854) avec les modifications suivantes :

DÉFINITION

La préparation injectable d'insuline biphasique est une suspension stérile de cristaux contenant de l'insuline bovine dans une solution d'insuline porcine.

CARACTÈRES

Suspension blanche ou sensiblement blanche. Examinées au microscope, la majorité des particules se présentent sous la forme de cristaux rhomboédriques dont la dimension maximale mesurée d'un angle à l'autre est supérieure à 10 µm mais dépasse rarement 40 µm.

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans le Dosage. Les pics dus aux 2 insulines dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position aux pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin appropriée.

ESSAI

pH (*2.2.3*). Le pH de la préparation injectable d'insuline biphasique est de 6,6 à 7,2.

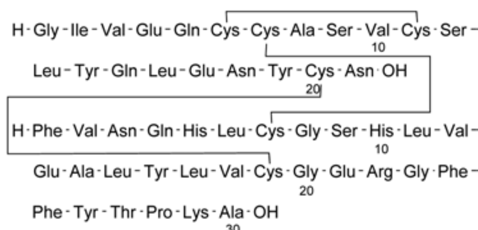
Insuline dans le surnageant. La préparation injectable d'insuline biphasique contient de 22,0 pour cent à 28,0 pour cent d'insuline en solution, déterminé selon les prescriptions de l'essai de l'insuline dans le surnageant décrit dans la monographie *Préparations injectables d'insuline (0854)*.

Zinc total. La préparation injectable d'insuline biphasique contient de 26,0 µg à 37,5 µg de zinc total pour 100 UI d'insuline, déterminé selon le procédé décrit dans la monographie *Préparations injectables d'insuline (0854)*.

01/2008:1637

INSULINE BOVINE

Insulinum bovinum





M_r 5734

DÉFINITION

L'insuline bovine est le principe antidiabétique naturel obtenu à partir du pancréas de boeuf, puis purifié.

Teneur :

– *somme d'insuline bovine ($C_{254}H_{377}N_{65}O_{75}S_6$) et d'A21 désamido-insuline bovine* : 93,0 pour cent à 105,0 pour cent (substance desséchée).

Par convention, il a été établi, pour l'étiquetage des préparations d'insuline, que 0,0342 mg d'insuline bovine correspond à 1 UI d'insuline.

PRODUCTION

Les animaux à partir desquels l'insuline bovine est obtenue répondent aux exigences de santé pour les animaux destinés à la consommation humaine.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol. L'insuline bovine se dissout dans les acides minéraux dilués et, avec décomposition, dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

B. Cartographie peptidique.

Solution à examiner. Préparez une solution d'insuline bovine à 2,0 mg/mL dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Dans un tube propre, introduisez 500 µL de cette solution, puis ajoutez 2,0 mL de *solution tampon HEPES pH 7,5 R* et 400 µL d'une solution de *protéase souche V8 de Staphylococcus aureus, type XVII-B R* à 1 mg/mL. Bouchez le tube et incubez à 25 °C pendant 6 h. Arrêtez la réaction en ajoutant 2,9 mL de *solution tampon sulfate pH 2,0 R*.

Solution témoin. Préparez la solution témoin au même moment et de la même manière que la solution à examiner, mais en utilisant de l'*insuline bovine SCR* au lieu de la substance à examiner.

Examinez les hydrolysats par chromatographie liquide (*2.2.29*).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 100 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R*, 700 mL d'*eau R* et 200 mL de *solution tampon sulfate pH 2,0 R* ; filtrez et dégazez ;
– *phase mobile B* : mélangez 400 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R*, 400 mL d'*eau R* et 200 mL de *solution tampon sulfate pH 2,0 R* ; filtrez et dégazez ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 60	90 → 30	10 → 70
60 - 65	30 → 0	70 → 100
65 - 70	0	100

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Equilibrage : aux conditions initiales pendant au moins 15 min. Effectuez un passage à blanc selon le gradient d'élution décrit.

Injection : 50 µL.

Conformité du système : les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin sont qualitativement semblables au chromatogramme de l'hydrolysat d'insuline bovine fourni avec l'*insuline bovine SCR*. Dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, identifiez les pics correspondant aux différents fragments (I, II et III) résultant de la protéolyse. Le facteur de symétrie des pics correspondant respectivement aux fragments II et III est au maximum de 1,5 et la résolution entre ces 2 pics est au minimum de 1,9.

Résultats : le profil du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Note : Le temps de rétention du fragment I est identique pour l'insuline d'origine porcine et pour l'insuline humaine, ceux des fragments II et IV sont identiques pour toutes les insulines, et celui du fragment III est identique pour les insulines d'origine bovine et porcine.

ESSAI

Impuretés de masse moléculaire supérieure à celle de l'insuline. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*) : utilisez le procédé de normalisation. *Conservez les solutions à 2-10 °C et utilisez-les dans les 7 jours. Si un injecteur automatique est utilisé, maintenez-le à une température de 2-10 °C.*

Solution à examiner. Dissolvez 4 mg d'insuline bovine dans 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solution pour essai de résolution. Utilisez une solution d'insuline (à environ 4 mg/mL) contenant plus de 0,4 pour cent de protéines de haute masse moléculaire. Cette solution peut être une préparation injectable d'insuline (solution ou suspension) préalablement clarifiée avec une quantité suffisante d'*acide chlorhydrique 6 M R* et contenant le pourcentage indiqué de protéines de haute masse moléculaire, ou une solution préparée en dissolvant de l'insuline dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Il est possible d'obtenir de l'insuline contenant le pourcentage indiqué de protéines de haute masse moléculaire en laissant de l'insuline en poudre à température ambiante pendant environ 10 jours.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,3 m, Ø = 7,5 mm au minimum,
- *phase stationnaire* : *gel de silice hydrophile pour chromatographie R* (5-10 µm) de qualité appropriée à la séparation du monomère, du dimère et des polymères d'insuline.

Phase mobile : mélangez 15 volumes d'*acide acétique glacial R*, 20 volumes d'*acétonitrile R* et 65 volumes d'une solution d'*arginine R* à 1,0 g/L ; filtrez et dégazez.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 276 nm.

Equilibrage : avant d'utiliser une nouvelle colonne chromatographique, procédez à un équilibrage par injection répétée d'une solution d'insuline contenant des protéines de haute masse moléculaire. Cet équilibrage peut être réalisé par au moins 3 injections de la solution pour essai de résolution. La colonne est équilibrée lorsque les résultats obtenus avec 2 injections successives présentent une répétabilité satisfaisante.

Injection : 100 µL.

Enregistrement : environ 35 min.

Temps de rétention : complexes d'insuline polymères = 13 min à 17 min ; dimère covalent de l'insuline = environ 17,5 min ; insuline monomère = environ 20 min ; sels = environ 22 min.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

- *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû au dimère et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au monomère.

Limites : s'il apparaît des pics ayant un temps de rétention inférieur à celui du pic principal, la somme de leur surface n'est pas supérieure à 1,0 pour cent de la surface totale des pics ; ne tenez pas compte des pics ayant un temps de rétention supérieur à celui du pic de l'insuline.

Protéines apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications données sous Dosage, en utilisant le programme d'élution décrit dans le tableau ci-après.

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	42	58
30 - 44	42 → 11	58 → 89
44 - 50	11	89

Conservez les solutions à 2-10 °C et utilisez-les dans les 24 h. Effectuez un essai de conformité du système (résolution, linéarité) comme décrit sous Dosage. Si nécessaire, ajustez la composition de la phase mobile de façon à obtenir l'élution complète de la A21 désamido-insuline porcine avant de commencer le gradient ; il est également possible de modifier le programme d'élution de façon à assurer l'élution totale de toutes les impuretés apparentées à l'insuline.

Injectez 20 µL de solution témoin (c) et 20 µL de solution à examiner. Si nécessaire, ajustez le volume d'injection entre 10 µL et 20 µL, en fonction des résultats obtenus lors de l'essai de linéarité décrit sous Dosage. Enregistrez les chromatogrammes pendant environ 50 min. Dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c), la A21 désamido-insuline bovine apparaît comme un petit pic suivant le pic principal et a une rétention relative (par rapport au pic principal) d'environ 1,3. Dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, la surface du pic dû à la A21 désamido-insuline bovine n'est pas supérieure à 3,0 pour cent de la surface totale des pics et la somme de la surface de tous les pics autres que ceux dus à l'insuline bovine et à la A21 désamido-insuline bovine n'est pas supérieure à 3,0 pour cent de la surface totale des pics.

Immunoréactivité de type pro-insuline (PLI) bovine : au maximum 10 ppm (substance desséchée).

Utilisez une méthode immunochimique (*2.7.1*) de sensibilité appropriée, par exemple un dosage radioimmunologique, en utilisant le réactif international de référence de pro-insuline bovine pour étalonner la méthode.

Zinc : au maximum 1,0 pour cent (substance desséchée).

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg d'insuline bovine dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide. Diluez si nécessaire jusqu'à une concentration appropriée (par exemple 0,4 µg à 1,6 µg de zinc par millilitre) avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solutions de référence. Préparez des solutions de référence contenant respectivement 0,40 µg, 0,80 µg, 1,00 µg, 1,20 µg et 1,60 µg de zinc par millilitre, en diluant de la *solution à 5 mg de zinc (Zn) par millilitre R* avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Utilisez des solutions récemment préparées.

Source : lampe à cathode creuse au zinc.

Longueur d'onde : 213,9 nm.

Flamme : flamme air-acétylène de composition appropriée (par exemple 11 L d'air et 2 L d'acétylène par minute).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 24 h sur 0,200 g d'insuline bovine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 2,5 pour cent (substance desséchée), déterminé sur 0,200 g d'insuline bovine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 10 UI/mg, si l'insuline bovine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez une quantité appropriée d'insuline bovine dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 4,0 mg/mL.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'une ampoule d'*insuline humaine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 4,0 mg/mL.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'une ampoule d'*insuline porcine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 4,0 mg/mL.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'une ampoule d'*insuline bovine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 4,0 mg/mL.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 10,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Solution pour essai de résolution. Mélangez 1,0 mL de solution témoin (a) et 1,0 mL de solution témoin (b).

Conservez les solutions à 2-10 °C et utilisez-les dans les 48 h. Si un injecteur automatique est utilisé, maintenez-le à une température de 2-10 °C.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
- *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 42 volumes de phase mobile A et 58 volumes de phase mobile B, en ajustant si nécessaire la composition du mélange.

Préparez et conservez à température égale ou supérieure à 20 °C les solutions suivantes :

- *phase mobile A* : dissolvez 28,4 g de *sulfate de sodium anhydre R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant ; ajoutez 2,7 mL d'*acide phosphorique R* et ajustez si nécessaire à pH 2,3 à l'aide d'*éthanolamine R* ; filtrez et dégazez ;
- *phase mobile B* : mélangez 550 mL de phase mobile A et 450 mL d'*acétonitrile R* ; chauffez la solution à une température supérieure ou égale à 20 °C afin d'éviter la précipitation (le mélange de la phase mobile A avec l'acétonitrile est endothermique) ; filtrez et dégazez.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Conformité du système :

- *résolution* : injectez 20 μL de solution pour essai de résolution et 20 μL de solution témoin (b). Enregistrez le chromatogramme de la solution pour essai de résolution jusqu'à ce que le pic correspondant au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) soit clairement visible, et identifiez les pics respectivement dus à l'insuline porcine et à l'insuline humaine. Le dosage n'est valable que si la résolution entre ces 2 pics est au minimum de 1,2. Si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile de la phase mobile pour obtenir cette résolution.
- *linéarité* : injectez 20 μL des solutions témoins (c) et (d). Le dosage n'est valable que si la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) est égale à 10 ± 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d). Si cette condition n'est pas remplie, ajustez le volume des injections à une valeur comprise entre 10 μL et 20 μL, de façon que les réponses se situent dans le domaine de linéarité du détecteur.

Injection : 20 μL de solution à examiner.

Calculez la teneur en insuline bovine $C_{254}H_{377}N_{65}O_{75}S_6$ plus A21 désamido-insuline bovine à partir de la surface du pic principal et du pic correspondant à la A21 désamido-insuline bovine dans les chromatogrammes respectivement obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin (c), et de la teneur déclarée en insuline bovine plus A21 désamido-insuline bovine de l'*insuline bovine SCR.*

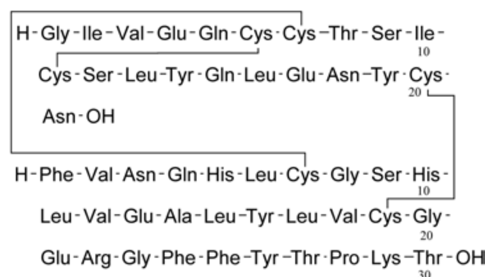
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, et à une température de – 20 °C jusqu'à libération par le fabricant. Après décongélation, l'insuline peut être conservée à 5 ± 3 °C pendant une courte période avant d'être utilisée pour la fabrication des préparations. Pour éviter l'absorption de l'humidité ambiante en cours de pesée, l'insuline doit être préalablement portée à température ambiante.

01/2011:0838

INSULINE HUMAINE

Insulinum humanum



$C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$ M_r 5808

DÉFINITION

L'insuline humaine est un peptide à 2 chaînes ayant la structure de l'hormone antidiabétique produite par le pancréas humain.

Teneur : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent d'insuline humaine $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$ plus A21 désamido-insuline humaine (substance desséchée).

Par convention, il a été établi, pour l'étiquetage des préparations d'insuline, que 0,0347 mg d'insuline humaine correspond à 1 UI d'insuline.

PRODUCTION

L'insuline humaine est produite soit par modification enzymatique et purification appropriée d'insuline obtenue à partir du pancréas de porc, soit par la méthode dite de l'ADN recombinant (ADNr).

Le cas échéant, les animaux à partir desquels l'insuline humaine est obtenue répondent aux exigences de santé pour les animaux destinés à la consommation humaine.

L'insuline humaine est produite dans des conditions visant à réduire le degré de contamination microbienne.

Dans le cas de l'insuline humaine produite par modification enzymatique d'insuline obtenue à partir de pancréas de porc, le procédé de fabrication est validé pour s'assurer de l'élimination de toute activité protéolytique résiduelle. L'Autorité compétente peut exiger des essais supplémentaires.

Dans le cas de l'insuline humaine produite par la méthode ADNr, les essais suivants sont effectués sur chaque lot du produit final en vrac avant sa libération, sauf dérogation accordée par l'Autorité compétente.

Protéines issues de la cellule hôte. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

Précurseur à chaîne unique. La limite est approuvée par l'Autorité compétente. Utilisez une méthode de sensibilité appropriée.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. L'insuline humaine se dissout dans les acides minéraux dilués et, avec décomposition, dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. Cartographie peptidique (*2.2.55*).

CLIVAGE SÉLÉCTIF DES LIAISONS PEPTIDIQUES

Solution à examiner. Préparez une solution d'insuline humaine à 2,0 mg/mL dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Dans un tube propre, introduisez 500 µL de cette solution, puis ajoutez 2,0 mL de *solution tampon HEPES pH 7,5 R* et 400 µL d'une solution de *protéase souche V8 de Staphylococcus aureus, type XVII-B R* à 1 mg/mL. Bouchez le tube et incubez à 25 °C pendant 6 h. Arrêtez la réaction en ajoutant 2,9 mL de *solution tampon sulfate pH 2,0 R*.

Solution témoin. Préparez la solution témoin simultanément et de la même manière que la solution à examiner, mais en utilisant de l'*insuline humaine SCR* au lieu de la substance à examiner.

SÉPARATION CHROMATOGRAPHIQUE. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm) présentant un diamètre de pores de 8 nm,
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 100 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R*, 200 mL de *solution tampon sulfate pH 2,0 R* et 700 mL d'*eau R* ; filtrez et dégazez ;
– *phase mobile B* : mélangez 200 mL de *solution tampon sulfate pH 2,0 R*, 400 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 400 mL d'*eau R* ; filtrez et dégazez ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 60	90 → 30	10 → 70
60 - 65	30 → 0	70 → 100
65 - 70	0	100

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Equilibrage : aux conditions initiales pendant au moins 15 min. Effectuez un passage à blanc selon le gradient d'élution décrit.

Injection : 50 µL.

Conformité du système :

– les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin sont qualitativement semblables au chromatogramme de l'hydrolysat d'insuline humaine fourni avec l'*insuline humaine SCR*,
– dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, identifiez les pics correspondant aux différents fragments (I, II et III) résultant de la protéolyse :

  facteur de symétrie des pics dus aux fragments II et III : au maximum 1,5,

  résolution entre les pics dus aux fragments II et III : au minimum 3,4.

Résultats : le profil du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

NOTE : le temps de rétention du fragment I est identique pour l'insuline d'origine porcine et pour l'insuline humaine, ceux des fragments II et IV sont identiques pour toutes les insulines, et celui du fragment III est identique pour les insulines d'origine bovine et porcine.

ESSAI

Impuretés de masse moléculaire supérieure à celle de l'insuline. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Préparez une solution d'insuline humaine à 4 mg/mL dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solution pour essai de résolution. Utilisez une solution d'insuline (à environ 4 mg/mL) contenant plus de 0,4 pour cent de protéines de haute masse moléculaire. Cette solution peut être une préparation injectable d'insuline (solution ou suspension) clarifiée avec une quantité suffisante d'*acide chlorhydrique 6 M R* et contenant le pourcentage indiqué de protéines de haute masse moléculaire, ou une solution préparée en dissolvant de l'insuline dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Il est possible d'obtenir de l'insuline contenant le pourcentage indiqué de protéines de haute masse moléculaire en laissant de l'insuline en poudre à température ambiante pendant environ 10 jours.

Conservez les solutions à 2-8 °C et utilisez-les dans les 7 jours. Si un injecteur automatique est utilisé, maintenez-le à 2-8 °C.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,3 m, Ø = au minimum 7,5 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice hydrophile pour chromatographie R* (5-10 µm) présentant un diamètre de pores de 12-12,5 nm, de qualité appropriée à la séparation du monomère, du dimère et des polymères d'insuline.

Phase mobile : mélangez 15 volumes d'*acide acétique glacial R*, 20 volumes d'*acétonitrile R* et 65 volumes d'une solution d'*arginine R* à 1,0 g/L ; filtrez et dégazez.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 276 nm.

Equilibrage : avant d'utiliser une nouvelle colonne chromatographique, procédez à un équilibrage par injection répétée d'une solution d'insuline contenant des protéines de haute masse moléculaire. Cet équilibrage peut être réalisé par au moins 3 injections de la solution pour essai de résolution. La colonne est équilibrée lorsque les résultats obtenus avec 2 injections successives présentent une répétabilité satisfaisante.

Injection : 100 µL.

Enregistrement : environ 35 min.

Temps de rétention : complexes d'insuline polymères = 13-17 min ; dimère covalent de l'insuline = environ 17,5 min ; monomère de l'insuline = environ 20 min ; sels = environ 22 min.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû au dimère et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au monomère.

Limites : s'il apparaît des pics ayant un temps de rétention inférieur à celui du pic principal, la somme de leur surface n'est pas supérieure à 1,0 pour cent de la surface totale des pics. Ne tenez pas compte des pics ayant un temps de rétention supérieur à celui du pic de l'insuline.

Protéines apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications données dans le dosage, en utilisant le programme d'élution décrit ci-après.

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	42	58
30 - 44	42 → 11	58 → 89
44 - 50	11	89

Conservez les solutions à 2-8 °C et utilisez-les dans les 24 h. Effectuez un essai de conformité du système (résolution, linéarité) comme décrit dans le dosage. Si nécessaire, ajustez la composition de la phase mobile de façon à obtenir l'élution complète de la A21 désamido-insuline porcine avant de

Monographies I-L

commencer le gradient ; il est également possible de modifier le programme d'élution de façon à assurer l'élution totale de toutes les impuretés apparentées à l'insuline.

Injectez 20 µL de solution témoin (a), 20 µL de solution témoin (b), 20 µL de solution témoin (c) et 20 µL de solution à examiner (si nécessaire, ajustez le volume d'injection entre 10 µL et 20 µL, en fonction des résultats obtenus lors de l'essai de linéarité décrit dans le dosage). Enregistrez les chromatogrammes pendant environ 50 min. Dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a), la A21 désamido-insuline humaine apparaît comme un petit pic suivant le pic principal et a un temps de rétention relatif (par rapport au pic principal) d'environ 1,3. Dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, la surface du pic dû à la A21 désamido-insuline n'est pas supérieure à 2,0 pour cent de la surface totale des pics et la somme de la surface de tous les pics autres que ceux dus à l'insuline humaine et à la A21 désamido-insuline humaine n'est pas supérieure à 2,0 pour cent de la surface totale des pics. Si, dans le cas de l'insuline humaine semisynthétique, il apparaît dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner un pic correspondant au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b), sa surface n'est pas supérieure à celle du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent d'insuline porcine dans l'insuline humaine).

L'essai suivant n'est applicable qu'à l'insuline humaine produite par modification enzymatique de l'insuline porcine.

Immunoréactivité de type pro-insuline (PLI) : au maximum 10 ppm, calculé par rapport à la substance desséchée et déterminé par une méthode immunochimique (*2.7.1*) de sensibilité appropriée, par exemple un dosage radioimmunologique. Utilisez le réactif international de référence de pro-insuline porcine pour étalonner la méthode.

Zinc : au maximum 1,0 pour cent (substance desséchée).

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg d'insuline humaine dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide. Diluez si nécessaire jusqu'à une concentration appropriée (par exemple 0,4-1,6 µg de Zn par millilitre) avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solutions de référence. Préparez des solutions de référence contenant 0,40 µg, 0,80 µg, 1,00 µg, 1,20 µg et 1,60 µg de Zn par millilitre, en diluant de la *solution à 5 mg de zinc (Zn) par millilitre R* avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Utilisez des solutions récemment préparées.

Source : lampe à cathode creuse au zinc.

Longueur d'onde : 213,9 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène de composition appropriée (par exemple 11 L d'air et 2 L d'acétylène par minute).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 24 h sur 0,200 g d'insuline humaine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 2,5 pour cent, déterminé sur 0,200 g d'insuline humaine (substance desséchée).

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 10 UI/mg, si l'insuline humaine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg d'insuline humaine dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'une ampoule d'*insuline humaine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 4,0 mg/mL.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'une ampoule d'*insuline porcine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 4,0 mg/mL.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 50,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution témoin (a).

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solution pour essai de résolution. Mélangez 1,0 mL de solution témoin (a) et 1,0 mL de solution témoin (b).

Conservez les solutions à 2-8 °C et utilisez-les dans les 48 h. Si un injecteur automatique est utilisé, maintenez-le à 2-8 °C.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 42 volumes de phase mobile A et 58 volumes de phase mobile B, en ajustant si nécessaire la composition du mélange.

Préparez et conservez à température égale ou supérieure à 20 °C les solutions suivantes :

– *phase mobile A* : dissolvez 28,4 g de *sulfate de sodium anhydre R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant ; ajoutez 2,7 mL d'*acide phosphorique R* et ajustez si nécessaire à pH 2,3 à l'aide d'*éthanolamine R* ; filtrez et dégazez ;
– *phase mobile B* : mélangez 550 mL de phase mobile A et 450 mL d'*acétonitrile R* ; chauffez la solution à une température supérieure ou égale à 20 °C afin d'éviter la précipitation (le mélange de la phase mobile A avec l'acétonitrile est endothermique) ; filtrez et dégazez.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Conformité du système :

– *résolution* : injectez 20 µL de solution pour essai de résolution et 20 µL de solution témoin (b). Enregistrez le chromatogramme de la solution pour essai de résolution jusqu'à ce que le pic correspondant au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) soit clairement visible, et identifiez les pics dus à l'insuline porcine et à l'insuline humaine. Le dosage n'est valable que si la résolution entre ces 2 pics est au minimum de 1,2. Si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile de la phase mobile pour obtenir cette résolution.
– *linéarité* : injectez 20 µL des solutions témoins (a) et (d). Le dosage n'est valable que si la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) est égale à 10 ± 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d). Si cette condition n'est pas remplie, ajustez le volume des injections à une valeur comprise entre 10 µL et 20 µL, de façon que les réponses se situent dans le domaine de linéarité du détecteur.

Injection : 20 µL de solution à examiner et de solution témoin (a).

Calculez la teneur en insuline humaine ($C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$) plus A21 désamido-insuline humaine à partir de la surface des pics correspondants, dans les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin (a) et de la teneur déclarée de l'*insuline humaine SCR* en insuline humaine plus A21 désamido-insuline humaine.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, et à une température inférieure ou égale à – 18 °C, jusqu'à libération par le fabricant. Après décongélation, l'insuline humaine peut être conservée

Monographies I-L

à 5 ± 3 °C pendant une courte période avant d'être utilisée pour la fabrication des préparations. Pour éviter l'absorption de l'humidité ambiante en cours de pesée, l'insuline doit être préalablement portée à température ambiante.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique si la substance a été préparée par modification enzymatique d'insuline porcine ou par la méthode dite de l'ADN recombinant.

01/2008:0832
corrigé 6.0

INSULINE-ISOPHANE BIPHASIQUE (PRÉPARATION INJECTABLE D')

Insulinum isophanum biphasicum iniectabile

La préparation injectable d'insuline-isophane biphasique satisfait à la monographie Préparations injectables d'insuline (0854), à l'exception de l'essai de l'insuline dans le surnageant et avec les modifications suivantes pour les autres essais.

DÉFINITION

La préparation injectable d'insuline-isophane biphasique est une suspension tamponnée stérile d'insuline porcine ou d'insuline humaine, associée par complexation à du sulfate de protamine ou à une autre protamine appropriée, dans une solution d'insuline de la même espèce.

PRODUCTION

La préparation injectable d'insuline-isophane biphasique est préparée comme décrit dans la monographie *Préparations injectables d'insuline (0854).*

La préparation injectable d'insuline-isophane biphasique est obtenue en mélangeant, selon des proportions définies, de la préparation injectable d'insuline soluble avec de la préparation injectable d'insuline-isophane. Il doit avoir été établi, par une méthode d'essai approuvée par l'Autorité compétente, que le rapport préparation injectable d'insuline soluble/préparation injectable d'insuline-isophane est conforme à l'indication figurant sur l'étiquette.

CARACTÈRES

Suspension blanche ou sensiblement blanche qui, au repos, présente un sédiment blanc ou sensiblement blanc et un surnageant incolore ou pratiquement incolore ; le sédiment est facilement remis en suspension par agitation modérée. Examinées au microscope, les particules se présentent sous la forme de cristaux en bâtonnets, dont la majorité ont une dimension maximale supérieure à 1 µm mais dépassant rarement 60 µm, sans agrégats importants.

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage. Le pic dû à l'insuline dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin appropriée.

ESSAI

Zinc total. Déterminée comme prescrit dans la monographie *Préparations injectables d'insuline (0854),* la teneur en zinc total n'est pas supérieure à 40,0 µg pour 100 UI d'insuline.

ÉTIQUETAGE

Outre les indications mentionnées dans la monographie *Préparations injectables d'insuline (0854),* l'étiquette indique le rapport préparation injectable d'insuline soluble/préparation injectable d'insuline-isophane utilisé pour la production de la préparation injectable d'insuline-isophane biphasique.

01/2008:0833
corrigé 6.0

INSULINE-ISOPHANE (PRÉPARATION INJECTABLE D')

Insulinum isophanum iniectabile

La préparation injectable d'insuline-isophane satisfait à la monographie Préparations injectables d'insuline (0854), avec les modifications suivantes.

DÉFINITION

La préparation injectable d'insuline-isophane est une suspension stérile d'insuline bovine, porcine ou humaine, associée par complexation à du sulfate de protamine ou à une autre protamine appropriée.

PRODUCTION

La préparation injectable d'insuline-isophane est préparée comme décrit dans la monographie *Préparations injectables d'insuline (0854).*

La quantité de protamine, qui est déterminée par le rapport connu d'isophane, n'est pas inférieure à l'équivalent de 0,3 mg ni supérieure à l'équivalent de 0,6 mg de sulfate de protamine pour 100 UI d'insuline dans le complexe insuline-protamine.

CARACTÈRES

Suspension blanche ou sensiblement blanche qui, au repos, présente un sédiment blanc ou sensiblement blanc et un surnageant incolore ou pratiquement incolore ; le sédiment est facilement remis en suspension par agitation modérée. Examinées au microscope, les particules se présentent sous la forme de cristaux en bâtonnets dont la majorité ont une dimension maximale supérieure à 1 µm mais dépassant rarement 60 µm, sans agrégats importants.

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage. Le pic dû à l'insuline dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin appropriée.

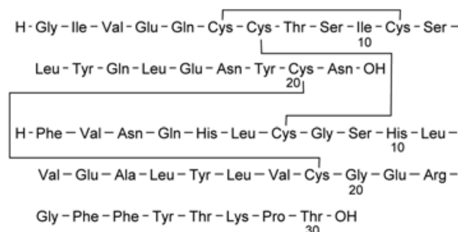
ESSAI

Zinc total. Déterminée comme prescrit dans la monographie *Préparations injectables d'insuline (0854),* la teneur en zinc total n'est pas supérieure à 40,0 µg pour 100 UI d'insuline.

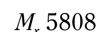
01/2008:2085
corrigé 6.0

INSULINE LISPRO

Insulinum lisprum




$C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$


M_r 5808

DÉFINITION

[28^B-L-Lysine-29^B-L-proline]insuline (humaine).

L'insuline lispro est un peptide à 2 chaînes contenant 51 acides aminés. La chaîne A comprend 21 acides aminés et la chaîne B 30 acides aminés. La structure primaire de l'insuline lispro est identique à celle de l'insuline humaine, dont elle ne diffère

que par une permutation des acides aminés aux positions 28 et 29 de la chaîne B. L'insuline humaine est Pro(B28), Lys(B29), alors que l'insuline lispro est Lys(B28), Pro(B29). Comme l'insuline humaine, l'insuline lispro comporte 2 ponts disulfure interchaînes et 1 pont disulfure intrachaîne.

Teneur : 94,0 pour cent à 104,0 pour cent (substance desséchée).

Par convention, il a été établi, pour l'étiquetage des préparations d'insuline lispro, que 0,0347 mg d'insuline lispro correspond à 1 unité.

PRODUCTION

L'insuline lispro est produite par la méthode dite de l'ADN recombinant (ADNr), dans des conditions visant à réduire le degré de contamination microbienne.

Les essais suivants sont effectués sur chaque lot du produit final en vrac avant sa libération, sauf dérogation accordée par l'Autorité compétente.

Protéines issues de la cellule hôte. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

Précurseur à chaîne unique. La limite est approuvée par l'Autorité compétente. Utilisez une méthode de sensibilité appropriée.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. L'insuline lispro se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et, avec décomposition, dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Cartographie peptidique (*2.2.55*).

CLIVAGE SÉLECTIF DES LIAISONS PEPTIDIQUES

Solution à examiner. Préparez une solution d'insuline lispro à 2,0 mg/mL dans l'*acide chlorhydrique 0,01 M*, puis transférez 500 µL de cette solution dans un tube propre. Ajoutez 2,0 mL de *solution tampon HEPES pH 7,5 R* et 400 µL d'une solution de *protéase souche V8 de Staphylococcus aureus, type XVII-B R* à 1 mg/mL. Fermez le tube et incubez à 25 °C pendant 6 h. Stoppez la réaction en ajoutant 2,9 mL de *solution tampon sulfate pH 2,0 R*.

Solution témoin. Préparez la solution témoin simultanément et de la même manière que la solution à examiner, mais en utilisant de l'*insuline lispro SCR* au lieu de la substance à examiner.

SÉPARATION CHROMATOGRAPHIQUE. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm) présentant un diamètre de pores de 8 nm,
- *température* : 40 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : mélangez 100 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R*, 200 mL de *solution tampon sulfate pH 2,0 R* et 700 mL d'*eau R* ; filtrez et dégazez ;
- *phase mobile B* : mélangez 200 mL de *solution tampon sulfate pH 2,0 R*, 400 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 400 mL d'*eau R* ; filtrez et dégazez ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 60	90 → 30	10 → 70
60 - 65	30 → 0	70 → 100
65 - 70	0	100

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Equilibrage : aux conditions initiales pendant au moins 15 min. Effectuez un passage à blanc selon le gradient décrit ci-dessus.

Injection : 50 µL.

Conformité du système :

- les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin sont qualitativement semblables au chromatogramme de l'hydrolysat d'insuline lispro fourni avec l'*insuline lispro SCR*,
- dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, identifiez les pics dus aux différents fragments (I, II et III) résultant de la protéolyse :

  facteur de symétrie des pics dus aux fragments II et III : au maximum 1,5,

  résolution entre les pics dus aux fragments II et III : au minimum 8,0.

Résultats : le profil du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

NOTE : les temps de rétention des fragments I, II et IV sont les mêmes que pour l'insuline humaine. Le temps de rétention du fragment III diffère de celui de l'insuline humaine en raison de la différence de séquence aux positions 28 et 29 de la chaîne B.

ESSAI

Impuretés de masse moléculaire supérieure à celle de l'insuline lispro. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Préparez une solution d'insuline lispro à 4 mg/mL dans l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Conservez la solution à 2-8 °C et utilisez-la dans les 48 h.

Solution pour essai de résolution. Utilisez une solution d'insuline (à environ 4 mg/mL) contenant plus de 0,4 pour cent de protéines de haute masse moléculaire. Cette solution peut être une préparation injectable d'insuline (solution ou suspension) clarifiée avec une quantité suffisante d'*acide chlorhydrique 6 M R* et contenant le pourcentage indiqué de protéines de haute masse moléculaire, ou une solution préparée en dissolvant de l'insuline dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Il est possible d'obtenir de l'insuline contenant le pourcentage indiqué de protéines de haute masse moléculaire en laissant de l'insuline en poudre séjourner à température ambiante pendant environ 10 jours. Conservez la solution à 2-8 °C et utilisez-la dans les 8 jours.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 7,8 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice hydrophile pour chromatographie R* (5-10 µm) présentant un diamètre de pores de 12-12,5 mm et de qualité appropriée à la séparation du monomère, du dimère et des polymères d'insuline.

Phase mobile : mélangez 15 volumes d'*acide acétique glacial R*, 20 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 65 volumes d'une solution d'*arginine R* à 1,0 g/L ; filtrez et dégazez.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 276 nm.

Equilibrage : au moins 3 injections de la solution pour essai de résolution ; la colonne est équilibrée lorsque 2 injections successives donnent des résultats répétables.

Injection : 100 µL.

Enregistrement : environ 35 min.

Temps de rétention : polymères de l'insuline lispro = 13-17 min ; dimère de l'insuline lispro = environ 17,5 min ; monomère de l'insuline lispro = environ 20 min ; sels = environ 22 min.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

- *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû au dimère et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au monomère,
- *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 pour le pic dû à l'insuline lispro.

Limites : la somme de la surface des pics ayant un temps de rétention inférieur à celui du pic principal n'est pas supérieure à 0,25 pour cent de la surface totale des pics. Ne tenez pas compte des pics ayant un temps de rétention supérieur à celui du pic dû au monomère de l'insuline lispro.

Protéines apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 3,5 mg d'insuline lispro dans 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Conservez la solution à 2-8 °C et utilisez-la dans les 56 h.

Solution pour essai de résolution. Dissolvez 3,5 mg d'insuline lispro dans 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Laissez séjourner à température ambiante pour obtenir une solution contenant de 0,8 pour cent à 11 pour cent de A21 désamido-insuline lispro.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 30 nm,
- *température* : 40 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : mélangez 82 volumes d'une solution de *sulfate de sodium anhydre R* à 28,4 g/L ajustée à pH 2,3 avec de l'*acide phosphorique R* et 18 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* ; filtrez et dégazez ;
- *phase mobile B* : préparez un mélange à volumes égaux d'une solution de *sulfate de sodium anhydre R* à 28,4 g/L ajustée à pH 2,3 avec de l'*acide phosphorique R,* et d'*acétonitrile pour chromatographie R* ; filtrez et dégazez ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 60	81	19
60 - 83	81 → 51	19 → 49
83 - 84	51 → 81	49 → 19
84 - 94	81	19

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 20 µL.

Temps de rétention : ajustez la composition de la phase mobile de façon à obtenir un temps de rétention d'environ 41 min pour l'insuline lispro ; la A21 désamido-insuline lispro est éluée vers le début du gradient d'élution.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre le 1er pic (insuline lispro) et le 2e pic (A21 désamido-insuline lispro),
- *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 pour le pic dû à l'insuline lispro.

Limites :

- *A21 désamido-insuline lispro* : au maximum 1,0 pour cent,
- *toute autre impureté* : au maximum 0,50 pour cent,
- *total (A21 exclue)* : au maximum 2,0 pour cent.

Zinc : maximum 1,0 pour cent (substance desséchée). Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez au moins 50 mg d'insuline lispro dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25 mL avec le même acide. Diluez si nécessaire jusqu'à une concentration appropriée (par exemple 0,4-0,6 µg de Zn par millilitre) avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solutions de référence. Préparez des solutions de référence, de concentrations encadrant la concentration en zinc attendue dans les échantillons, par exemple contenant 0,2-0,8 µg de Zn par millilitre, en diluant de la *solution à 5 mg de zinc (Zn) par millilitre R* avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Utilisez des solutions récemment préparées.

Source : lampe à cathode creuse en zinc.

Longueur d'onde : 213,9 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène de composition appropriée (par exemple 11 L d'air et 2 L d'acétylène par minute).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 16 h sur 0,200 g d'insuline lispro.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 2,5 pour cent, déterminé sur 0,200 g d'insuline lispro (substance desséchée).

Endotoxines bactériennes (*2.6.14, Méthode D*) : moins de 10 UI/mg, si l'insuline lispro est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez l'insuline lispro dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 0,8 mg/mL. Conservez la solution à 2-8 °C et utilisez-la dans les 48 h.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'une ampoule d'*insuline lispro SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 0,8 mg/mL. Conservez la solution à 2-8 °C et utilisez-la dans les 48 h.

Solution pour essai de résolution. Dissolvez environ 10 mg d'insuline lispro dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Laissez séjourner à température ambiante pour obtenir une solution contenant entre 0,8 pour cent et 11 pour cent de A21 désamido-insuline lispro. Conservez la solution à 2-8 °C et utilisez-la dans les 14 jours.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm) présentant un diamètre de pores de 8 nm,
- *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 745 volumes d'une solution de *sulfate de sodium anhydre R* à 28,4 g/L ajustée à pH 2,3 avec de l'*acide phosphorique R* et 255 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* ; filtrez et dégazez.

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 20 µL.

Temps de rétention : insuline lispro = environ 24 min.

Conformité du système :

- *résolution* : au minimum 1,8 entre le 1er pic (insuline lispro) et le 2e pic (A21 désamido-insuline lispro) dans le chromatogramme obtenu avec la solution pour essai de résolution,
- *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,1 pour cent après 3 injections de la solution témoin.

Calculez la teneur en insuline lispro ($C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$) à partir des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin et de la teneur déclarée en $C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$ de l'*insuline lispro SCR*.

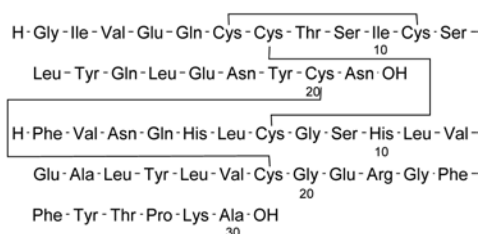
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température inférieure ou égale à − 18 °C. Après décongélation, l'insuline lispro est conservée et pesée dans des conditions définies par le fabricant, permettant de maintenir la qualité de la substance et elle est utilisée rapidement pour la fabrication des préparations. Pour éviter l'absorption d'humidité au cours de la pesée, l'insuline lispro doit être portée à température ambiante avant l'ouverture du récipient.

01/2008:1638

INSULINE PORCINE

Insulinum porcinum




$C_{256}H_{381}N_{65}O_{76}S_6$ — M_r 5778

DÉFINITION

L'insuline porcine est le principe antidiabétique naturel obtenu à partir du pancréas de porc, puis purifié.

Teneur :

– *somme d'insuline porcine ($C_{256}H_{381}N_{65}O_{76}S_6$) et d'A21 désamido-insuline porcine* : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent (substance desséchée).

Par convention, il a été établi, pour l'étiquetage des préparations d'insuline, que 0,0345 mg d'insuline porcine correspond à 1 UI d'insuline.

PRODUCTION

Les animaux à partir desquels l'insuline porcine est obtenue répondent aux exigences de santé pour les animaux destinés à la consommation humaine.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol. L'insuline porcine se dissout dans les acides minéraux dilués et, avec décomposition, dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

B. Cartographie peptidique.

Solution à examiner. Préparez une solution d'insuline porcine à 2,0 mg/mL dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Dans un tube propre, introduisez 500 µL de cette solution, puis ajoutez 2,0 mL de *solution tampon HEPES pH 7,5 R* et 400 µL d'une solution de *protéase souche V8 de Staphylococcus aureus, type XVII-B R* à 1 mg/mL. Bouchez le tube et incubez à 25 °C pendant 6 h. Arrêtez la réaction en ajoutant 2,9 mL de *solution tampon sulfate pH 2,0 R*.

Solution témoin. Préparez la solution témoin au même moment et de la même manière que la solution à examiner, mais en utilisant de l'*insuline porcine SCR* au lieu de la substance à examiner.

Examinez les hydrolysats par chromatographie liquide (*2.2.29*).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 100 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R*, 700 mL d'*eau R* et 200 mL de *solution tampon sulfate pH 2,0 R* ; filtrez et dégazez ;
– *phase mobile B* : mélangez 400 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R*, 400 mL d'*eau R* et 200 mL de *solution tampon sulfate pH 2,0 R* ; filtrez et dégazez ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 60	90 → 30	10 → 70
60 - 65	30 → 0	70 → 100
65 - 70	0	100

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Equilibrage : aux conditions initiales pendant au moins 15 min. Effectuez un passage à blanc selon le gradient d'élution décrit.

Injection : 50 µL.

Conformité du système : les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin sont qualitativement semblables au chromatogramme de l'hydrolysat d'insuline porcine fourni avec l'*insuline porcine SCR*. Dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, identifiez les pics correspondant aux différents fragments (I, II et III) résultant de la protéolyse. Le facteur de symétrie des pics correspondant respectivement aux fragments II et III est au maximum de 1,5 et la résolution entre ces 2 pics est au minimum de 1,9.

Résultats : le profil du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

NOTE : le temps de rétention du fragment I est identique pour l'insuline d'origine porcine et pour l'insuline humaine, ceux des fragments II et IV sont identiques pour toutes les insulines, et celui du fragment III est identique pour les insulines d'origine bovine et porcine.

ESSAI

Impuretés de masse moléculaire supérieure à celle de l'insuline. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*) : utilisez le procédé de normalisation. *Conservez les solutions à 2-10 °C et utilisez-les dans les 7 jours. Si un injecteur automatique est utilisé, maintenez-le à une température de 2-10 °C.*

Solution à examiner. Dissolvez 4 mg d'insuline porcine dans 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solution pour essai de résolution. Utilisez une solution d'insuline (à environ 4 mg/mL) contenant plus de 0,4 pour cent de protéines de haute masse moléculaire. Cette solution peut être une préparation injectable d'insuline (solution ou suspension) préalablement clarifiée avec une quantité suffisante d'*acide chlorhydrique 6 M R* et contenant le pourcentage indiqué de protéines de haute masse moléculaire, ou une solution préparée en dissolvant de l'insuline dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Il est possible d'obtenir de l'insuline

contenant le pourcentage indiqué de protéines de haute masse moléculaire en laissant de l'insuline en poudre à température ambiante pendant environ 10 jours.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,5 mm au minimum,
– *phase stationnaire* : *gel de silice hydrophile pour chromatographie R* (5-10 µm) de qualité appropriée à la séparation du monomère, du dimère et des polymères d'insuline.

Phase mobile : mélangez 15 volumes d'*acide acétique glacial R*, 20 volumes d'*acétonitrile R* et 65 volumes d'une solution d'*arginine R* à 1,0 g/L ; filtrez et dégazez.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 276 nm.

Equilibrage : avant d'utiliser une nouvelle colonne chromatographique, procédez à un équilibrage par injection répétée d'une solution d'insuline contenant des protéines de haute masse moléculaire. Cet équilibrage peut être réalisé par au moins 3 injections de la solution pour essai de résolution. La colonne est équilibrée lorsque les résultats obtenus avec 2 injections successives présentent une répétabilité satisfaisante.

Injection : 100 µL.

Enregistrement : environ 35 min.

Temps de rétention : complexes d'insuline polymères = 13 min à 17 min ; dimère covalent de l'insuline = environ 17,5 min ; insuline monomère = environ 20 min ; sels = environ 22 min.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû au dimère et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au monomère.

Limites : s'il apparaît des pics ayant un temps de rétention inférieur à celui du pic principal, la somme de leur surface n'est pas supérieure à 1,0 pour cent de la surface totale des pics ; ne tenez pas compte des pics ayant un temps de rétention supérieur à celui du pic de l'insuline.

Protéines apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications données sous Dosage, en utilisant le programme d'élution décrit dans le tableau ci-après.

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	42	58
30 - 44	42 → 11	58 → 89
44 - 50	11	89

Conservez les solutions à 2-10 °C et utilisez-les dans les 24 h. Effectuez un essai de conformité du système (résolution, linéarité) comme décrit sous Dosage. Si nécessaire, ajustez la composition de la phase mobile de façon à obtenir l'élution complète de la A21 désamido-insuline porcine avant de commencer le gradient ; il est également possible de modifier le programme d'élution de façon à assurer l'élution totale de toutes les impuretés apparentées à l'insuline.

Injectez 20 µL de solution témoin (b) et 20 µL de solution à examiner. Si nécessaire, ajustez le volume d'injection entre 10 µL et 20 µL, en fonction des résultats obtenus lors de l'essai de linéarité décrit sous Dosage. Enregistrez les chromatogrammes pendant environ 50 min. Dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b), la A21 désamido-insuline porcine apparaît comme un petit pic suivant le pic principal et a une rétention relative (par rapport au pic principal) d'environ 1,3. Dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, la surface du pic dû à la A21 désamido-insuline porcine n'est pas supérieure à 2,0 pour cent de la surface totale des pics et la somme de la surface de tous les pics autres que ceux dus à l'insuline porcine et à la A21 désamido-insuline porcine n'est pas supérieure à 2,0 pour cent de la surface totale des pics.

Immunoréactivité de type pro-insuline (PLI) porcine : au maximum 10 ppm (substance desséchée).

Utilisez une méthode immunochimique (*2.7.1*) de sensibilité appropriée, par exemple un dosage radioimmunologique, en utilisant le réactif international de référence de pro-insuline porcine pour étalonner la méthode.

Zinc : au maximum 1,0 pour cent (substance desséchée).

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg d'insuline porcine dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide. Diluez si nécessaire jusqu'à une concentration appropriée (par exemple 0,4 µg à 1,6 µg de zinc par millilitre) avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solutions de référence. Préparez des solutions de référence contenant respectivement 0,40 µg, 0,80 µg, 1,00 µg, 1,20 µg et 1,60 µg de zinc par millilitre, en diluant de la *solution à 5 mg de zinc (Zn) par millilitre R* avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Utilisez des solutions récemment préparées.

Source : lampe à cathode creuse au zinc.

Longueur d'onde : 213,9 nm.

Flamme : flamme air-acétylène de composition appropriée (par exemple 11 L d'air et 2 L d'acétylène par minute).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 24 h sur 0,200 g d'insuline porcine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 2,5 pour cent, déterminé sur 0,200 g d'insuline porcine (substance desséchée).

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 10 UI/mg, si l'insuline porcine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg d'insuline porcine dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'une ampoule d'*insuline humaine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 4,0 mg/mL.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'une ampoule d'*insuline porcine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 4,0 mg/mL.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solution pour essai de résolution. Mélangez 1,0 mL de solution témoin (a) et 1,0 mL de solution témoin (b).

Conservez les solutions à 2-10 °C et utilisez-les dans les 48 h. Si un injecteur automatique est utilisé, maintenez-le à une température de 2-10 °C.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 42 volumes de phase mobile A et 58 volumes de phase mobile B, en ajustant si nécessaire la composition du mélange.

Préparez et conservez à température égale ou supérieure à 20 °C les solutions suivantes :

– *phase mobile A* : dissolvez 28,4 g de *sulfate de sodium anhydre R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant ; ajoutez 2,7 mL d'*acide phosphorique R* et ajustez si nécessaire à pH 2,3 à l'aide d'*éthanolamine R* ; filtrez et dégazez ;

– *phase mobile B* : mélangez 550 mL de phase mobile A et 450 mL d'*acétonitrile R* ; chauffez la solution à une température supérieure ou égale à 20 °C afin d'éviter la précipitation (le mélange de la phase mobile A avec l'acétonitrile est endothermique) ; filtrez et dégazez.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Conformité du système :

– *résolution* : injectez 20 µL de solution pour essai de résolution et 20 µL de solution témoin (b). Enregistrez le chromatogramme de la solution pour essai de résolution jusqu'à ce que le pic correspondant au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) soit clairement visible, et identifiez les pics respectivement dus à l'insuline porcine et à l'insuline humaine. Le dosage n'est valable que si la résolution entre ces 2 pics est au minimum de 1,2. Si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile de la phase mobile pour obtenir cette résolution.
– *linéarité* : injectez 20 µL des solutions témoins (b) et (c). Le dosage n'est valable que si la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) est égale à 10 ± 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c). Si cette condition n'est pas remplie, ajustez le volume des injections à une valeur comprise entre 10 µL et 20 µL, de façon que les réponses se situent dans le domaine de linéarité du détecteur.

Injection : 20 µL de solution à examiner.

Calculez la teneur en insuline porcine $C_{256}H_{381}N_{65}O_{76}S_6$ plus A21 désamido-insuline porcine à partir de la surface du pic principal et du pic correspondant à la A21 désamido-insuline porcine dans les chromatogrammes respectivement obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin (b), et de la teneur déclarée en insuline porcine plus A21 désamido-insuline porcine de l'*insuline porcine SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, et à une température de – 20 °C jusqu'à libération par le fabricant. Après décongélation, l'insuline peut être conservée à 5 ± 3 °C pendant une courte période avant d'être utilisée pour la fabrication des préparations. Pour éviter l'absorption de l'humidité ambiante en cours de pesée, l'insuline doit être préalablement portée à température ambiante.

01/2008:0854

INSULINE (PRÉPARATIONS INJECTABLES D')

Praeparationes insulini iniectabiles

Les préparations injectables d'insuline satisfont aux exigences s'appliquant aux Préparations injectables dans la monographie Préparations parentérales (0520).

DÉFINITION

Les préparations injectables d'insuline sont des préparations stériles d'*Insuline humaine (0838)*, d'*Insuline bovine (1637)* ou d'*Insuline porcine (1638)*. Elles contiennent au minimum 90,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 110,0 pour cent de la quantité d'insuline indiquée sur l'étiquette. Elles se présentent sous la forme de solutions ou de suspensions, ou sont préparées en combinant solutions et suspensions.

PRODUCTION

Les préparations injectables d'insuline sont produites par des méthodes leur conférant les propriétés appropriées quant au début et à la durée de leur action thérapeutique.

Selon la méthode de préparation utilisée, les opérations suivantes sont effectuées dans un ordre approprié :

– ajout de conservateurs antimicrobiens appropriés,
– ajout d'une ou plusieurs substance(s) appropriée(s) pour rendre la préparation isotonique au sang,
– ajout d'une ou plusieurs substance(s) appropriée(s) pour ajuster le pH à la valeur voulue,
– détermination de la concentration du (des) composant(s) contenant l'insuline et, si nécessaire, ajustement afin que la préparation finale contienne le nombre requis d'Unités Internationales par millilitre,
– stérilisation par filtration du (des) composant(s) contenant l'insuline ; une fois cette opération effectuée, toutes les opérations ultérieures sont réalisées dans des conditions d'asepsie en utilisant du matériel stérilisé par une méthode appropriée.

De plus, dans les cas appropriés, des excipients adéquats sont ajoutés et des méthodes adéquates mises en oeuvre pour conférer au(x) composant(s) contenant l'insuline la présentation physique appropriée. La préparation finale est répartie, dans des conditions d'asepsie, dans des récipients stériles qui sont fermés pour exclure toute contamination microbienne.

ESSAI

pH (*2.2.3*). Sauf indication contraire dans la monographie spécifique, le pH de la solution ou de la suspension est de 6,9 à 7,8.

Insuline dans le surnageant. Si la préparation à examiner est une suspension, centrifugez 10 mL de la suspension pendant 10 min à 1500 *g* et séparez avec soin le surnageant et le culot. Déterminez par une méthode appropriée la teneur en insuline du surnageant (*S*), par exemple en utilisant les conditions chromatographiques décrites sous Dosage. Calculez la teneur pour cent en insuline en solution à l'aide de l'expression :

$$\frac{100S}{T}$$

où *T* est la teneur totale en insuline, déterminée selon les indications données sous Dosage.

Sauf indication contraire, la teneur en insuline en solution des suspensions injectables d'insuline n'est pas supérieure à 2,5 pour cent de la teneur totale en insuline.

Impuretés de masse moléculaire supérieure à celle de l'insuline. Opérez par chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. A la solution ou suspension à examiner, ajoutez 4 µL d'*acide chlorhydrique 6 M R* par millilitre de préparation pour obtenir une solution acide d'insuline limpide. Dans le cas d'une suspension, agitez la préparation avant de prélever l'échantillon afin que celui-ci soit homogène. Si la suspension ne devient pas limpide dans les 5 min qui suivent l'addition d'acide chlorhydrique, rajoutez de l'acide par petites quantités (moins de 4 µL par millilitre) jusqu'à obtention d'une solution. Les préparations de concentration supérieure à 100 UI/mL doivent être diluées avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* afin d'éviter tout risque de surcharge de la colonne par l'insuline monomère.

Solution pour essai de résolution. Utilisez une solution d'insuline (à 4 mg/mL environ) contenant plus de 0,4 pour cent de protéines de haute masse moléculaire. Cette solution peut être une préparation injectable d'insuline (solution ou suspension) préalablement clarifiée avec une quantité suffisante d'*acide chlorhydrique 6 M R* et contenant le pourcentage indiqué de protéines de haute masse moléculaire, ou une solution préparée en dissolvant de l'insuline dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Il est possible d'obtenir de l'insuline contenant le pourcentage indiqué de protéines de haute masse moléculaire en laissant de l'insuline en poudre à température ambiante pendant 10 jours environ.

Conservez les solutions à 2-10 °C et utilisez-les dans les 30 h (préparations injectables d'insuline soluble) ou dans un délai de 7 jours (autres préparations injectables d'insuline). Si un injecteur automatique est utilisé, maintenez-le à une température de 2-10 °C.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :
- une colonne d'une longueur de 0,3 m et d'un diamètre intérieur de 7,5 mm au minimum, remplie de *gel de silice hydrophile pour chromatographie R* (5-10 μm) de qualité appropriée à la séparation du monomère, des dimères et des polymères d'insuline,
- comme phase mobile, à un débit de 0,5 mL/min un mélange de 15 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 65 volumes d'une solution d'*arginine R* à 1,0 g/L ; filtrez et dégazez,
- comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 276 nm.

Equilibrage de la colonne. Avant d'utiliser une nouvelle colonne chromatographique, procédez à un équilibrage par injection répétée d'une solution d'insuline contenant des protéines de haute masse moléculaire. Cet équilibrage peut être réalisé par 3 injections au moins de la solution pour essai de résolution. La colonne est équilibrée lorsque les résultats obtenus avec 2 injections successives présentent une répétabilité satisfaisante. Si l'échantillon à analyser contient de la protamine, l'équilibrage de la colonne est effectué avec une solution contenant de la protamine.

Injectez 100 μL de solution pour essai de résolution. Lorsque les chromatogrammes sont enregistrés dans les conditions décrites, les temps de rétention sont de 13-17 min environ pour les complexes d'insuline polymères ou le complexe covalent insuline-protamine, 17,5 min environ pour le dimère covalent de l'insuline, 20 min environ pour l'insuline monomère, et 22 min environ pour les sels. Si l'échantillon à examiner contient des conservateurs (méthylparaben, *m*-crésol ou phénol par exemple), ceux-ci sont élués plus tard. L'essai n'est valable que si la résolution, définie comme le rapport entre la hauteur du pic du dimère et la hauteur au-dessus de la ligne de base de la vallée séparant les pics du monomère et du dimère, n'est pas inférieure à 2,0.

Injectez 100 μL de solution à examiner. Enregistrez le chromatogramme pendant 35 min environ. S'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu, des pics ayant un temps de rétention inférieur à celui du pic principal, la somme de leur surface n'est pas supérieure à 3,0 pour cent (préparations contenant de la protamine) ou à 2,0 pour cent (préparations ne contenant pas de protamine) de la surface totale des pics. Ne tenez pas compte des pics ayant un temps de rétention supérieur à celui du pic de l'insuline.

Protéines apparentées. Opérez par chromatographie liquide (*2.2.29*) comme décrit sous Dosage, en utilisant le programme d'élution décrit dans le tableau ci-après.

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)	Commentaire
0 - 30	42	58	isocratique
30 - 44	42 → 11	58 → 89	gradient linéaire
44 - 50	11	89	isocratique

Conservez les solutions à 2-10 °C et utilisez-les dans les 24 h. Effectuez un essai de performance du système (résolution, linéarité) comme décrit sous Dosage. Si nécessaire, ajustez la composition de la phase mobile de façon à obtenir l'élution complète de la A21 désamido-insuline porcine avant de commencer le gradient ; il est également possible de modifier le programme d'élution de façon à assurer l'élution totale de toutes les impuretés apparentées à l'insuline.

Injectez 20 μL de solution à examiner et, selon le cas, 20 μL de solution témoin (a) (pour les préparations d'insuline à 100 UI/mL ou 20 μL de solution témoin (b) (pour les préparations d'insuline à 40 UI/mL. Si nécessaire, ajustez le volume d'injection entre 10 μL et 20 μL, en fonction des résultats obtenus lors de l'essai de linéarité décrit sous Dosage. Enregistrez les chromatogrammes pendant 50 min environ. Si nécessaire, procédez à d'autres ajustements de la phase mobile de façon que les conservateurs antimicrobiens présents dans la solution à examiner soient bien séparés de l'insuline et présentent un temps de rétention plus court. Une légère diminution de la concentration d'acétonitrile augmente relativement plus le temps de rétention des pics de l'insuline que celui des pics des conservateurs. Dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) ou la solution témoin (b), selon le cas, la A21 désamido-insuline apparaît comme un petit pic suivant le pic principal dû à l'insuline et a un temps de rétention relatif (par rapport au pic principal) de 1,3 environ. Dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, la surface du pic dû à la A-21 désamido-insuline n'est pas supérieure à 5,0 pour cent de la surface totale des pics et la somme de la surface de tous les pics autres que ceux dus à l'insuline et à la A-21 désamido-insuline n'est pas supérieure à 6,0 pour cent de la surface totale des pics. Ne tenez pas compte des pics dus aux conservateurs ni à la protamine (élués en début de chromatogramme).

Zinc total. Déterminez la teneur en zinc total par spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Sauf indication contraire dans la monographie, opérez comme suit.

Solution à examiner. Agitez avec modération la préparation à examiner et prélevez un volume qui contienne 200 UI d'insuline et complétez à 25,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Diluez si nécessaire jusqu'à une concentration appropriée en zinc (par exemple 0,4 μg à 1,6 μg de zinc par millilitre) avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solutions de référence. Préparez des solutions de référence contenant respectivement 0,40 μg, 0,80 μg, 1,00 μg, 1,20 μg, et 1,60 μg de zinc par millilitre, en diluant de la *solution à 5 mg de zinc (Zn) par millilitre R* avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Utilisez des solutions récemment préparées.

Mesurez l'absorbance à 213,9 nm en utilisant une lampe à cathode creuse au zinc comme source de rayonnement et une flamme air-acétylène de composition appropriée en zinc (par exemple 11 L d'air et 2 L d'acétylène par minute).

La teneur en zinc total n'est pas supérieure à la valeur indiquée dans la monographie spécifique.

Zinc en solution. Dans les cas appropriés, déterminez la teneur en zinc en solution par spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Centrifugez la préparation à examiner, puis prélevez 1 mL du surnageant limpide obtenu et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Diluez si nécessaire jusqu'à une concentration appropriée en zinc (par exemple 0,4 μg à 1,6 μg de zinc par millilitre) avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez des solutions de référence contenant respectivement 0,40 μg, 0,80 μg, 1,00 μg, 1,20 μg, et 1,60 μg de zinc par millilitre, en diluant de la *solution à 5 mg de zinc (Zn) par millilitre R* avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Utilisez des solutions récemment préparées.

Mesurez l'absorbance à 213,9 nm en utilisant une lampe à cathode creuse au zinc comme source de rayonnement et une flamme air-acétylène de composition appropriée (par exemple 11 L d'air et 2 L d'acétylène par minute).

La teneur en zinc en solution n'est pas supérieure à la valeur indiquée dans la monographie spécifique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 80 UI pour 100 UI d'insuline.

DOSAGE

Opérez par chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. A la solution ou suspension à examiner, ajoutez 4 μL d'*acide chlorhydrique 6 M R* par millilitre de préparation pour obtenir une solution limpide. Dans le cas d'une suspension, agitez la préparation avant de prélever l'échantillon afin que celui-ci soit homogène. Si la suspension ne devient pas limpide dans les 5 min qui suivent l'addition d'acide chlorhydrique, rajoutez de l'acide par petites quantités (moins de 4 μL par millilitre) jusqu'à obtention d'une solution. Dans le cas des préparations de concentration supérieure

Monographies I-L

à 100 UI/mL, une dilution supplémentaire avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* est nécessaire pour éviter la surcharge de la colonne.

Solution témoin (a). Dans le cas des préparations contenant une seule espèce d'insuline, dissolvez, selon le cas, le contenu d'une ampoule d'*insuline humaine SCR*, d'*insuline porcine SCR* ou d'*insuline bovine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 4,0 mg/mL. Dans le cas des préparations contenant à la fois de l'insuline bovine et de l'insuline porcine, mélangez 1,0 mL d'une solution contenant 4,0 mg d'*insuline bovine SCR* par millilitre d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et 1,0 mL d'une solution contenant 4,0 mg d'*insuline porcine SCR* par millilitre d'*acide chlorhydrique 0,01 M. La solution témoin (a) est utilisée pour le dosage des préparations d'insuline à 100 UI/mL.*

Solution témoin (b). Prélevez 4,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M. La solution témoin (b) est utilisée pour le dosage des préparations d'insuline à 40 UI/mL.*

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'une ampoule d'*insuline humaine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 4,0 mg/mL.

Solution témoin (d). Dissolvez le contenu d'une ampoule d'*insuline porcine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* de façon à obtenir une concentration de 4,0 mg/mL.

Solution témoin (e). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Solution témoin (f). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Solution pour essai de résolution. Mélangez 1,0 mL de solution témoin (c) et 1,0 mL de solution témoin (d).

Conservez les solutions à 2-10 °C et utilisez-les dans les 48 h. Si un injecteur automatique est utilisé, maintenez-le à une température de 2-10 °C.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

– une colonne d'acier inoxydable d'une longueur de 0,25 m et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– comme phase mobile, à un débit de 1 mL/min, les solutions suivantes, préparées et conservées à température égale ou supérieure à 20 °C :

  Phase mobile A. Dissolvez 28,4 g de *sulfate de sodium anhydre R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant ; ajoutez 2,7 mL d'*acide phosphorique R* et ajustez si nécessaire à pH 2,3 à l'aide d'*éthanolamine R* ; filtrez et dégazez,

  Phase mobile B. Mélangez 550 mL de phase mobile A et 450 mL d'*acétonitrile R* ; chauffez la solution à une température supérieure ou égale à 20 °C afin d'éviter la précipitation (le mélange de la phase mobile A avec l'acétonitrile est endothermique) ; filtrez et dégazez,

– comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 214 nm,

en maintenant la température de la colonne à 40 °C.

Procédez à l'élution avec un mélange de 42 volumes de phase mobile A et de 58 volumes de phase mobile B, en ajustant si nécessaire la composition du mélange.

Injectez 20 µL de solution pour essai de résolution et 20 µL de solution témoin (d). Enregistrez le chromatogramme de la solution pour essai de résolution jusqu'à ce que le pic correspondant au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) soit clairement visible, et identifiez les pics respectivement dus à l'insuline porcine et à l'insuline humaine. Le dosage n'est valable que si la résolution entre ces deux pics n'est pas inférieure à 1,2. Si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile de la phase mobile pour obtenir cette résolution.

Injectez 20 µL de solution à examiner et 20 µL des solutions témoins (a) et (e) (pour les préparations d'insuline à 100 UI/mL ou 20 µL des solutions témoins (b) et (f) (pour les préparations d'insuline à 40 UI/mL. Si nécessaire, procédez à d'autres ajustements de la phase mobile de façon que les conservateurs antimicrobiens présents dans la solution à examiner soient bien séparés de l'insuline et présentent un temps de rétention plus court. Une légère diminution de la teneur en acétonitrile augmente relativement plus le temps de rétention des pics de l'insuline que celui des pics des conservateurs. Si nécessaire, après avoir effectué la chromatographie d'une solution, lavez la colonne avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R* pendant le temps nécessaire pour assurer l'élution de toute substance susceptible d'interférer dans le dosage, avant d'injecter la solution suivante. Le dosage n'est valable que si la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) ou (b) est égale à 10 ± 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) ou (f). Si cette condition n'est pas remplie, ajustez le volume des injections à une valeur comprise entre 10 µL et 20 µL, de façon que les réponses se situent dans le domaine de linéarité du détecteur.

Calculez la teneur en insuline plus A21 désamido-insuline à partir de la surface des pics dus à l'insuline bovine, porcine ou humaine et à la A21 désamido-insuline en utilisant, selon les cas, la teneur déclarée en insuline plus A21 désamido-insuline de l'*insuline bovine SCR*, de l'*insuline porcine SCR* ou de l'*insuline humaine SCR*. Dans le cas des préparations contenant à la fois de l'insuline bovine et porcine, utilisez la somme de la surface des pics dus à l'insuline bovine, à l'insuline porcine et aux A21 désamido-insulines correspondantes [(1)].

CONSERVATION

Sauf indication contraire, en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable, à l'abri de la lumière et à une température de 2 °C à 8 °C. Les préparations d'insuline ne doivent pas être congelées.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– l'activité exprimée en Unités Internationales par millilitre,
– la concentration exprimée en milligrammes d'insuline par millilitre (dans le cas des préparations contenant à la fois de l'insuline bovine et porcine, la concentration est exprimée comme la somme des 2 insulines),
– dans les cas appropriés, que la substance est préparée par modification enzymatique d'insuline porcine,
– dans les cas appropriés, que la substance est préparée par la méthode dite de l'ADN recombinant,
– dans les cas appropriés, l'espèce animale d'origine,
– que la préparation ne doit pas être congelée,
– dans les cas appropriés, que les suspensions doivent être remises en suspension avant usage.

01/2008:0834

INSULINE SOLUBLE (PRÉPARATION INJECTABLE D')

Insulinum solubile iniectabile

La préparation injectable d'insuline soluble satisfait à la monographie Préparations injectables d'insuline (0854) avec les modifications suivantes :

DÉFINITION

La préparation injectable d'insuline soluble est une solution stérile neutre d'insuline (bovine ou porcine) ou d'insuline humaine

(1) 100 UI correspondent à 3,47 mg d'insuline humaine, à 3,45 mg d'insuline porcine et à 3,42 mg d'insuline bovine.

Monographies I-L

CARACTÈRES

Liquide incolore, non opalescent, exempt de substances étrangères ; des traces de sédiment très fin peuvent se déposer durant la conservation.

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans le Dosage. Le pic dû à l'insuline du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin appropriée.

ESSAI

Zinc total. *Utilisez la solution à examiner suivante.*

Solution à examiner. Prélevez un volume de la préparation injectable d'insuline soluble doucement agitée contenant 200 UI et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Diluez si nécessaire jusqu'à une concentration appropriée (par exemple 0,4 µg à 1,6 µg de Zn par millilitre) avec de l'*eau R*.

La préparation injectable d'insuline soluble ne contient pas plus de 40,0 µg de zinc total pour 100 UI d'insuline, déterminé selon le procédé décrit dans la monographie *Préparations injectables d'insuline (0854).*

Monographies I-L

01/2008:0835
corrigé 6.0

INSULINE-ZINC AMORPHE (SUSPENSION INJECTABLE D')

Insulini zinci amorphi suspensio iniectabilis

La suspension injectable d'insuline-zinc amorphe satisfait à la monographie Préparations injectables d'insuline (0854), avec les modifications suivantes.

DÉFINITION

La suspension d'insuline-zinc amorphe est une suspension stérile neutre d'insuline bovine, porcine ou humaine, associée par complexation à un sel de zinc approprié ; l'insuline se présente sous une forme pratiquement insoluble dans l'eau.

CARACTÈRES

Suspension blanche ou sensiblement blanche qui, au repos, présente un sédiment blanc ou sensiblement blanc et un surnageant incolore ou pratiquement incolore ; le sédiment est facilement remis en suspension par agitation modérée. Examinées au microscope, les particules sont de forme irrégulière et de dimension maximale dépassant rarement 2 µm.

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage. Le pic dû à l'insuline dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin appropriée.

ESSAI

Zinc total. Déterminée comme prescrit dans la monographie *Préparations injectables d'insuline (0854)*, la teneur en zinc total est de 0,12 mg à 0,25 mg pour 100 UI d'insuline.

Zinc en solution. Déterminée comme prescrit dans la monographie *Préparations injectables d'insuline (0854)*, la proportion de zinc en solution par rapport au zinc total est de 20 pour cent à 65 pour cent.

01/2008:0836
corrigé 6.0

INSULINE-ZINC CRISTALLINE (SUSPENSION INJECTABLE D')

Insulini zinci cristallini suspensio iniectabilis

La suspension injectable d'insuline-zinc cristalline satisfait à la monographie Préparations injectables d'insuline (0854), avec les modifications suivantes.

DÉFINITION

La suspension injectable d'insuline-zinc cristalline est une suspension stérile neutre d'insuline bovine, porcine ou humaine, associée par complexation à un sel de zinc approprié ; l'insuline se présente sous une forme pratiquement insoluble dans l'eau.

CARACTÈRES

Suspension blanche ou sensiblement blanche qui, au repos, présente un sédiment blanc ou sensiblement blanc et un surnageant incolore ou pratiquement incolore ; le sédiment est facilement remis en suspension par agitation modérée. Examinées au microscope, les particules se présentent sous la forme de cristaux rhomboédriques dont la majorité ont une dimension maximale, mesurée d'un angle à l'autre du cristal, supérieure à 10 µm mais dépassant rarement 40 µm.

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage. Le pic dû à l'insuline dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin appropriée.

ESSAI

Insuline non extractible par une solution acétone tamponnée. Centrifugez un volume de préparation à examiner contenant 200 UI d'insuline et jetez le surnageant. Mettez le résidu en suspension dans 1,65 mL d'*eau R*, ajoutez 3,3 mL de *solution acétone tamponnée R*, mélangez pendant 3 min et centrifugez à nouveau. Jetez le surnageant et répétez sur le résidu l'ensemble des opérations décrites. Dissolvez le résidu par une méthode appropriée, par exemple dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*, pour obtenir un volume final de 2,0 mL. Déterminez, par une méthode appropriée, la teneur en insuline du résidu (*R*) et la teneur totale en insuline (*T*) d'un volume égal de la suspension. Calculez la teneur pour cent en insuline non extractible par une solution acétone tamponnée à l'aide de l'expression :

$$\frac{100R}{T}$$

La teneur en insuline non extractible par une solution acétone tamponnée n'est pas inférieure à 90 pour cent de la teneur totale en insuline.

Zinc total. Déterminée comme prescrit dans la monographie *Préparations injectables d'insuline (0854)*, la teneur en zinc total est de 0,12 mg à 0,25 mg pour 100 UI d'insuline.

Zinc en solution. Déterminée comme prescrit dans la monographie *Préparations injectables d'insuline (0854)*, la proportion de zinc en solution par rapport au zinc total est de 20 pour cent à 65 pour cent.

01/2008:0837
corrigé 6.0

INSULINE-ZINC (SUSPENSION INJECTABLE D')

Insulini zinci suspensio iniectabilis

La suspension injectable d'insuline-zinc satisfait à la monographie Préparations injectables d'insuline (0854), avec les modifications suivantes.

DÉFINITION

La suspension injectable d'insuline-zinc est une suspension stérile neutre d'insuline bovine et/ou porcine ou d'insuline humaine, contenant un sel de zinc approprié ; l'insuline est présente sous une forme pratiquement insoluble dans l'eau.

PRODUCTION

La suspension injectable d'insuline-zinc est préparée comme décrit dans la monographie *Préparations injectables d'insuline (0854)*.

La suspension injectable d'insuline-zinc est produite en mélangeant, dans un rapport de 7 à 3, de la suspension injectable d'insuline-zinc cristalline et de la suspension injectable d'insuline-zinc amorphe.

CARACTÈRES

Suspension blanche ou sensiblement blanche qui, au repos, présente un sédiment blanc ou sensiblement blanc et un surnageant incolore ou pratiquement incolore ; le sédiment est facilement remis en suspension par agitation modérée. Examinées au microscope, les particules se présentent en majorité sous la forme de cristaux rhomboédriques dont la dimension maximale, mesurée d'un angle à l'autre du cristal, est supérieure à 10 µm mais dépasse rarement 40 µm ; il apparaît une proportion importante de particules de forme irrégulière et de dimension maximale dépassant rarement 2 µm.

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Pour les préparations obtenues à partir d'une seule espèce d'insuline (bovine, porcine ou humaine), le pic dû à l'insuline dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin appropriée.

Pour les préparations obtenues à partir d'un mélange d'insuline bovine et porcine, les pics dus aux 2 insulines dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position aux pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin appropriée.

ESSAI

Insuline non extractible par une solution acétone tamponnée. Centrifugez un volume de préparation à examiner contenant 200 UI d'insuline et jetez le surnageant. Mettez le résidu en suspension dans 1,65 mL d'*eau R*, ajoutez 3,3 mL de *solution acétone tamponnée R*, mélangez pendant 3 min et centrifugez à nouveau. Jetez le surnageant et répétez sur le résidu l'ensemble des opérations décrites. Dissolvez le résidu par une méthode appropriée, par exemple dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*, pour obtenir un volume final de 2,0 mL. Déterminez, par une méthode appropriée, la teneur en insuline du résidu (R) et la teneur totale en insuline (T) d'un volume égal de la suspension. Calculez la teneur pour cent en insuline non extractible par une solution acétone tamponnée à l'aide de l'expression :

$$\frac{100R}{T}$$

La teneur en insuline non extractible par une solution acétone tamponnée est de 63 pour cent à 77 pour cent de la teneur totale en insuline.

Zinc total. Déterminée comme prescrit dans la monographie *Préparations injectables d'insuline (0854)*, la teneur en zinc total est de 0,12 mg à 0,25 mg pour 100 UI d'insuline.

Zinc en solution. Déterminée comme prescrit dans la monographie *Préparations injectables d'insuline (0854)*, la proportion de zinc en solution par rapport au zinc total est de 20 pour cent à 65 pour cent.

01/2008:1110

INTERFÉRON ALFA-2 (SOLUTION CONCENTRÉE D')

Interferoni alfa-2 solutio concentrata

```
CDLPQTHSLG  SRRTLMLLAQ  MRX1ISLFSCL  KDRHDFGFPQ
EEFGNQFQKA  ETIPVLHEMI  QQIFNLFSTK   DSSAAWDETL
LDKFYTELYQ  QLNDLEACVI  QGVGVTETPL   MKEDSILAVR
KYFQRITLYL  KEKKYSPCAW  EVVRAEIMRS   FSLSTNLQES
LRSKE
```

DÉFINITION

La solution concentrée d'interféron alfa-2 est une solution d'une protéine produite selon les informations codées par la sous-classe alfa-2 des gènes de l'interféron alfa, et exerçant une activité antivirale non spécifique, au moins sur les cellules homologues, par le biais de processus du métabolisme cellulaire impliquant à la fois la synthèse d'acides ribonucléiques et de protéines. La solution concentrée d'interféron alfa-2 exerce également une activité antiproliférative. Les différents types d'interféron alfa-2, qui se distinguent par la nature de l'acide aminé situé en position 23, sont désignés par une lettre minuscule.

Désignation	Acide aminé - position 23 (X_1)
alfa-2a	Lys
alfa-2b	Arg

Cette monographie s'applique aux solutions concentrées d'interféron alfa-2a et d'interféron alfa-2b.

L'activité de la solution concentrée d'interféron alfa-2 n'est pas inférieure à 1,4 × 10^8 UI par milligramme de protéine. La solution concentrée d'interféron alfa-2 contient au minimum 2 × 10^8 UI d'interféron alfa-2 par millilitre.

PRODUCTION

La solution concentrée d'interféron alfa-2 est produite par la méthode dite de l'ADN recombinant (ADNr) avec des bactéries comme cellules hôtes. Elle est produite dans des conditions permettant de réduire les risques de contamination microbienne.

La solution concentrée d'interféron alfa-2 est en outre conforme aux exigences suivantes.

Protéines issues de la cellule hôte. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

ADN issu de la cellule hôte ou du vecteur. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

CARACTÈRES

Liquide limpide, incolore à légèrement jaunâtre.

IDENTIFICATION

A. La solution concentrée d'interféron alfa-2 présente l'activité biologique attendue (voir Dosage).

B. Examinez par focalisation isoélectrique.

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration en protéine de 1 mg/mL.

Solution témoin. Préparez une solution de l'*interféron alfa-2 SCR* approprié à 1 mg/mL dans l'*eau R*.

Monographies I-L

Solution d'étalonnage du point isoélectrique, intervalle de pI 3,0 à 10,0. Préparez et utilisez la solution suivant les instructions du fabricant.

Utilisez un appareil approprié couplé à un bain-marie thermostaté à recirculation réglé sur 10 °C et des gels pour focalisation isoélectrique couvrant un gradient de pH de 3,5 à 9,5. Utilisez l'appareil selon les instructions du fabricant. Utilisez comme solution anodique de l'*acide phosphorique R* à 98 g/L de H_3PO_4 et comme solution cathodique de l'*hydroxyde de sodium 1 M*. Les prises d'essai sont déposées sur le gel à l'aide de supports de papier filtre, à proximité de la cathode.

Déposez sur le gel 15 μL de solution à examiner et 15 μL de solution témoin. Commencez la focalisation isoélectrique à 1500 V et 50 mA. Au bout de 30 min, mettez hors tension et retirez les supports de papier filtre, puis remettez sous tension pendant 1 h. Maintenez la puissance constante pendant toute la durée de la focalisation. Une fois celle-ci réalisée, plongez le gel dans un volume approprié d'une solution à 115 g/L d'*acide trichloracétique R* et à 34,5 g/L d'*acide sulfosalicylique R* dans l'*eau R* et maintenez sous agitation modérée pendant 60 min. Faites tremper le gel pendant 5 min dans un mélange de 32 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 100 volumes d'*éthanol anhydre R* et de 268 volumes d'*eau R*. Placez ensuite le gel pendant 10 min dans une solution de coloration, préalablement chauffée à 60 °C, préparée en ajoutant 1,2 g/L de *bleu acide 83 R* au mélange d'acide acétique glacial, d'éthanol et d'eau précédemment décrit. Lavez le gel en l'immergeant dans plusieurs récipients contenant le mélange d'acide acétique glacial, d'éthanol et d'eau précédemment décrit, jusqu'à obtention d'un fond clair (12 h à 24 h). Une fois la décoloration réalisée, placez le gel pendant 1 h dans une solution de *glycérol R* à 10 pour cent *V/V* dans le mélange d'acide acétique glacial, d'éthanol et d'eau précédemment décrit.

Les bandes principales de l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position aux bandes principales de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin. Portez sur un graphique les distances de migration des marqueurs isoélectriques en fonction de leur point isoélectrique et déterminez graphiquement les points isoélectriques des principaux composants de la solution à examiner et de la solution témoin. Les valeurs obtenues ne diffèrent pas de plus de 0,2 unité pI. L'essai n'est valable que si les marqueurs isoélectriques sont répartis sur toute la longueur du gel et si le point isoélectrique des bandes principales de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin est compris entre 5,8 et 6,3.

C. Examinez les électrophorégrammes obtenus dans des conditions réductrices dans l'essai des impuretés de masse moléculaire différente de celle de l'interféron alfa-2. La bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (a) correspond quant à sa position à la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Procédez à une cartographie peptidique.

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration en protéine de 1,5 mg/mL. Transvasez 25 μL de cette solution dans un tube de polypropylène ou de verre de 1,5 mL. Ajoutez 1,6 μL de *solution tampon phosphate pH 8,0 (1 M) R*, 2,8 μL d'une solution récemment préparée de *trypsine pour cartographie peptidique R* à 1,0 g/L dans l'*eau R* et 3,6 μL d'*eau R*. Agitez énergiquement, bouchez le tube et placez-le dans un bain-marie à 37 °C pendant 18 h. Ajoutez 100 μL d'une solution de *chlorhydrate de guanidine R* à 573 g/L, mélangez soigneusement, puis ajoutez 7 μL d'une solution de *dithiothréitol R* à 154,2 g/L et mélangez encore soigneusement. Placez le tube bouché dans de l'eau bouillante pendant 1 min. Laissez refroidir à température ambiante.

Solution témoin. Préparez la solution témoin au même moment et de la même manière que la solution à examiner, mais à partir d'une solution de l'*interféron alfa-2 SCR* approprié à 1,5 mg/mL dans l'*eau R*.

Opérez par chromatographie liquide (*2.2.29*).

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

– une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 0,10 m et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm) d'un diamètre de pores de 30 nm,
– comme phase mobile, à un débit de 1,0 mL/min :

Phase mobile A. Prélevez 1 mL d'*acide trifluoracétique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,

Phase mobile B. A 100 mL d'*eau R*, ajoutez 1 mL d'*acide trifluoracétique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*acétonitrile pour chromatographie R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)	Commentaire
0 - 8	100	0	isocratique
8 - 68	100 → 40	0 → 60	gradient linéaire
68 - 72	40	60	isocratique
72 - 75	40 → 100	60 → 0	gradient linéaire
75 - 80	100	0	rééquilibrage

– comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 214 nm,

en maintenant la température de la colonne à 30 °C.

Equilibrez la colonne avec la phase mobile A pendant au moins 15 min.

Injectez 100 μL de solution à examiner et 100 μL de solution témoin. L'identification n'est valable que si les chromatogrammes obtenus avec les 2 solutions sont qualitativement semblables au chromatogramme de l'hydrolysat d'interféron alfa-2 fourni avec l'*interféron alfa-2a SCR* approprié. Le profil du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Impuretés de masse moléculaire différente de celle de l'interféron alfa-2. Opérez par électrophorèse sur gel de polyacrylamide au dodécylsulfate de sodium (*2.2.31*), en opérant dans des conditions réductrices et non réductrices, en utilisant des gels de séparation à 14 pour cent d'acrylamide et, comme méthode de détection, la coloration à l'argent.

Tampon pour échantillons (conditions non réductrices). Préparez un mélange à volumes égaux d'*eau R* et de *tampon concentré pour échantillons SDS-PAGE R*.

Tampon pour échantillons (conditions réductrices). Préparez un mélange à volumes égaux d'*eau R* et de *tampon concentré pour échantillons SDS-PAGE sous conditions réductrices R* contenant, comme agent réducteur, du 2-mercaptoéthanol.

Solution à examiner (a). Diluez la préparation à examiner avec le tampon pour échantillons de façon à obtenir une concentration en protéine de 0,5 mg/mL.

Solution à examiner (b). Prélevez 0,20 mL de solution à examiner (a) et complétez à 1 mL avec le tampon pour échantillons.

Solution témoin (a). Préparez une solution de l'*interféron alfa-2 SCR* approprié à 0,625 mg/mL dans le tampon pour échantillons.

Solution témoin (b). Prélevez 0,20 mL de solution témoin (a) et complétez à 1 mL avec le tampon pour échantillons.

Solution témoin (c). Prélevez 0,20 mL de solution témoin (b) et complétez à 1 mL avec le tampon pour échantillons.

Solution témoin (d). Prélevez 0,20 mL de solution témoin (c) et complétez à 1 mL avec le tampon pour échantillons.

Solution témoin (e). Prélevez 0,20 mL de solution témoin (d) et complétez à 1 mL avec le tampon pour échantillons.

Solution témoin (f). Utilisez une solution d'étalons de masse moléculaire convenant à l'étalonnage des gels SDS-PAGE sur l'intervalle 15-67 kDa.

Placez les solutions à examiner et les solutions témoins, contenues dans des tubes à essai couverts, au bain-marie pendant 2 min.

Déposez 10 µL de solution témoin (f) et 50 µL des autres solutions dans les puits du gel de tassement. Effectuez la séparation électrophorétique dans les conditions recommandées par le fabricant de l'équipement, et procédez à la coloration des protéines par l'argent.

L'essai n'est valable que si :

– les exigences de validation sont satisfaites (*2.2.31*),
– une bande est visible dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (e),
– il existe une gradation de l'intensité de coloration entre les électrophorégrammes respectivement obtenus avec la solution à examiner (a) et la solution à examiner (b), et avec les solutions témoins (a) à (e).

L'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (a) dans des conditions réductrices peut présenter, en plus de la bande principale, des bandes moins intenses correspondant à des masses moléculaires moins élevées. Aucune de ces bandes n'est plus intense que la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (d) (1,0 pour cent) et 3 de ces bandes au maximum peuvent être plus intenses que la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,2 pour cent).

L'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (a) dans des conditions non réductrices peut présenter, en plus de la bande principale, des bandes moins intenses correspondant à des masses moléculaires plus élevées. Aucune de ces bandes n'est plus intense que la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (d) (1,0 pour cent) et 3 de ces bandes au maximum peuvent être plus intenses que la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,2 pour cent).

Protéines apparentées. Opérez par chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration en protéine de 1 mg/mL.

Solution de peroxyde d'hydrogène à 0,25 pour cent m/m. Diluez de la *solution diluée de peroxyde d'hydrogène R* avec de l'*eau R* de façon à obtenir une solution à 0,25 pour cent *m/m*.

Solution témoin. Ajoutez à la solution à examiner un volume approprié de solution de peroxyde d'hydrogène à 0,25 pour cent *m/m* de façon à obtenir une concentration finale en peroxyde d'hydrogène de 0,005 pour cent *m/m*. Laissez reposer à température ambiante pendant 1 h, ou pendant le temps nécessaire pour obtenir 5 pour cent environ d'interféron oxydé. Ajoutez 12,5 mg de *L-méthionine R* par millilitre de solution et laissez reposer à température ambiante pendant 1 h. Conservez les solutions pendant 24 h au maximum, à une température de 2-8 °C.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

– une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 0,25 m et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm), d'un diamètre de pores de 30 nm,
– comme phase mobile, à un débit de 1,0 mL/min :

Phase mobile A. A 700 mL d'*eau R*, ajoutez 2 mL d'*acide trifluoracétique R* et 300 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R*,

Phase mobile B. A 200 mL d'*eau R*, ajoutez 2 mL d'*acide trifluoracétique R* et 800 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)	Commentaire
0 - 1	72	28	isocratique
1 - 5	72 → 67	28 → 33	gradient linéaire
5 - 20	67 → 63	33 → 37	gradient linéaire
20 - 30	63 → 57	37 → 43	gradient linéaire
30 - 40	57 → 40	43 → 60	gradient linéaire
40 - 42	40	60	isocratique
42 - 50	40 → 72	60 → 28	gradient linéaire
50 - 60	72	28	rééquilibrage

– comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 210 nm.

Equilibrez la colonne avec le mélange initial de phases mobiles pendant 15 min au moins. Injectez 50 µL de chaque solution.

Dans les chromatogrammes obtenus, le temps de rétention de l'interféron alfa-2 est de 20 min environ. Le chromatogramme obtenu avec la solution témoin présente un pic correspondant à l'interféron oxydé à un temps de rétention relatif (par rapport au pic principal) de 0,9 environ. L'essai n'est valable que si la résolution entre les pics correspondant respectivement à l'interféron oxydé et à l'interféron n'est pas inférieure à 1,0. Ne considérez que les pics dont le temps de rétention relatif (par rapport au pic principal) est de 0,7 à 1,4. S'il apparaît d'autres pics que le pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, la surface d'aucun d'entre eux n'est supérieure à 3,0 pour cent de la surface totale des pics et la somme de leur surface n'est pas supérieure à 5,0 pour cent de la surface totale des pics.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 100 UI dans le volume qui contient 1,0 mg de protéine.

DOSAGE

Protéines

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration en interféron alfa-2 d'environ 0,5 mg/mL.

Solutions de référence. Préparez une solution mère d'*albumine bovine R* à 0,5 mg/mL. A partir de cette solution mère, préparez 8 dilutions contenant de 3 µg/mL à 30 µg/mL d'*albumine bovine R*.

Préparez des dilutions au 1/30 et au 1/50 de la solution à examiner. Dans des tubes à essai séparés contenant 1,5 mL d'*eau R* (blanc), 1,5 mL d'une des dilutions de la solution à examiner ou 1,5 mL d'une des solutions de référence, ajoutez 1,25 mL d'un mélange, préparé le jour même, de 2,0 mL d'une solution de *sulfate de cuivre R* à 20 g/L dans l'*eau R*, de 2,0 mL d'une solution de *tartrate de sodium R* à 40 g/L dans l'*eau R* et de 96,0 mL d'une solution de *carbonate de sodium R* à 40 g/L dans de l'*hydroxyde de sodium 0,2 M*. Mélangez après chaque addition. Après environ 10 min, ajoutez dans chaque tube 0,25 mL d'un mélange à volumes égaux d'*eau R* et de *réactif phosphomolybdotungstique R*, en mélangeant après chaque addition. Après environ 30 min, mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de chaque solution à 750 nm en utilisant le blanc comme liquide de compensation. Portez sur un graphique l'absorbance des 8 solutions de référence en fonction de la teneur en protéines correspondante, puis lisez sur la courbe d'étalonnage la quantité de protéines contenue dans la solution à examiner.

Activité

L'activité de l'interféron alfa-2 est estimée par comparaison de sa capacité à protéger des cellules de l'action cytopathogène d'un virus avec celle de l'étalon international approprié d'interféron alfa-2 humain recombinant ou d'une préparation de référence étalonnée en Unités Internationales.

L'Unité Internationale est l'activité d'une quantité définie de l'étalon international approprié. La correspondance en Unités Internationales de l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Réalisez le titrage par une méthode appropriée, en respectant les indications suivantes.

Utilisez, dans des conditions de culture standard, une lignée cellulaire établie, sensible à l'action cytopathogène d'un virus approprié (une lignée cellulaire de fibroblastes humains diploïdes, exempte de contamination microbiologique, réagissant à l'interféron et sensible au virus de l'encéphalomyocardite, convient).

Les associations suivantes de cultures cellulaires et de virus se sont avérées appropriées :

– cellules MDBK (ATCC No. CCL22) ou cellules de souris L (NCTC clone 929 ; ATCC No. CCL 1) comme culture cellulaire et virus de la stomatite vésiculaire VSV, souche Indiana (ATCC No. VR-158) comme agent infectieux,
– cellules A-549 (ATCC No. CCL-185) sensibles à l'interféron comme culture cellulaire et virus de l'encéphalomyocardite (ATCC No. VR-129B) comme agent infectieux.

Préparez au moins 3 concentrations de la préparation à examiner et de la préparation de référence. Mettez les cellules à incuber sur des plaques de microtitrage en présence de ces différentes dilutions, en prévoyant au minimum 4 séries expérimentales incluant chacune des témoins appropriés constitués de cellules non traitées. Choisissez les concentrations de façon à obtenir une protection contre l'action cytopathogène du virus avec la concentration la plus faible, sans atteindre la protection maximale avec la concentration la plus forte. Au moment voulu, ajoutez le virus cytopathogène dans chaque cupule, en omettant dans chaque série un certain nombre de cupules qui contiendront des cellules témoins non infectées. Déterminez quantitativement, par une méthode appropriée, l'action cytopathogène du virus. Calculez l'activité de la préparation à examiner par les méthodes statistiques habituelles pour un modèle en lignes parallèles.

L'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 125 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance de l'activité estimée (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 64 pour cent ni supérieures à 156 pour cent de l'activité indiquée.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température égale ou inférieure à – 20 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquetage indique :

– le type d'interféron (alfa-2a ou alfa-2b),
– le mode de production.

01/2009:1639
corrigé 6.5

INTERFÉRON BÊTA-1a (SOLUTION CONCENTRÉE D')

Interferoni beta-1a solutio concentrata

```
MSYNLLGFLQ  RSSNFQCQKL  LWQLNGRLEY  CLKDRMNFDI
PEEIKQLQQF  QKEDAALTIY  EMLQNIFAIF  RQDSSSTGWN*
ETIVENLLAN  VYHQINHLKT  VLEEKLEKED  FTRGKLMSSL
HLKRYYGRIL  HYLKAKEYSH  CAWTIVRVEI  LRNFYFINRL
TGYLRN
```

* site de glycosylation

$C_{908}H_{1406}N_{246}O_{252}S_7$ M_r approx. 22 500

DÉFINITION

Solution d'une protéine glycosylée ayant la même séquence en acides aminés, le même pont disulfure et un profil de glycosylation semblable à ceux de l'interféron bêta produit par les fibroblastes diploïdes humains en réponse à des infections virales et à divers autres facteurs inducteurs. La solution concentrée d'interféron bêta-1a exerce une activité antivirale, antiproliférative et immunomodulatoire.

Teneur : au minimum 0,20 mg de protéine par millilitre.

Activité : au minimum 1,5 × 10^8 UI par milligramme de protéine.

La solution concentrée d'interféron bêta-1a peut contenir des sels tampons.

PRODUCTION

La solution concentrée d'interféron bêta-1a est produite par la méthode dite de l'ADN recombinant (ADNr), en utilisant des cultures de cellules de mammifères.

Les essais suivants sont effectués sur chaque lot du produit final en vrac avant sa libération, sauf dérogation accordée par l'Autorité compétente.

Protéines issues de la cellule hôte. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

ADN issu de la cellule hôte ou du vecteur. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

Formes à séquence *N*-terminale tronquée. Recherchez les formes spécifiques à séquence *N*-terminale tronquée en utilisant une technique appropriée comme la détermination de la séquence *N*-terminale. Les limites sont approuvées par l'Autorité compétente.

Dimère et substances apparentées de masse moléculaire supérieure : au maximum la quantité approuvée par l'Autorité compétente, en utilisant une méthode de chromatographie liquide validée appropriée.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide ou légèrement opalescent, incolore ou faiblement jaunâtre.

IDENTIFICATION

A. La préparation à examiner présente l'activité biologique attendue (voir Dosage).

B. Distribution des isoformes. Spectrométrie de masse (*2.2.43*).

Introduction de l'échantillon : introduction directe de la préparation à examiner dessalée ou couplage chromatographie liquide-spectrométrie de masse.

Mode d'ionisation : electrospray.

Acquisition du signal : mode spectre complet de 1100 à 2400.

Calibrage : utilisez de la myoglobine située dans l'intervalle *m/z* de 600-2400 ; réglez l'appareil en respectant les paramètres instrumentaux validés et analysez l'échantillon ; l'écart de la masse mesurée ne dépasse pas 0,02 pour cent de la masse déclarée.

Interprétation des résultats : un spectre type est constitué de 6 glycoformes principales (A à F), qui diffèrent par leur degré de sialylation et/ou d'antennation comme indiqué dans le tableau 1639.-1.

Monographies I-L

Tableau 1639.-1.

SM pic	**Glycoforme***	**M_r présumée**	**Degré de sialylation**
A	2A2S1F	22 375	Disialylé
B	2A1S1F	22 084	Monosialylé
C	3A2S1F et/ou 2A2S1F + 1 répétition HexNacHex	22 739	Disialylé
D	3A3S1F	23 031	Trisialylé
E	4A3S1F et/ou 3A3S1F + 1 répétition HexNacHex	23 400	Trisialylé
F	2A0S1F	21 793	Nonsialylé

* 2A = oligosaccharide de type complexe biantenné ;
3A = oligosaccharide de type complexe triantenné ;
4A = oligosaccharide de type complexe tétraantenné ;
0S = nonsialylé ; 1S = monosialylé ; 2S = disialylé ; 3S = trisialylé ;
1F = fucosylé.

Résultats : le spectre obtenu avec la préparation à examiner correspond au spectre obtenu avec l'*interféron bêta-1a SCR* en ce qui concerne les 6 pics principaux.

C. Cartographie peptidique (*2.2.55*) et chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Introduisez 5 µL d'une solution de *tris(hydroxyméthyl)aminométhane R* à 242 g/L et un volume de préparation à examiner contenant 20 µg de protéine dans un tube de polypropylène d'une capacité de 0,5 mL. Ajoutez 4 µL d'une solution d'*endoprotéase LysC R* à 1 mg/mL dans de la *solution tampon tris-chlorhydrate pH 9,0 (0,05 M) R*. Mélangez doucement et incubez à 30 °C pendant 2 h. Ajoutez 10 µL d'une solution de *dithiothréitol R* à 15,4 g/L. Diluez cette solution avec le même volume d'une solution de *chlorhydrate de guanidine R* à 573 g/L. Incubez à 4 °C pendant 3-4 h.

Solution témoin. Préparez la solution témoin simultanément et de la même manière que la solution à examiner, mais en utilisant de l'*interféron bêta-1a SCR* au lieu de la préparation à examiner.

Précolonne :

– *dimensions* : *l* = 0,02 m, Ø = 2,1 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant un diamètre de pores de 30 nm.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 2,1 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant un diamètre de pores de 30 nm.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : prélevez 1 mL d'*acide trifluoracétique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : diluez 1 mL d'*acide trifluoracétique R* dans 700 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,

Intervalle (min)	**Phase mobile A (pour cent *V/V*)**	**Phase mobile B (pour cent *V/V*)**
0 - 30	100 → 64	0 → 36
30 - 45	64 → 55	36 → 45
45 - 50	55 → 40	45 → 60
50 - 70	40 → 0	60 → 100
70 - 83	0	100
83 - 85	0 → 100	100 → 0

Débit : 0,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : volume qui contient 20 µg de protéine digérée.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin est qualitativement semblable au chromatogramme de référence de l'hydrolysat d'interféron bêta-1a fourni avec l'*interféron bêta-1a SCR*.

Résultats : le profil du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Impuretés de masse moléculaire différente de celle de l'interféron bêta-1a. Electrophorèse sur gel de polyacrylamide (*2.2.31*) sous conditions réductrices.

Gel de séparation : 12 pour cent d'acrylamide.

Tampon concentré pour échantillons : *tampon concentré pour échantillons SDS-PAGE sous conditions réductrices R* contenant, comme agent réducteur, du 2-mercaptoéthanol.

Tampon pour échantillons : mélange à volumes égaux de *tampon concentré pour échantillons SDS-PAGE sous conditions réductrices R* et d'*eau R*.

Solution à examiner (a). Augmentez la concentration de la préparation à examiner en utilisant une méthode appropriée pour obtenir une concentration en protéine de 1,5 mg/mL.

Solution à examiner (b). Mélangez des volumes égaux de solution à examiner (a) et de tampon concentré pour échantillons.

Solution à examiner (c). Diluez la solution à examiner (a) jusqu'à obtention d'une concentration en protéine de 0,6 mg/mL. Mélangez des volumes égaux de cette solution et de tampon concentré pour échantillons.

Solution à examiner (d). Mélangez 8 µL de solution à examiner (c) et 40 µL de tampon pour échantillons.

Solution à examiner (e). Mélangez 15 µL de solution à examiner (d) et 35 µL de tampon pour échantillons.

Solution à examiner (f). Mélangez 18 µL de solution à examiner (e) et 18 µL de tampon pour échantillons.

Solution à examiner (g). Mélangez 12 µL de solution à examiner (f) et 12 µL de tampon pour échantillons.

Solution témoin (a). Solution de marqueurs de masse moléculaire appropriée à l'étalonnage des gels de polyacrylamide au SDS sur l'intervalle de masse moléculaire 15-67 kDa. Dissolvez dans le tampon pour échantillons.

Solution témoin (b). Préparez une solution d'*interféron bêta-1a SCR* à 0,75 mg/mL dans du tampon pour échantillons.

Traitement des échantillons : faites bouillir pendant 3 min.

Dépôt : 20 µL des solutions à examiner (b) à (g) et des solutions témoins (a) et (b).

Détection : coloration au Coomassie comme décrit ci-après : immergez le gel dans de la *solution de coloration au Coomassie R1* à 33-37 °C pendant 90 min en agitant doucement, puis éliminez la solution de coloration ; décolorez le gel en l'immergeant dans un large excès d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique glacial R*, 1 volume de *2-propanol R* et 8 volumes d'*eau R*.

Masses moléculaires apparentes : interféron bêta-1a = environ 23 000 ; interféron bêta-1a sous-glycosylé = environ 21 000 ; interféron bêta-1a déglycosylé = environ 20 000 ; dimère d'interféron bêta-1a = environ 46 000.

Identification des bandes : utilisez l'électrophorégramme fourni avec l'*interféron bêta-1a SCR*.

Conformité du système :

– les critères de validation sont satisfaits (*2.2.31*),
– une bande est visible dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (g),
– il existe une gradation de l'intensité de coloration entre les électrophorégrammes obtenus avec les solutions à examiner (b) à (g).

Monographies I-L

Limites :

- l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (c) présente une bande, correspondant à l'interféron bêta-1a sous-glycosylé, qui n'est pas plus intense que la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (e) (5 pour cent) ;
- l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (b) présente une bande, correspondant à l'interféron bêta-1a déglycosylé, qui n'est pas plus intense que la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (e) (2 pour cent) ; aucune autre bande correspondant à une impureté de masse moléculaire inférieure à celle de l'interféron bêta-1a, à l'exception de la bande correspondant à l'interféron bêta-1a sous-glycosylé, n'est plus intense que la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (f) (1 pour cent).

Interféron bêta-1a oxydé : au maximum 6 pour cent.

Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner dans l'identification C. Localisez les pics dus au fragment de peptide comprenant les acides aminés 34-45 et sa forme oxydée à l'aide du chromatogramme de l'hydrolysat d'interféron bêta-1a fourni avec *l'interféron bêta-1a SCR*.

Calculez le pourcentage d'oxydation de l'interféron bêta-1a en utilisant l'expression suivante :

$$\frac{A_{34-45ox}}{A_{34-45} + A_{34-45ox}} \times 100$$

$A_{34\text{-}45ox}$ = aire du pic correspondant au fragment de peptide 34-45 oxydé,

$A_{34\text{-}45}$ = aire du pic correspondant au fragment de peptide 34-45.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,7 UI dans le volume qui contient 1×10^6 UI d'interféron bêta-1a, si la solution concentrée d'interféron bêta-1a est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Protéines. Chromatographie liquide (*2.2.29*). Préparez 3 dilutions indépendantes pour chaque solution.

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner de façon à obtenir une concentration de 100 µg/mL.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'un flacon d'*interféron bêta-1a SCR* de façon à obtenir une concentration de 100 µg/mL.

Précolonne :

- *dimensions* : *l* = 0,02 m, Ø = 2,1 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice butylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 30 nm.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 2,1 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice butylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 30 nm.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : solution d'*acide trifluoracétique R* à 0,1 pour cent *V/V*,
- *phase mobile B* : à 300 mL d'*eau R*, ajoutez 1 mL d'*acide trifluoracétique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*acétonitrile pour chromatographie R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	100 → 0	0 → 100
20 - 25	0	100
25 - 26	0 → 100	100 → 0
26 - 40	100	0

Débit : 0,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 50 µL.

Temps de rétention : interféron bêta-1a = environ 20 min.

Conformité du système : solution témoin :

- *facteur de symétrie* : 0,8 à 2,0 pour le pic dû à l'interféron bêta-1a,
- *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 3,0 pour cent entre les surfaces des pics obtenus après injection des 3 dilutions indépendantes.

Calculez la teneur en interféron bêta-1a ($C_{908}H_{1406}N_{246}O_{252}S_7$) à partir de la teneur déclarée en $C_{908}H_{1406}N_{246}O_{252}S_7$ de l'*interféron bêta-1a SCR*.

Activité

L'activité de l'interféron bêta-1a est estimée par comparaison de sa capacité à protéger des cellules de l'action cytopathogène d'un virus avec celle de l'étalon international approprié d'interféron bêta-1a humain recombinant ou d'une préparation de référence étalonnée en Unités Internationales.

L'Unité Internationale est l'activité d'une quantité définie de l'étalon international approprié. La correspondance en Unités Internationales de l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Réalisez le titrage par une méthode appropriée, en respectant les indications suivantes.

Utilisez, dans des conditions de culture standard, une lignée cellulaire établie, sensible à l'action cytopathogène d'un virus approprié et réagissant à l'interféron. Les associations de cultures cellulaires et de virus s'étant avérées appropriées sont notamment :

- cellules WISH (ATCC No. CCL-25) et virus de la stomatite vésiculaire VSV, souche Indiana (ATCC No. VR-158) comme agent infectieux,
- cellules A549 (ATCC No. CCL-185) et virus de l'encéphalomyocardite EMC (ATCC No. VR-129B) comme agent infectieux.

Préparez au moins 3 concentrations de la préparation à examiner et de la préparation de référence. Mettez les cellules à incuber sur des plaques de microtitrage en présence de ces différentes dilutions, en prévoyant au minimum 4 séries expérimentales incluant chacune des témoins appropriés constitués de cellules non traitées. Choisissez les concentrations de façon à obtenir une protection contre l'action cytopathogène du virus avec la concentration la plus faible, sans atteindre la protection maximale avec la concentration la plus forte. Au moment voulu, ajoutez le virus cytopathogène dans chaque cupule, en omettant dans chaque série un certain nombre de cupules qui contiendront des cellules témoins non infectées. Déterminez quantitativement, par une méthode appropriée, l'action cytopathogène du virus. Calculez l'activité de la préparation à examiner par les méthodes statistiques habituelles (par exemple, *5.3*).

L'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent, ni supérieure à 125 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance (*P* = 0,95) ne sont pas inférieures à 64 pour cent ni supérieures à 156 pour cent de l'activité estimée.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température inférieure à − 70 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– la teneur en interféron bêta-1a, en milligrammes par millilitre,
– l'activité antivirale, en Unités Internationales par millilitre,
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

01/2008:1440
corrigé 7.0

INTERFÉRON GAMMA-1b (SOLUTION CONCENTRÉE D')

Interferoni gamma-1b solutio concentrata

$C_{734}H_{1166}N_{204}O_{216}S_5$ M_r 16 465

DÉFINITION

La solution concentrée d'interféron gamma-1b est une solution de la forme méthionylée en position *N*-terminale de l'interféron gamma, une protéine produite et secrétée par les lymphocytes T humains activés par l'antigène, en réponse à des infections virales et à divers autres facteurs inducteurs. Elle possède des propriétés immuno-modulatoires spécifiques, notamment un puissant effet d'activation des phagocytes. La protéine est constituée de dimères non covalents de deux monomères identiques. La formule du monomère est la suivante :

```
                                         M
QDPYVKEAEN  LKKYFNAGHS  DVADNGTLFL  GILKNWKEES
DRKIMQSQIV  SFYFKLFKNF  KDDQSIQKSV  ETIKEDMNVK
FFNSNKKKRD  DFEKLTNYSV  TDLNVQRKAI  HELIQVMAEL
SPAAKTGKRK  RSQMLFRGR
```

L'activité de l'interféron gamma-1b n'est pas inférieure à 20×10^6 UI par milligramme de protéine. La solution concentrée d'interféron gamma-1b contient au minimum 30×10^6 UI d'interféron gamma-1b par millilitre.

PRODUCTION

La solution concentrée d'interféron gamma-1b est produite par la méthode dite de l'ADN recombinant, avec des bactéries comme cellules hôtes. Elle est produite dans des conditions permettant de réduire les risques de contamination microbienne.

La solution concentrée d'interféron gamma-1b satisfait également aux exigences suivantes.

Protéines issues de la cellule hôte. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

ADN issu de la cellule hôte ou du vecteur. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

CARACTÈRES

Liquide limpide, incolore ou légèrement jaunâtre.

IDENTIFICATION

A. Examinée comme décrit dans le dosage, la solution concentrée d'interféron gamma-1b présente l'activité biologique attendue.

B. Examinez les électrophorégrammes obtenus dans l'essai des impuretés de masse moléculaire différente de celle de l'interféron gamma-1b. Les bandes principales de l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position aux bandes principales de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Procédez à une cartographie peptidique.

Solution A. Préparez une solution contenant 1,2 g/L de *tris(hydroxyméthyl)aminométhane R*, 8,2 g/L d'*acétate de sodium anhydre R* et 0,02 g/L de *chlorure de calcium R* puis ajustez à pH 8,3 avec de l'*acide acétique dilué R*. Ajoutez du *polysorbate 20 R* jusqu'à une concentration de 0,1 pour cent *V/V*.

Solution à examiner. Dessalez un volume de préparation à examiner contenant 1 mg de protéine par une méthode appropriée, en procédant par exemple comme suit : filtrez la préparation à travers un tube à microcentrifugation et reconstituez avec 500 µL de solution A. Ajoutez 10 µL d'une solution récemment préparée de *trypsine pour cartographie peptidique R* à 1 mg/mL dans de l'*eau R* et mélangez en retournant doucement le tube. Incubez à 30-37 °C pendant 24 h, puis ajoutez 100 µL d'*acide phosphorique R* par millilitre d'échantillon digéré et mélangez en retournant le tube.

Solution témoin. Diluez de l'*interféron gamma-1b SCR* avec de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 1 mg/mL. Préparez ensuite la solution témoin de la même manière et au même moment que la solution à examiner.

Opérez par chromatographie liquide (*2.2.29*).

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

– une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 0,15 m et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (10 µm),
– comme phase mobile, à un débit de 1,0 mL/min :

Phase mobile A (*solution tampon phosphate 0,05 M, pH 3,3*). Solution I : dissolvez 7,80 g de *phosphate monosodique R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Solution II : prélevez 0,33 mL d'*acide phosphorique R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Mélangez 920 mL de solution I et 80 mL de solution II. Ajustez le pH si nécessaire,

Phase mobile B. Acétonitrile pour chromatographie R,

avec le programme d'élution décrit dans le tableau ci-après (si nécessaire modifié pour améliorer la séparation des produits d'hydrolyse) :

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	100 → 80	0 → 20
30 - 50	80 → 60	20 → 40
50 - 51	60 → 30	40 → 70
51 - 59	30	70

– comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 214 nm,

en maintenant la température de la colonne à 40 °C.

Equilibrez la colonne aux conditions initiales pendant 15 min au moins. Effectuez un passage à blanc selon le gradient d'élution décrit.

Injectez 100 µL de solution à examiner et 100 µL de solution témoin. L'identification n'est valable que si les chromatogrammes obtenus avec les 2 solutions sont qualitativement semblables au chromatogramme de l'hydrolysat d'interféron gamma-1b fourni avec l'*interféron gamma-1b SCR*. Le profil du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Procédez à l'analyse de la séquence *N*-terminale.

Utilisez un séquenceur en phase solide automatique, suivant les instructions du fabricant.

Equilibrez, par une méthode appropriée, l'équivalent de 100 µg d'interféron gamma-1b dans une solution de *bicarbonate d'ammonium R* à 10 g/L, pH 9,0.

Identifiez par chromatographie liquide en phase inversée les complexes acide aminé-phénylthiohydantoïne (PTH) libérés lors de chaque cycle de séquençage. La chromatographie peut être réalisée au moyen de la colonne et des réactifs recommandés par le fabricant du séquenceur pour la séparation des complexes acide aminé-PTH.

Monographies I-L

La méthode de séparation est étalonnée en utilisant :

- le mélange de complexes acide aminé-PTH fourni par le fabricant, avec ajustement des conditions de gradient comme indiqué pour obtenir la séparation optimale de tous les acides aminés,
- un échantillon obtenu, comme indiqué par le fabricant, à partir d'un cycle de séquençage à blanc.

Les 15 premiers acides aminés sont les suivants :

Met-Gln-Asp-Pro-Tyr-Val-Lys-Glu-Ala-Glu-Asn-Leu-Lys-Lys-Tyr.

ESSAI

Aspect de la préparation. La préparation à examiner est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la préparation à examiner est de 4,5 à 5,5.

Dimères covalents et oligomères. Opérez par chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec la phase mobile de façon à obtenir une concentration en protéine de 0,1 mg/mL.

Solution témoin (a). Diluez de l'*interféron gamma-1b SCR* avec la phase mobile de façon à obtenir une concentration en protéine de 0,1 mg/mL.

Solution témoin (b). Préparez un mélange des étalons de masse moléculaire suivants : albumine bovine, ovalbumine, trypsinogène, lysozyme, à une concentration de 0,1-0,2 mg/mL pour chaque étalon.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 0,3 m et d'un diamètre intérieur de 7,8 mm, remplie de *gel de silice hydrophile pour chromatographie R* de qualité appropriée au fractionnement des protéines globulaires de masse moléculaire comprise entre 10 000 et 500 000 (5 μm),
- comme phase mobile, à un débit de 1,0 mL/min, un mélange préparé comme suit (solution tampon phosphate 0,2 M, pH 6,8). Solution I : dissolvez 31,2 g de *phosphate monosodique R* et 1,0 g de *dodécylsulfate de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Solution II : dissolvez 28,4 g de *phosphate disodique anhydre R* et 1,0 g de *dodécylsulfate de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Mélangez 450 mL de solution I et 550 mL de solution II. Ajustez le pH si nécessaire,
- comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 210-214 nm.

Injectez 200 μL de chaque solution. L'essai n'est valable que si :

- les étalons de masse moléculaire de la solution témoin (b) sont bien séparés,
- le temps de rétention du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) est compris entre les temps de rétention des pics correspondant respectivement au trypsinogène et au lysozyme dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Comparez les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et avec la solution témoin (a). Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ne présente pas d'autre épaulement ou pic que le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en dimères covalents et oligomères. Elle n'est pas supérieure à 2 pour cent.

Monomère et agrégats. Opérez par chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution A. Préparez une solution contenant 0,59 g/L d'*acide succinique R* et 40 g/L de *mannitol R* ; ajustez à pH 5,0 avec de la *solution d'hydroxyde de sodium R.*

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec la solution A de façon à obtenir une concentration en protéine de 1 mg/mL.

Solution témoin. Diluez de l'*interféron gamma-1b SCR* avec la solution A de façon à obtenir une concentration en protéine de 1 mg/mL.

Solution pour essai de résolution. Préparez 500 μL d'un mélange contenant 0,04 mg/mL d'*albumine bovine R* et 0,2 mg/mL d'*interféron gamma-1b SCR* dans de la solution A. Utilisez ce mélange dans les 24 h suivant sa préparation.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 0,3 m et d'un diamètre intérieur de 7,8 mm, remplie de *gel de silice hydrophile pour chromatographie R* de qualité appropriée au fractionnement des protéines globulaires de masse moléculaire comprise entre 10 000 et 300 000 (5 μm),
- comme phase mobile, à un débit de 0,8 mL/min, une solution de *chlorure de potassium R* à 89,5 g/L (1,2 M),
- comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 214 nm.

Injectez 20 μL de solution pour essai de résolution. Dans le chromatogramme obtenu, le temps de rétention du pic principal, qui correspond à l'interféron gamma-1b natif (dimère), est de 10 min environ, et le temps de rétention relatif (par rapport au pic principal) de l'albumine bovine est de 0,85 environ. L'essai n'est valable que si la résolution entre les pics respectivement dus à l'albumine bovine et à l'interféron gamma-1b n'est pas inférieure à 1,5.

Injectez 20 μL de solution à examiner et 20 μL de solution témoin. Les temps de rétention des pics principaux des deux chromatogrammes obtenus sont identiques. Calculez la teneur pour cent en monomère et agrégats à partir de la surface du pic du monomère et de celle des pics élués avant le pic de l'interféron gamma-1b natif dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, en utilisant le procédé de normalisation sans tenir compte du pic dû au solvant. La teneur en monomère et agrégats n'est pas supérieure à 2 pour cent.

Formes désamidée et oxydée et hétérodimères. Opérez par chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration en protéine de 1 mg/mL.

Solution témoin. Diluez de l'*interféron gamma-1b SCR* avec de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration en protéine de 1 mg/mL.

Solution pour essai de résolution. Utilisez la *solution de validation interféron gamma-1b SCR.*

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 0,075 m et d'un diamètre intérieur de 7,5 mm, remplie d'un gel de polyméthacrylate hydrophile échangeur de cations forts approprié (10 μm, 100 nm),
- comme phase mobile, à un débit de 1,2 mL/min :

  Phase mobile A (tampon acétate d'ammonium 0,05 M, pH 6,5). Solution d'*acétate d'ammonium R* à 3,86 g/L, ajustée à pH 6,5 avec de l'*acide acétique dilué R,*

  Phase mobile B (tampon acétate d'ammonium 1,2 M, pH 6,5). Solution d'*acétate d'ammonium R* à 92,5 g/L, ajustée à pH 6,5 avec de l'*acide acétique dilué R,*

  avec le programme d'élution décrit dans le tableau ci-après (si nécessaire modifié pour améliorer la séparation) :

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 1	100	0
2 - 30	100 → 0	0 → 100
31 - 35	0	100

- comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 280 nm,

en maintenant la température de la colonne à 35 °C.

Monographies I-L

Injectez 25 µL de solution pour essai de résolution. Dans le chromatogramme obtenu, le temps de rétention du pic principal est de 26 min environ, et les formes désamidée et oxydée sont co-éluées à un temps de rétention relatif (par rapport au pic principal) de 0,95 environ. L'essai n'est valable que si la résolution, définie comme le rapport de la hauteur du pic correspondant aux formes désamidée et oxydée et la hauteur au-dessus de la ligne de base de la vallée séparant ce pic du pic principal, n'est pas inférieure à 1,2.

Injectez 25 µL de solution à examiner et 25 µL de solution témoin. Le temps de rétention du pic principal est identique dans les deux chromatogrammes obtenus. Calculez la teneur totale en interféron gamma-1b désamidé et interféron gamma-1b oxydé en pourcentage de la surface du pic principal. Cette teneur n'est pas supérieure à 10 pour cent. Les hétérodimères ont des temps de rétention relatifs de 0,7 et 0,85 par rapport au pic principal. Calculez la teneur en hétérodimères en pourcentage de la surface totale des pics. Cette teneur n'est pas supérieure à 3 pour cent.

Impuretés de masse moléculaire différente de celle de l'interféron gamma-1b. Examinez par électrophorèse sur gel de polyacrylamide (*2.2.31*), en conditions réductrices et non réductrices, en utilisant des gels de séparation à 15 pour cent d'acrylamide et, comme méthode de détection, la coloration à l'argent.

Tampon pour échantillons (conditions non réductrices). Dissolvez 3,78 g de *tris(hydroxyméthyl)aminométhane R*, 10,0 g de *dodécylsulfate de sodium R* et 0,100 g de *bleu de bromophénol R* dans de l'*eau R*. Ajoutez 50,0 mL de *glycérol R* et complétez à 80 mL avec de l'*eau R*. Ajustez à pH 6,8 avec de l'*acide chlorhydrique R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Tampon pour échantillons (conditions réductrices). Dissolvez 3,78 g de *tris(hydroxyméthyl)aminométhane R*, 10,0 g de *dodécylsulfate de sodium R* et 0,100 g de *bleu de bromophénol R* dans de l'*eau R*. Ajoutez 50,0 mL de *glycérol R* et complétez à 80 mL avec de l'*eau R*. Ajustez à pH 6,8 avec de l'*acide chlorhydrique R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Immédiatement avant emploi, ajoutez du *dithiothréitol R* jusqu'à une concentration finale de 250 mM.

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner dans de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration en protéine de 1 mg/mL. Prélevez 150 µL de cette solution et ajoutez 38 µL de tampon pour échantillons.

Solution témoin (a). Procédez de la même manière que pour la solution à examiner, mais en utilisant de l'*interféron gamma-1b SCR* au lieu de la préparation à examiner.

Solution témoin (b) (témoin à 5 ng). Mélangez 50 µL d'une solution d'*albumine bovine R* à 0,01 mg/mL, 2000 µL d'*eau R* et 450 µL de tampon pour échantillons.

Solution témoin (c) (témoin à 2 ng). Mélangez 20 µL d'une solution d'*albumine bovine R* à 0,01 mg/mL, 2000 µL d'*eau R* et 450 µL de tampon pour échantillons.

Solution témoin (d). Utilisez une solution d'étalons de masse moléculaire convenant à l'étalonnage des gels de polyacrylamide au SDS sur l'intervalle 10-70 kDa.

Placez toutes les solutions, contenues dans des tubes à essai, à température ambiante pendant 15 min. Conservez sur de la glace.

Déposez 25 µL de chaque solution dans les puits du gel de tassement. Effectuez la séparation électrophorétique dans les conditions recommandées par le fabricant de l'équipement, et procédez à la coloration des protéines par l'argent.

L'essai n'est valable que si :

- les exigences de validation sont satisfaites (*2.2.31*),
- une bande est visible dans les électrophorégrammes obtenus avec les solutions témoins (b) et (c).

La bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner est semblable, quant à son intensité, à la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a). L'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner ne présente pas de bandes significatives autres que celles présentes dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,01 pour cent). Est considérée comme significative toute bande d'intensité égale ou supérieure à celle de la bande de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (c).

Norleucine. Opérez par analyse des acides aminés.

Solution à examiner. Introduisez 2,5 mL de la préparation à examiner dans une colonne convenant au dessalage des protéines, préalablement équilibrée avec 25 mL d'une solution d'*acide acétique R* à 10 pour cent *V/V*. Procédez à l'élution avec 2,5 mL de la solution d'*acide acétique R* à 10 pour cent *V/V*. Déterminez la teneur en protéine de l'éluat par mesure de l'absorbance, comme décrit sous Protéine dans le dosage, puis introduisez à la pipette l'équivalent de 100 µg d'interféron gamma-1b dans 3 tubes et évaporez à siccité sous pression réduite.

Procédez à l'hydrolyse des 3 échantillons comme suit. Ajoutez dans chaque tube 200 µL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 50 pour cent *V/V* contenant 1 pour cent *V/V* de *phénol R*. Faites le vide dans le tube, puis introduisez de l'azote et procédez à l'hydrolyse en phase gazeuse, en chauffant les tubes à 110 °C pendant 22 h. Une fois l'hydrolyse terminée, évaporez à siccité sous pression réduite.

Effectuez ensuite une dérivatisation par la méthode suivante. Préparez juste avant emploi un mélange de 2 volumes d'*éthanol R*, de 1 volume d'*eau R* et de 1 volume de *triéthylamine R*. Ajoutez 50 µL de ce mélange dans chacun des tubes et agitez légèrement. Evaporez à siccité sous pression réduite. Ajoutez dans chaque tube 50 µL d'un mélange de 7 volumes d'*éthanol R*, de 1 volume d'*eau R*, de 1 volume de *triéthylamine R* et de 1 volume d'*isothiocyanate de phényle R*. Agitez légèrement et laissez reposer à température ambiante pendant 15 min environ. Evaporez à siccité sous pression réduite. Reconstituez les échantillons avec 250 µL de phase mobile A.

Solution mère de norleucine. Préparez une solution de *DL-norleucine R* à 250 nmol/mL dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M. Cette solution peut être conservée pendant 2 mois à 4 °C.*

Solution mère de leucine. Préparez une solution de *leucine R* à 250 nmol/mL dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M. Cette solution peut être conservée pendant 2 mois à 4 °C.*

Solution témoin. Introduisez dans 3 tubes 10 µL de solution mère de norleucine et 100 µL de solution mère de leucine, et mélangez. Evaporez à siccité sous pression réduite, puis procédez à une dérivatisation comme décrit pour la préparation de la solution à examiner.

Opérez par chromatographie liquide (*2.2.29*).

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 0,15 m et d'un diamètre intérieur de 3,9 mm, remplie de *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (4 µm),
- comme phase mobile, à un débit de 1,0 mL/min :

  Phase mobile A. Préparez un mélange de 70 volumes d'une solution d'*acétate de sodium R* à 19 g/L contenant 0,05 pour cent *V/V* de *triéthylamine R*, ajustée à pH 6,4 avec de l'*acide acétique dilué R* et de 30 volumes de phase mobile B,

  Phase mobile B. Préparez un mélange de 40 volumes d'*eau R* et de 60 volumes d'*acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)	Commentaire
0 - 7	100	0	isocratique
7 - 7,1	100 → 0	0 → 100	gradient linéaire
7,1 - 10	0	100	lavage
10 - 10,1	0 → 100	100 → 0	gradient linéaire
10,1 – 15	100	0	rééquilibrage

– comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 254 nm,

en maintenant la température de la colonne à 43 °C.

Injectez 50 μL de chaque solution.

Identifiez les pics correspondant à la leucine et à la norleucine dans les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner. Le temps de rétention de la norleucine est de 6,2-7 min.

Calculez la teneur en norleucine (en moles de norleucine par mole d'interféron gamma-1b) à partir de la surface des pics dus à la leucine et à la norleucine dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner, en supposant la teneur en leucine égale à 10 mol par mole d'interféron gamma-1b. La teneur en norleucine n'est pas supérieure à 0,2 mol par mole d'interféron gamma-1b.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 5 UI dans le volume qui contient 20×10^6 UI d'interféron gamma-1b.

DOSAGE

Protéine (*2.2.25*). Diluez la préparation à examiner avec de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 1 mg/mL. Examinez la solution de 220 nm à 340 nm. Mesurez la valeur de l'absorbance au maximum à 280 nm, et corrigez si nécessaire le résultat pour tenir compte de la diffusion de la lumière par turbidité, mesurée à 316 nm. Calculez la teneur en interféron gamma-1b en prenant 7,5 comme valeur de l'absorbance spécifique.

Activité. L'activité de l'interféron gamma-1b est estimée par comparaison de l'effet respectivement exercé sur l'expression des antigènes leucocytaires humains-DR (HLA-DR), en cultures cellulaires, par l'interféron gamma-1b contenu dans la solution à examiner et par un étalon international approprié de l'interféron gamma humain recombinant ou une préparation de référence étalonnée en Unités Internationales.

L'Unité Internationale est l'activité d'une quantité définie de l'étalon international approprié. La correspondance en Unités Internationales de l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Réalisez le titrage par une méthode appropriée, en respectant les indications suivantes.

Utilisez des cellules COLO 205, dans les conditions de culture normales. Traitez par la trypsine des cellules âgées de 3 à 5 jours et préparez une suspension cellulaire contenant $1,0 \times 10^6$ cellules par millilitre.

Introduisez 100 μL du milieu de dilution dans les puits d'une plaque de microtitrage à 96 puits. Ajoutez dans les puits qui serviront de blancs 100 μL du même milieu et, dans les autres puits, 100 μL des différentes préparations incluses dans l'essai, puis effectuez les dilutions au 1/2 requises pour établir une courbe d'étalonnage. Ajoutez ensuite, dans chaque puits, 100 μL de la suspension cellulaire et incubez la plaque dans les conditions appropriées à la culture des cellules.

Après incubation des cultures, éliminez le milieu de croissance, lavez et fixez les cellules. Ajoutez un anticorps permettant de détecter les HLA-DR, dont l'expression résulte de la présence de l'interféron gamma-1b, et incubez dans des conditions appropriées. Après lavage de la plaque, incubez avec un anticorps conjugué à une enzyme de marquage permettant la détection de l'anticorps anti-HLA-DR. Après incubation, lavez à nouveau la plaque et ajoutez une solution d'un substrat approprié. Stoppez la réaction, puis mesurez l'absorbance et calculez l'activité de la préparation à examiner par les méthodes statistiques classiques.

L'activité spécifique estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 125 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 40 pour cent ni supérieures à 140 pour cent de l'activité estimée.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température de – 70 °C.

01/2008:0031

IODE

Iodum

I_2 M_r 253,8
[7553-56-2]

DÉFINITION

Teneur : 99,5 pour cent à 100,5 pour cent de I.

CARACTÈRES

Aspect : lamelles friables ou cristaux fins, violet-gris à éclat métallique.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, très soluble dans les solutions concentrées d'iodures, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans le glycérol.

L'iode se volatilise lentement à température ambiante.

IDENTIFICATION

A. Dans un tube à essai, chauffez quelques parcelles d'iode. Il se dégage des vapeurs violettes qui se déposent sur les parois en un précipité cristallin noir-bleu.

B. A une solution saturée d'iode, ajoutez de la *solution d'amidon R*. Il apparaît une coloration bleue. Chauffez jusqu'à décoloration. La solution redevient bleue par refroidissement.

ESSAI

Solution S. Triturez 3,0 g d'iode avec 20 mL d'*eau R*, filtrez, lavez le filtre avec de l'*eau R*, complétez à 30 mL avec le même solvant et ajoutez 1 g de *poudre de zinc R*. Après décoloration de la solution, filtrez, lavez le filtre avec de l'*eau R* et complétez à 40 mL avec le même solvant.

Bromures et chlorures : au maximum 250 ppm.

A 10 mL de solution S, ajoutez 3 mL d'*ammoniaque R* et 6 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. Filtrez, lavez le filtre avec de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. A 10 mL de solution ajoutez 1,5 mL d'*acide nitrique R*. Après 1 min, si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'une solution témoin préparée simultanément avec un mélange de 10,75 mL d'*eau R*, de 0,25 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*, de 0,2 mL d'*acide nitrique dilué R* et de 0,3 mL de *solution de nitrate d'argent R2*.

Résidu non volatil : au maximum 0,1 pour cent.

Dans une capsule de porcelaine, chauffez au bain-marie 1,00 g d'iode jusqu'à volatilisation et desséchez à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 1 mg.

DOSAGE

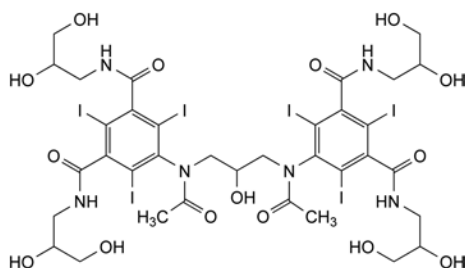
Dans un flacon contenant 1 g d'*iodure de potassium R* et 2 mL d'*eau R*, pesez 0,200 g d'iode et ajoutez 1 mL d'*acide acétique dilué R*. Après dissolution, ajoutez 50 mL d'*eau R*. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de *solution d'amidon R*.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 12,69 mg de I.

07/2010:2215

IODIXANOL

Iodixanolum



$C_{35}H_{44}I_6N_6O_{15}$ M_r 1550
[92339-11-2]

DÉFINITION

Mélange de stéréoisomères du 5,5′-[(2-hydroxypropane-1,3-diyl)bis(acétylimino)]bis[*N*,*N*′-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide].

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *iodixanol SCR*.

B. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.
   Injection : solution à examiner et solution témoin (b).
   Résultats : les 3 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention aux 3 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'iodixanol dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. Chauffez la solution S à environ 98 °C pendant 30 min sans la porter à ébullition et laissez refroidir à température ambiante. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Impuretés E et H. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g d'iodixanol dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté E d'iodixanol SCR* et 5 mg d'*impureté H d'iodixanol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Mélangez 5,0 mL de solution à examiner et 5,0 mL de solution témoin (b), puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice aminopropylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :
– *phase mobile A* : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*),
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	30	70
2 - 27	30 → 68	70 → 32

Débit : 1,7 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés E et H.

Rétention relative par rapport à l'iodixanol (1er pic) (temps de rétention = environ 16 min) : impureté E (1er pic) = environ 0,7 ; impureté E (2nd pic) = environ 0,8 ; impureté H = environ 1,4.

Conformité du système : solution témoin (c) :
– *résolution* : au minimum 5,0 entre le pic 1 de l'impureté E et le pic 1 de l'iodixanol.

Limites :
– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur totale en impureté E, multipliez la surface du 1er pic dû à l'impureté E par 1,7,
– *impureté H* : au maximum 0,6 fois la somme de la surface des 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent),
– *impureté E* : au maximum 0,3 fois la somme de la surface des 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g d'iodixanol dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg d'*iodixanol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg d'*impureté C d'iodixanol SCR* et 5 mg d'*iopentol SCR* dans de l'*eau R*, puis complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (d). Mélangez 5,0 mL de solution à examiner et 5,0 mL de solution témoin (c), puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :
– *phase mobile A* : *eau R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	94	6
2 - 32	94 → 80	6 → 20
32 - 72	80 → 0	20 → 100
72 - 82	0	100

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (c) et (d).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus à l'impureté C et à l'iopentol.

Monographies I-L

Rétention relative par rapport à l'iodixanol (1er pic) (temps de rétention = environ 27 min) : iopentol (1er pic) = environ 0,8 ; iopentol (2nd pic) = environ 0,9 ; impureté C (1er pic) = environ 1,04 ; impuretés suralkylées (groupe de pics) = 1,33-1,70.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : séparation jusqu'à la ligne de base entre les 2 pics dus à l'iopentol.
– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,3, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic 1 de l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au pic 1 de l'iodixanol,

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur totale en impureté C, multipliez la surface du pic 1 de l'impureté C par 1,3,
– *impureté C* : au maximum 0,4 fois la somme de la surface des 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),
– *impuretés suralkylées (comme par exemple l'impureté I)* : au maximum la somme de la surface des 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la somme de la surface des 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la somme de la surface des 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la somme de la surface des 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

Amines aromatiques libres : au maximum 500 ppm.

Solution à examiner. Dans une fiole jaugée de 25 mL, dissolvez 0,200 g d'iodixanol dans 15,0 mL d'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 5,0 mg d'*impureté J d'iohexol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Dans une fiole jaugée de 25 mL, mélangez 10,0 mL de cette solution avec 5,0 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Dans une fiole jaugée de 25 mL, placez 15,0 mL d'*eau R*.

Opérez ensuite en maintenant les fioles dans un bain de glace et autant que possible à l'abri de la lumière, jusqu'à ce que tous les réactifs aient été ajoutés.

Placez les 3 fioles contenant respectivement la solution à examiner, la solution témoin et la solution à blanc dans de l'eau glacée, à l'abri de la lumière, pendant 5 min. Ajoutez 1,5 mL d'*acide chlorhydrique R1* et mélangez. Ajoutez 1,0 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 20 g/L, mélangez et laissez reposer pendant 4 min. Ajoutez 1,0 mL d'une solution d'*acide sulfamique R* à 40 g/L, agitez doucement jusqu'à libération complète des gaz, puis laissez reposer pendant 1 min (*ATTENTION : il se produit une surpression considérable*). Ajoutez 1,0 mL d'une solution récemment préparée de *dichlorhydrate de naphtyléthylènenediamine R* à 3 g/L dans un mélange de 30 volumes d'*eau R*, et de 70 volumes de *propylèneglycol R*, puis mélangez. Sortez les fioles de l'eau glacée, complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*, mélangez, laissez reposer pendant 5 min, puis examinez les solutions. La coloration de la solution obtenue à partir de la solution à examiner est moins colorée que celle de la solution obtenue à partir de la solution témoin. Si la solution obtenue à partir de la solution à examiner présente une coloration équivalente à celle de la solution obtenue à partir de la solution témoin, ou plus foncée, procédez comme suit. Déterminez simultanément l'absorbance (*2.2.25*) à 495 nm des solutions obtenues à partir de la solution à examiner et de la solution témoin, avec des cuves de 5 cm, en utilisant la solution à blanc comme liquide de compensation. L'absorbance de la solution obtenue à partir de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle de la solution obtenue à partir de la solution témoin.

Iode libre. Dans un tube à bouchon de verre, placez 2,0 g d'iodixanol, puis ajoutez 20 mL d'*eau R*, 5 mL de *toluène R* et 5 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Agitez énergiquement et laissez reposer jusqu'à séparation des phases. La phase au toluène ne présente pas de coloration rouge ou rose.

Iodures : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 5,000 g d'iodixanol dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. Titrez par le *nitrate d'argent 0,001 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant une électrode indicatrice d'argent et une électrode de référence appropriée.

1 mL de *nitrate d'argent 0,001 M* correspond à 126,9 µg d'iodures.

Composés ioniques (*2.2.38*) : au maximum 0,02 pour cent *m/m*, calculé en chlorure de sodium.

Avant d'utiliser la verrerie, rincez-la 5 fois à l'eau distillée R.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g d'iodixanol dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 20,0 mg de *chlorure de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

A l'aide d'un conductimètre approprié, mesurez la conductivité spécifique de la solution à examiner et de la solution témoin. La conductivité spécifique de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle de la solution témoin.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g d'iodixanol.

DOSAGE

Dans un ballon à fond rond de 125 mL, dissolvez 0,200 g d'iodixanol dans 25 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 50 g/L. Ajoutez 0,5 g de *poudre de zinc R* et quelques billes de verre. Chauffez à reflux pendant 1 h. Laissez refroidir et rincez le réfrigérant avec 20 mL d'*eau R*, en ajoutant les eaux de rinçage au contenu du ballon. Filtrez sur un filtre de verre fritté (40) (*2.1.2*), puis lavez le filtre à plusieurs reprises avec de l'*eau R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage. Ajoutez 5 mL d'*acide acétique glacial R* et titrez immédiatement par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 25,84 mg de $C_{35}H_{44}I_6N_6O_{15}$.

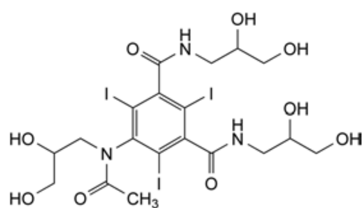
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

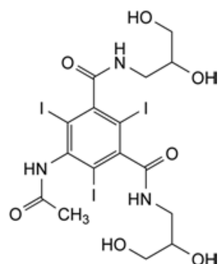
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : C, E, H, impuretés suralkylées.

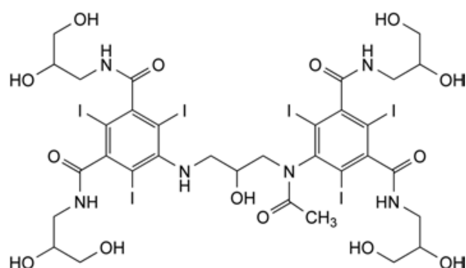
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique) : A, B, F, G.*



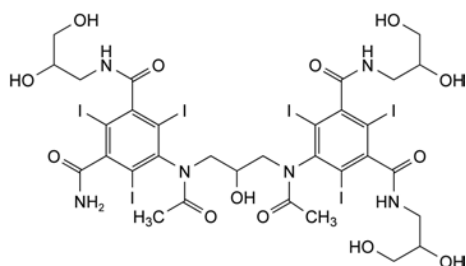
A. 5-[acétyl(2,3-dihydroxypropyl)amino]-*N*,*N*′-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide (iohexol),



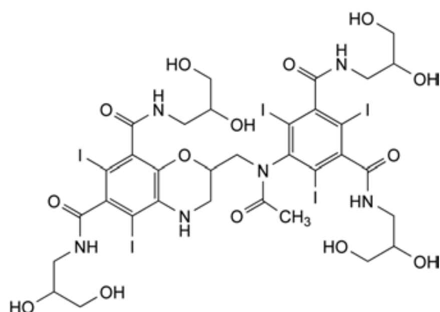
B. 5-acétamido-*N*,*N*′-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,



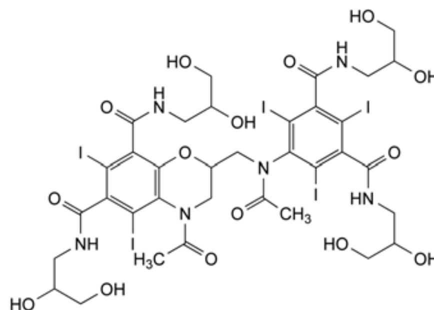
C. 5-[acétyl[3-[[3,5-bis[(2,3-dihydroxypropyl)carbamoyl]-2,4,6-triiodophényl]amino]-2-hydroxypropyl]amino]-*N*,*N*′-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,



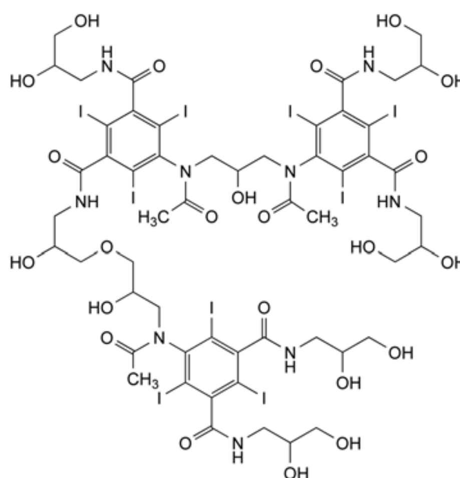
E. 5-[acétyl[3-[acétyl[3-carbamoyl-5-[(2,3-dihydroxypropyl)carbamoyl]-2,4,6-triiodophényl]amino]-2-hydroxypropyl]amino]-*N*,*N*′-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,



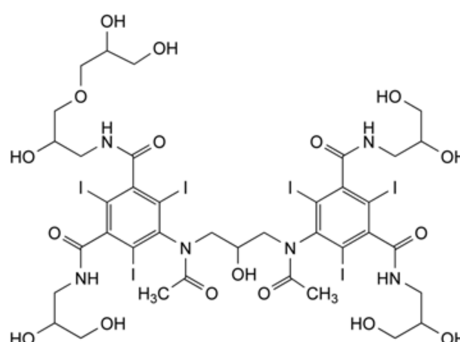
F. 2-[[acétyl[3,5-bis[(2,3-dihydroxypropyl)carbamoyl]-2,4,6-triiodophényl]amino]méthyl]-*N*,*N*′-bis(2,3-dihydroxypropyl)-5,7-diiodo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine-6,8-dicarboxamide,



G. 4-acétyl-2-[[acétyl[3,5-bis[(2,3-dihydroxypropyl)carbamoyl]-2,4,6-triiodophényl]amino]méthyl]-*N*,*N*′-bis(2,3-dihydroxypropyl)-5,7-diiodo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine-6,8-dicarboxamide,



H. 5-[acétyl[3-[acétyl[3-[[3-[3-[acétyl[3,5-bis[(2,3-dihydroxypropyl)carbamoyl]-2,4,6-triiodophényl]amino]-2-hydroxypropoxy]-2-hydroxypropyl]carbamoyl]-5-[(2,3-dihydroxypropyl)carbamoyl]-2,4,6-triiodophényl]amino]-2-hydroxypropyl]amino]-*N*,*N*′-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide.

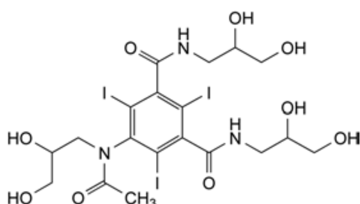


I. impuretés suralkylées, par exemple : 5-[acétyl[3-[acetyl[3,5-bis[(2,3-dihydroxypropyl)carbamoyl]-2,4,6-triiodophényl]amino]-2-hydroxypropyl]amino]-*N*-[3-(2,3-dihydroxypropoxy)-2-hydroxypropyl]-*N*′-(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide.

01/2008:1114

IOHEXOL

Iohexolum



$C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$ M_r 821
[66108-95-0]

DÉFINITION

5-[Acétyl(2,3-dihydroxypropyl)amino]-*N*,*N'*-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide.

L'iohexol est un mélange de diastéréoisomères et d'atropisomères.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche à blanc-gris, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *iohexol SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai A des substances apparentées (voir Essai).
   Résultats : les pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) sont semblables quant à leur temps de rétention et leurs dimensions aux pics dus à l'iohexol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'iohexol dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées

A. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

NOTE : l'iohexol donne 2 pics non résolus correspondant aux isomères endo et exo. De plus, un petit pic (dû lui aussi à l'iohexol) apparaît généralement sur la partie ascendante du premier pic principal. Ce petit pic présente un temps de rétention inférieur d'environ 1,2 min à celui du 1er pic principal.

Solution à examiner. Dissolvez 0,150 g d'iohexol dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 15,0 mg d'*iohexol SCR* et 15,0 mg d'*impureté A d'iohexol SCR* dans un mélange de 1 à 2 gouttes de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 10 mL d'*eau R*, puis complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*iohexol pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés B, C, D et E) dans de l'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution à blanc : *eau R*.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :
- *phase mobile A* : *eau R* ;
- *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 60	99 → 87	1 → 13
60 - 65	87 → 99	13 → 1

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la composition initiale de la phase mobile pendant au moins 10 min.

Injection : 10 µL.

Temps de rétention : impureté A et impureté H = environ 17 min ; iohexol (pics correspondant aux isomères *endo* et *exo*) = environ 20 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :
- *résolution* : au minimum 5,0 entre le pic dû à l'impureté A et le 2e pic (le plus grand) dû à l'iohexol.

Limites :
- *somme des impuretés B, C, D et E* (rétention relative de 1,1 à 1,4 par rapport au 2e pic (le plus grand) dû à l'iohexol) : au maximum 0,6 fois la surface totale des pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,6 pour cent) ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics correspondants ;
- *somme des impuretés A et H* : au maximum 0,5 fois la surface totale des pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
- *impuretés M, N, O, P, Q* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface totale des pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface totale des pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
- *total* : au maximum 1,5 fois la surface totale des pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,03 fois la surface totale des pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,03 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics obtenus avec le blanc.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g d'iohexol dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg d'*impureté J d'iohexol SCR* et 50 mg d'*iohexol SCR* dans de l'*eau R* puis complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Préconditionnement : lavez la plaque avec la phase mobile et séchez-la à température ambiante pendant 30 min, puis à 90 °C pendant 1 h.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, 2-propanol R, acétone R* (16:16:28:40 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Monographies I-L

Développement : sur la moitié de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Limites :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

3-Chloropropane-1,2-diol. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g d'iohexol dans 1,0 mL d'*eau R*. Agitez avec 4 fois 2 mL d'*acétate de méthyle R*. Réunissez les couches supérieures et séchez-les sur du *sulfate de sodium anhydre R*. Filtrez et concentrez à environ 0,7 mL en utilisant un bain d'eau tiède à 60 °C et un courant d'azote puis complétez à 1,0 mL avec de l'*acétate de méthyle R*.

Solution témoin. Dissolvez 0,25 g de *3-chloropropane-1,2-diol R* dans 100,0 mL d'*acétate de méthyle R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétate de méthyle R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,33 mm,
– *phase stationnaire* : *polyméthylphénylsiloxane R* (épaisseur du film 1 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 2	80
	2 - 8	80 → 170
	8 - 10	170
Chambre à injection		230
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 µL (sans division pendant 30 s).

Conformité du système : solution témoin :

– *temps de rétention* : 3-chloropropane-1,2-diol = environ 8 min.

Limite :

– *3-chloropropane-1,2-diol* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (25 ppm).

Amines aromatiques libres : au maximum 500 ppm.

Solution à examiner. Dans une fiole jaugée de 25 mL, dissolvez 0,200 g d'iohexol dans 15,0 mL d'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 5,0 mg d'*impureté J d'iohexol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Mélangez 10,0 mL de cette solution avec 5,0 mL d'*eau R* dans une fiole jaugée de 25 mL.

Solution à blanc. Dans une fiole jaugée de 25 mL, placez 15,0 mL d'*eau R*.

Opérez ensuite en maintenant les fioles dans un bain de glace et autant que possible à l'abri de la lumière, jusqu'à ce que tous les réactifs aient été ajoutés.

Placez les 3 fioles contenant respectivement la solution à examiner, la solution témoin et la solution à blanc dans de l'eau glacée, à l'abri de la lumière, pendant 5 min. Ajoutez 1,5 mL d'*acide chlorhydrique R1* et mélangez. Ajoutez 1,0 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 20 g/L, mélangez et laissez reposer pendant 4 min. Ajoutez 1,0 mL d'une solution d'*acide sulfamique R* à 40 g/L, agitez doucement jusqu'à libération complète des gaz, puis laissez reposer pendant 1 min (*ATTENTION : il se produit une surpression considérable*). Ajoutez 1,0 mL d'une solution récemment préparée de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 3 g/L dans un mélange de 30 volumes d'*eau R* et de 70 volumes de *propylèneglycol R*, puis mélangez. Sortez les fioles de l'eau glacée, complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*, mélangez et laissez reposer pendant 5 min. Déterminez simultanément l'absorbance (*2.2.25*) à 495 nm des solutions obtenues à partir de la solution à examiner et de la solution témoin, avec des cuves de 5 cm, en utilisant la solution à blanc comme liquide de compensation. L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle de la solution témoin.

Iodures : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 6,000 g d'iohexol dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Ajoutez 2,0 mL d'*iodure de potassium 0,001 M*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,001 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*), en utilisant une électrode indicatrice d'argent et une électrode de référence appropriée. Soustrayez le volume de titrant correspondant aux 2,0 mL d'*iodure de potassium 0,001 M*, déterminé en titrant un blanc auquel ont été ajoutés 2,0 mL d'*iodure de potassium 0,001 M*, et utilisez la valeur résiduelle pour calculer la teneur en iodures.

1 mL de *nitrate d'argent 0,001 M* correspond à 126,9 µg de I^-.

Composés ioniques (*2.2.38*) : au maximum 0,01 pour cent *m/m*, calculé en chlorure de sodium.

Avant d'utiliser la verrerie, rincez-la 5 fois à l'eau distillée R.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g d'iohexol dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 20,0 mg de *chlorure de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

A l'aide d'un conductimètre approprié, mesurez la conductivité de la solution à examiner et de la solution témoin. La conductivité de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle de la solution témoin.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'iohexol.

DOSAGE

Dans un ballon à fond rond de 125 mL, placez 0,500 g d'iohexol, puis ajoutez 25 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 50 g/L, 0,5 g de *poudre de zinc R* et quelques billes de verre. Chauffez à reflux pendant 30 min. Laissez refroidir et rincez le réfrigérant avec 20 mL d'*eau R*, en ajoutant les produits de rinçage au contenu du ballon. Filtrez sur un filtre de verre fritté (*2.1.2*) puis lavez le filtre à plusieurs reprises avec de l'*eau R*. Réunissez le filtrat et les produits de lavage. Ajoutez 5 mL d'*acide acétique glacial R* et titrez immédiatement par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

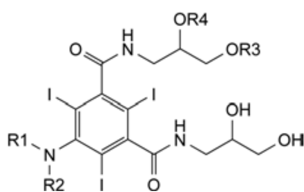
1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 27,37 mg de $C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q.

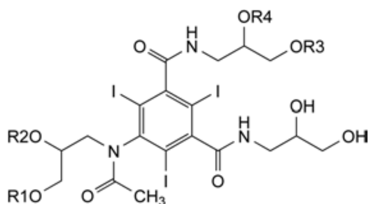


A. R1 = CO-CH_3, R2 = R3 = R4 = H : 5-(acétylamino)-*N,N′*-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

J. R1 = R2 = R3 = R4 = H : 5-amino-*N,N′*-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

P. R1 = R2 = CO-CH_3, R3 = CH_2-CHOH-CH_2OH, R4 = H : 5-(diacétylamino)-*N*-[3-(2,3-dihydroxypropoxy)-2-hydroxypropyl]-*N′*-(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

Q. R1 = R2 = CO-CH_3, R3 = H, R4 = CH_2-CHOH-CH_2OH : 5-(diacétylamino)-*N*-[2-(2,3-dihydroxypropoxy)-3-hydroxypropyl]-*N′*-(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,



B. R1 = CH_2-CHOH-CH_2OH, R2 = R3 = R4 = H : 5-[acétyl[3-(2,3-dihydroxypropoxy)-2-hydroxypropyl]amino]-*N,N′*-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

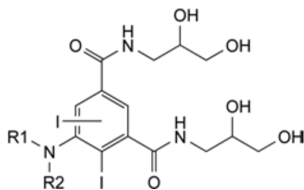
C. R2 = CH_2-CHOH-CH_2OH, R1 = R3 = R4 = H : 5-[acétyl[2-(2,3-dihydroxypropoxy)-3-hydroxypropyl]amino]-*N,N′*-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

D. R3 = CH_2-CHOH-CH_2OH, R1 = R2 = R4 = H : 5-[acétyl(2,3-dihydroxypropyl)amino]-*N*-[3-(2,3-dihydroxypropoxy)-2-hydroxypropyl]-*N′*-(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

E. R4 = CH_2-CHOH-CH_2OH, R1 = R2 = R3 = H : 5-[acétyl(2,3-dihydroxypropyl)amino]-*N*-[2-(2,3-dihydroxypropoxy)-3-hydroxypropyl]-*N′*-(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

N. R4 = CO-CH_3, R1 = R2 = R3 = H : 5-[acétyl(2,3-dihydroxypropyl)amino]-*N*-[2-(acétyloxy)-3-hydroxypropyl]-*N′*-(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

O. R3 = CO-CH_3, R1 = R2 = R4 = H : 5-[acétyl(2,3-dihydroxypropyl)amino]-*N*-[3-(acétyloxy)-2-hydroxypropyl]-*N′*-(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

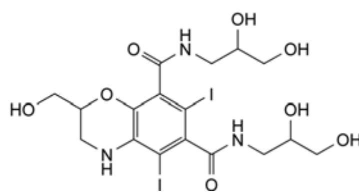


F. R1 = R2 = H : 5-amino-*N,N′*-bis(2,3-dihydroxypropyl)-diiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

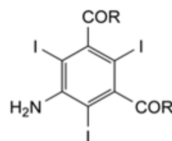
G. R1 = H, R2 = CO-CH_3 : 5-(acétylamino)-*N,N′*-bis(2,3-dihydroxypropyl)diiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

H. R1 = CH_2-CHOH-CH_2OH, R2 = CO-CH_3 : 5-[acétyl(2,3-dihydroxypropyl)amino]-*N,N′*-bis(2,3-dihydroxypropyl)diiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

M. R1 = CH_2-CHOH-CH_2OH, R_2 = H : *N,N′*-bis(2,3-dihydroxypropyl)-5-[(2,3dihydroxypropyl)amino]diiodobenzène-1,3-dicarboxamide,



I. *N,N′*-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2-(hydroxyméthyl)-5,7-diiodo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine-6,8-dicarboxamide,



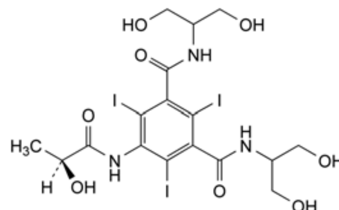
K. R = OH : acide 5-amino-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxylique,

L. R = Cl : dichlorure de 5-amino-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarbonyle.

01/2008:1115
corrigé 6.0

IOPAMIDOL

Iopamidolum



$C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$ M_r 777
[60166-93-0]

DÉFINITION

N,N′-Bis[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]-5-[[(2*S*)-2-hydroxypropanoyl]amino]-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche à sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *iopamidol SCR*.

B. Perte à la dessiccation (voir Essai).

C. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1 g d'iopamidol dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 10,0 g d'iopamidol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. L'ajustement à pH 7,0 (*2.2.3*) ne nécessite pas plus de 0,75 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou de 1,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Monographies I-L

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 4,6 à – 5,2 (substance desséchée), déterminé à 436 nm.

Dissolvez, en chauffant si nécessaire, 10,0 g d'iopamidol dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g d'iopamidol dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté H d'iopamidol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Ajoutez 0,1 mL de solution à examiner à 20 mL de solution témoin (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Colonne : 2 colonnes couplées en série,
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice phénylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 60 °C.

Phase mobile :
- *phase mobile A* : *eau R,*
- *phase mobile B* : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 18	100	0
18 - 40	100 - 62	0 - 38
40 - 45	62 - 50	38 - 50
45 - 50	50 - 100	50 - 0
50 - 60	100	0

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport à l'iopamidol (temps de rétention = environ 14,6 min) : impureté D = environ 0,1 ; impureté B = environ 0,6 ; impuretés I et H : environ 0,9 ; impureté G = environ 1,1 ; impureté K = environ 1,2 ; impureté C = environ 1,3 ; impureté J = environ 1,5 ; impureté A = environ 1,8 ; impureté E = environ 2,2 ; impureté F = environ 2,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

Résolution : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté H et à l'iopamidol.

Limites :
- *somme des impuretés H et I* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
- *impuretés A, B, C, D, E, F, G, J, K* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
- *somme des impuretés autres que H et I* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,01 pour cent).

Amines aromatiques libres : au maximum 200 ppm.

Maintenez les réactifs et les solutions préparées dans de l'eau glacée, à l'abri de la lumière vive.

Solution à examiner. Dans une fiole jaugée de 25 mL, dissolvez 0,500 g d'iopamidol dans 20,0 mL d'*eau R*.

Solution témoin. Dans une fiole jaugée de 25 mL, mélangez 4,0 mL d'une solution d'*impureté A d'iopamidol SCR* à 25,0 mg/L avec 16,0 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Dans une fiole jaugée de 25 mL, introduisez 20,0 mL d'*eau R*.

Placez les fioles dans de l'eau glacée, à l'abri de la lumière, pendant 5 min. A chaque fiole, ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique R*, mélangez et laissez reposer pendant 5 min. Ajoutez 1,0 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 20 g/L préparée extemporanément, mélangez et laissez reposer pendant 5 min. Ajoutez 1,0 mL d'une solution de *sulfamate d'ammonium R* à 120 g/L, mélangez avec précaution jusqu'à libération complète des gaz, puis laissez reposer pendant 5 min (*ATTENTION : il se produit une surpression considérable*). Ajoutez 1,0 mL d'une solution récemment préparée de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 1 g/L et mélangez. Sortez les fioles de l'eau glacée et laissez reposer pendant 10 min. Complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R* et mélangez. Mesurez immédiatement l'absorbance (*2.2.25*) des solutions obtenues à partir de la solution à examiner et de la solution témoin à 500 nm, en utilisant comme liquide de compensation la solution obtenue à partir de la solution à blanc.

L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle de la solution témoin.

Iode libre : au maximum 10 ppm.

Dans un tube à centrifugation à bouchon rodé, dissolvez 2,0 g d'iopamidol dans 25 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL de *toluène R* et 5 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Agitez et centrifugez. Si la couche surnageante se colore en rouge, cette coloration n'est pas plus intense que celle de la phase supérieure obtenue de la même manière à partir d'un mélange composé de 22 mL d'*eau R*, de 2 mL de *solution à 10 ppm d'iodure (I) R*, de 5 mL d'*acide sulfurique dilué R*, de 1 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et de 5 mL de *toluène R*.

Iodures : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 6,000 g d'iopamidol dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Ajoutez 2,0 mL d'*iodure de potassium 0,001 M*. Opérez par titrage potentiométrique (*2.2.20*). Titrez par le *nitrate d'argent 0,001 M* en utilisant une électrode indicatrice d'argent et une électrode de référence appropriée. Soustrayez le volume de titrant correspondant aux 2,0 mL d'*iodure de potassium 0,001 M*, déterminé en titrant un blanc auquel ont été ajoutés 2,0 mL d'*iodure de potassium 0,001 M* et utilisez la valeur résiduelle pour calculer la teneur en iodures.

1 mL de *nitrate d'argent 0,001 M* correspond à 126,9 µg d'iodures.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'iopamidol satisfont à l'essai limite C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'iopamidol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'iopamidol.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 1,4 UI/g, si l'iopamidol est destiné à la fabrication de préparations parentérales, sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Dans un ballon à fond rond de 250 mL, introduisez 0,300 g d'iopamidol, puis ajoutez 5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*, 20 mL d'*eau R*, 1 g de *poudre de zinc R* et quelques billes de verre. Chauffez à reflux pendant 30 min. Laissez refroidir et rincez le réfrigérant avec 20 mL d'*eau R*, en ajoutant les eaux de rinçage au contenu du ballon. Filtrez sur un filtre en verre fritté (*2.1.2*), puis lavez le filtre à

Monographies I-L

plusieurs reprises avec quelques millilitres d'*eau R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage. Ajoutez 5 mL d'*acide acétique glacial R* et titrez immédiatement par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*), en utilisant un système d'électrodes approprié tel que le système argent-chlorure d'argent.

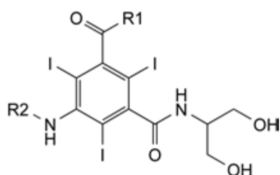
1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 25,90 mg de $C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K.



A. R1 = NH-CH($CH_2OH)_2$, R2 = H : 5-amino-*N,N'*-bis[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

B. R1 = NH-CH($CH_2OH)_2$, R2 = CO-CH_2OH : 5-[(hydroxyacétyl)amino]-*N,N'*-bis[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

C. R1 = NH-CH($CH_2OH)_2$, R2 = CO-CH_3 : 5-(acétylamino)-*N,N'*-bis[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

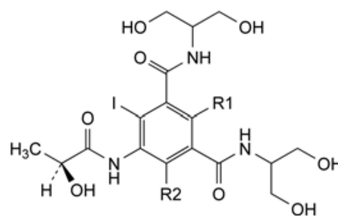
D. R1 = OH, R2 = CO-CHOH-CH_3 : acide 3-[[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]carbamoyl]-5-[[(2*S*)-2-hydroxypropanoyl]amino]-2,4,6-triiodobenzoïque,

E. R1 = NH-CH($CH_2OH)_2$, R2 = CO-CH(CH_3)-O-CO-CH_3 : acétate de (1*S*)-2-[[3,5-bis[[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]carbamoyl]-2,4,6-triiodophényl]amino]-1-méthyl-2-oxoéthyle,

F. R1 = N($CH_3)_2$, R2 = CO-CHOH-CH_3 : *N'*-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]-5-[[(2*S*)-2-hydroxypropanoyl]amino]-2,4,6-triiodo-*N,N*-diméthylbenzène-1,3-dicarboxamide,

G. R1 = NH-CH_2-CHOH-CH_2OH, R2 = CO-CHOH-CH_3 : *N*-(2,3-dihydroxypropyl)-*N'*-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]-5-[[(2*S*)-2-hydroxypropanoyl]amino]-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

J. R1 = NH-CH_2-CH_2OH, R2 = CO-CHOH-CH_3 : *N*-(2-hydroxyéthyl)-*N'*-[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]-5-[[(2*S*)-2-hydroxypropanoyl]amino]-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,



H. R1 = I, R2 = Cl : 4-chloro-*N,N'*-bis[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]-5-[[(2*S*)-2-hydroxypropanoyl]amino]-2,6-diiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

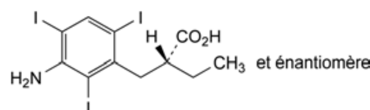
I. R1 = Cl, R2 = I : 2-chloro-*N,N'*-bis[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]-5-[[(2*S*)-2-hydroxypropanoyl]amino]-4,6-diiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

K. R1 = I, R2 = H : *N,N'*-bis[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]-5-[[(2*S*)-2-hydroxypropanoyl]amino]-2,4-diiodobenzène-1,3-dicarboxamide.

01/2008:0700
corrigé 6.0

IOPANOÏQUE (ACIDE)

Acidum iopanoicum



$C_{11}H_{12}I_3NO_2$ M_r 571
[96-83-3]

DÉFINITION

L'acide iopanoïque contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide (*RS*)-2-(3-amino-2,4,6-triiodobenzyl)butanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre blanche ou blanc-jaune, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol et dans le méthanol. L'acide iopanoïque se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Le point de fusion de l'acide iopanoïque (*2.2.14*) est de 155 °C environ (avec décomposition).

B. Examinez l'acide iopanoïque par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*acide iopanoïque SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. Pulvérisez la plaque avec une solution de *4-diméthylaminocinnamaldéhyde R* à 1 g/L dans un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique R* et de 99 volumes d'*alcool R*. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dans une petite capsule de porcelaine, introduisez 50 mg d'acide iopanoïque et chauffez doucement au-dessus d'une flamme. Il se dégage des vapeurs violettes.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g d'acide iopanoïque dans de l'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 20 mL avec la même solution alcaline. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_3 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,0 g d'acide iopanoïque dans un mélange de 3 volumes d'*ammoniaque R* et de 97 volumes de *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec un mélange de 3 volumes d'*ammoniaque R* et de 97 volumes de *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg d'*acide iopanoïque SCR* dans un mélange de 3 volumes d'*ammoniaque R* et de 97 volumes de *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 50 mL avec un mélange de 3 volumes d'*ammoniaque R* et de 97 volumes de *méthanol R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 10 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, de 20 volumes de *méthanol R*, de 20 volumes de *toluène R* et de 50 volumes de *dioxane R*. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Halogénures. A 0,46 g d'acide iopanoïque, ajoutez 10 mL d'*acide nitrique R* et 15 mL d'*eau R*. Agitez pendant 5 min et filtrez. 15 mL du filtrat satisfont à l'essai limite des chlorures (*2.4.4*) (180 ppm exprimés en chlorures).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée par chauffage à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acide iopanoïque pendant 1 h, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'acide iopanoïque, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dans un ballon à fond rond de 250 mL, introduisez 0,150 g d'acide iopanoïque ; ajoutez 5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*, 20 mL d'*eau R*, 1 g de *poudre de zinc R* et quelques billes de verre. Placez sur le ballon un réfrigérant à reflux et portez à ébullition pendant 60 min. Laissez refroidir, rincez le réfrigérant avec 20 mL d'*eau R* qui sont ajoutés au contenu du ballon. Filtrez sur un filtre en verre fritté (*2.1.2*), lavez le filtre à plusieurs reprises avec de l'*eau R*. Recueillez le filtrat et les eaux de lavage et ajoutez 40 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Titrez immédiatement par le *nitrate d'argent 0,1 M* et déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant un système d'électrodes approprié tel que le système argent/sulfate mercureux.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 19,03 mg de $C_{11}H_{12}I_3NO_2$.

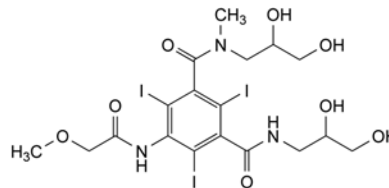
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

07/2009:1753

IOPROMIDE

Iopromidum



$C_{18}H_{24}I_3N_3O_8$ M_r 791
[73334-07-3]

DÉFINITION

N,N'-Bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-5-[(méthoxyacétyl)amino]-*N*-méthylbenzène-1,3-dicarboxamide.

Mélange de diastéréoisomères et d'atropisomères.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou faiblement jaunâtre.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le diméthylsulfoxyde, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans l'acétone.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *iopromide SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que les solutions témoins JB_6, B_6 et J_6 (*2.2.2, Procédé I*).

Dissolvez 16,5 g d'iopromide dans 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* en chauffant au bain-marie à une température ne dépassant pas 70 °C. Laissez refroidir à température ambiante.

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 50 µS·cm^{-1}.

Dissolvez 1,000 g d'iopromide dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Impureté A et amines aromatiques primaires apparentées : au maximum 0,01 pour cent.

Protégez les solutions de la lumière pendant l'essai. Toutes les durées fournies sont essentielles pour les résultats de l'essai. La solution à examiner, la solution témoin et la solution à blanc doivent être traitées en parallèle.

Solution à examiner. Dans une fiole jaugée de 25 mL, dissolvez 0,500 g d'iopromide dans 20,0 mL d'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté A d'iopromide SCR* dans 5,0 mL d'*eau R*. Transférez 2,0 mL de cette solution dans une fiole jaugée de 25 mL et ajoutez 18,0 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Introduisez 20,0 mL d'*eau R* dans une fiole jaugée de 25 mL.

Refroidissez la solution à examiner, la solution témoin et la solution à blanc dans un bain d'eau glacée pendant 5 min. Ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique R1* à chaque solution et refroidissez à nouveau pendant 5 min dans un bain d'eau glacée. Ajoutez 1,0 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 20 g/L, agitez vigoureusement et refroidissez pendant 5 min supplémentaires dans un bain d'eau glacée. A chaque solution, ajoutez 0,50 mL d'une solution d'*acide sulfamique R* à 80 g/L. Au cours des 5 min suivantes, agitez vigoureusement à plusieurs reprises et évacuez le gaz qui se forme en soulevant les bouchons. Ajoutez ensuite à chaque solution 1,0 mL d'une solution de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 1 g/L dans un mélange de 300 volumes d'*eau R* et de

Monographies I-L

700 volumes de *propylèneglycol R*, agitez, laissez refroidir à température ambiante pendant 10 min et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Dégazez les solutions à l'aide d'un bain à ultrasons pendant 1 min et mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à examiner et de la solution témoin à 495 nm par comparaison au blanc dans les 5 min qui suivent. L'essai n'est valable que si l'absorbance de la solution témoin est au minimum de 0,08. L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à l'absorbance de la solution témoin.

Impureté B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *méthanol R, eau R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg d'iopromide dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 40,0 mg d'*iopromide SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Introduisez quelques millilitres de solution témoin (a) dans un flacon capsulé. Chauffez à 121 °C pendant 15 min.

Solution témoin (c). Dissolvez 1,5 mL de solution à examiner dans 100,0 mL de mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 20 °C.

Phase mobile : mélangez 6 g de *chloroforme R* avec 59 g de *méthanol R*. Ajoutez 900 g d'*eau pour chromatographie R* par petites portions au mélange précédent et agitez pendant au moins 2 h jusqu'à obtention d'une solution homogène.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 50 min.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*iopromide SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux isomères Y_1 et Y_2 de l'impureté B.

Rétention relative par rapport à l'isomère Z_2 de l'iopromide (temps de rétention = environ 34 min) : isomère Y_1 de l'impureté B = environ 0,28 ; isomère Y_2 de l'impureté B = environ 0,31.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– le chromatogramme obtenu présente 2 pics dus aux isomères Y_1 et Y_2 de l'impureté B.

Limite :

– *somme des isomères Y_1 et Y_2 de l'impureté B* : au maximum la somme de la surface des 2 pics principaux dus à l'iopromide dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,5 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, eau R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g d'iopromide dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (e). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*iopromide pour conformité du système 1 SCR* (contenant les impuretés B et E) dans 50 µL de mélange de solvants.

Solution témoin (f). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*iopromide pour conformité du système 2 SCR* (contenant les impuretés B, C, D et F) dans 50 µL de mélange de solvants.

Plaques : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R* (2 plaques).

A. *Phase mobile* : *ammoniaque concentrée R, eau R, dioxane R* (4:15:85 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (d) et (e).

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air jusqu'à évaporation complète des solvants puis à 120 °C pendant 30 min.

Détection : examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. Exposez à la lumière ultraviolette pendant 2-5 min jusqu'à ce que les taches principales apparaissent clairement sous la forme de taches jaunes. Pulvérisez du *réactif au chlorure ferrique-ferricyanure-arsénite R* et examinez immédiatement à la lumière du jour.

Facteurs de retardement : impureté B = environ 0,26 ; iopromide = environ 0,34 ; impureté E = environ 0,41.

Conformité du système : solution témoin (e) :

– le chromatogramme présente 3 taches nettement séparées.

Limites :

– *impureté E* : s'il apparaît une tache due à l'impureté E, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : s'il apparaît d'autres taches, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,10 pour cent) ; ne tenez pas compte des taches dues à l'impureté B.

B. *Phase mobile* : *acide formique anhydre R, eau R, méthanol R, chloroforme R* (2:6:32:62 *V/V/V/V*).

Dépôt : 2 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (b), (c), (d) et (f).

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air jusqu'à évaporation complète des solvants puis à 120 °C pendant 30 min.

Détection : examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. Exposez aux vapeurs d'ammoniaque pendant 30 min. Séchez dans un courant d'air pendant 10 min. Exposez en lumière ultraviolette pendant 2-5 min jusqu'à ce que les taches principales apparaissent clairement sous la forme de taches jaunes. Pulvérisez du *réactif au chlorure ferrique-ferricyanure-arsénite R* et examinez immédiatement à la lumière du jour.

Facteurs de retardement : impureté C = environ 0,23 ; impureté D = environ 0,29 ; impureté B = environ 0,36 ; iopromide = environ 0,43 ; impureté F = environ 0,71.

Conformité du système : solution témoin (f) :

– le chromatogramme présente 5 taches nettement séparées.

Limites :

– *impureté D* : s'il apparaît une tache due à l'impureté D, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) ;

– *impureté C* : s'il apparaît une tache due à l'impureté C, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;

– *impureté F* : s'il apparaît une tache due à l'impureté F, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent) ;

– *impuretés non spécifiées* : s'il apparaît d'autres taches, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,10 pour cent) ; ne tenez pas compte des taches dues à l'impureté B.

Distribution des isomères. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai de l'impureté B avec les modifications suivantes.

Calculez les teneurs pour cent des groupes isomères par rapport à la surface totale de tous les pics dus aux 4 isomères de l'iopromide à partir du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Limites :

– *somme des isomères E_1 et Z_1* de l'iopromide : 40,0 pour cent à 51,0 pour cent,

– *somme des isomères E_2 et Z_2* de l'iopromide : 49,0 pour cent à 60,0 pour cent.

Iode libre. Dans un tube à essai à bouchon rodé, dissolvez 2,0 g d'iopromide dans 20 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 2 mL de *toluène R*. Bouchez et agitez vigoureusement. La phase supérieure reste incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Iodure : au maximum 2 ppm.

Dissolvez 10,0 g d'iopromide dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Ajustez à pH 3-4 en ajoutant environ 0,15 mL d'*acide sulfurique 0,1 M*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,001 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*), en utilisant une électrode de métal combinée. L'obtention du point de fin de titrage ne nécessite pas plus de 0,15 mL de *nitrate d'argent 0,001 M*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'iopromide dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'iopromide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'iopromide.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 1,0 UI/g.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai de l'impureté B avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solutions témoins (a) et (b).

Identification des isomères : les 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) sont dus aux isomères Z_1 et Z_2 de l'iopromide. Les 2 pics dont les dimensions sont plus importantes dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) par comparaison avec le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) sont dus aux isomères E_1 et E_2 de l'iopromide.

Rétention relative par rapport à l'isomère Z_2 de l'iopromide (temps de rétention = environ 34 min) : isomère E_1 de l'iopromide = environ 0,70 ; isomère E_2 de l'iopromide = environ 0,75 ; isomère Z_1 de l'iopromide = environ 0,85.

Conformité du système : solution témoin (a):

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux isomères Z_1 et Z_2 de l'iopromide.

Calculez la teneur pour cent en iopromide à l'aide de la surface totale de tous les pics des groupes d'isomères E et Z et de la teneur déclarée de l'*iopromide SCR*.

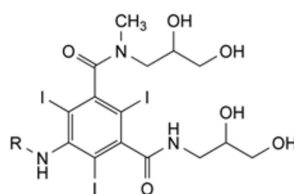
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F.*

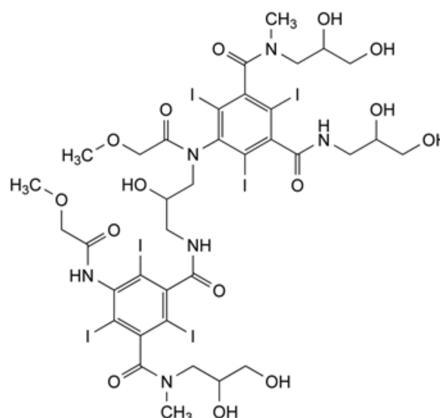
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *G, H.*



A. R = H : 5-amino-*N*,*N*′-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-*N*-méthylbenzène-1,3-dicarboxamide,

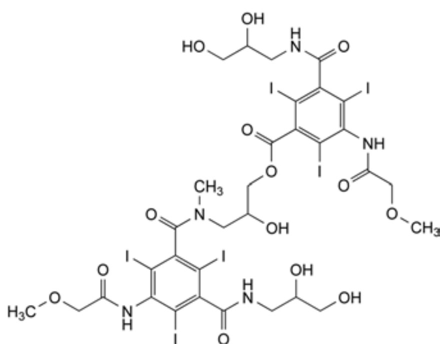
B. R = $CO\text{-}CH_3$: 5-acétylamino-*N*,*N*′-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-*N*-méthylbenzène-1,3-dicarboxamide,

C. R = $CO\text{-}CH_2OH$: *N*,*N*′-bis(2,3-dihydroxypropyl)-5-[(hydroxyacétyl)amino]-2,4,6-triiodo-*N*-méthylbenzène-1,3-dicarboxamide,

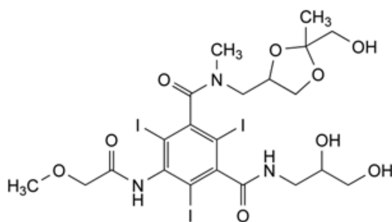


D. *N*-(2,3-dihydroxypropyl)-*N*′-[3-[[3-[(2,3-dihydroxypropyl)-carbamoyl]-5-[(2,3-dihydroxypropyl)méthylcarbamoyl]-2,4,6-triiodophényl](méthoxyacétyl)amino]-2-hydroxy-propyl]-2,4,6-triiodo-5-[(méthoxyacétyl)amino]-*N*-méthyl-benzène-1,3-dicarboxamide,

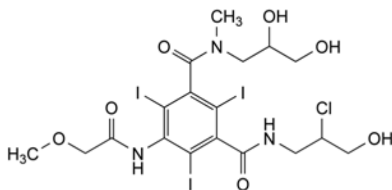
Monographies I-L



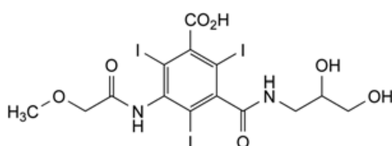
E. 3-[(2,3-dihydroxypropyl)carbamoyl]-2,4,6-triiodo-5-[(méthoxyacétyl)amino]benzoate de 3-[(3-[[2,3-dihydroxypropyl)carbamoyl]-2,4,6-triiodo-5-[(méthoxyacétyl)amino]benzoyl]méthylamino]-2-hydroxypropyle,



F. *N′*-(2,3-dihydroxypropyl)-*N*-([2-(hydroxyméthyl)-2-méthyl-1,3-dioxolan-4-yl]méthyl)-2,4,6-triiodo-5-[(méthoxyacétyl)amino]-*N*-méthylbenzène-1,3-dicarboxamide,



G. *N′*-(2-chloro-3-hydroxypropyl)-*N*-(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-5-[(méthoxyacétyl)amino]-*N*-méthylbenzène-1,3-dicarboxamide,

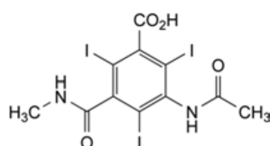


H. acide 3-[(2,3-dihydroxypropyl)carbamoyl]-2,4,6-triiodo-5-[(méthoxyacétyl)amino]benzoïque.

01/2008:0751
corrigé 6.0

IOTALAMIQUE (ACIDE)

Acidum iotalamicum



$C_{11}H_9I_3N_2O_4$ M_r 614
[2276-90-6]

DÉFINITION

L'acide iotalamique contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide 3-acétylamino-2,4,6-triiodo-5-(méthylcarbamoyl)benzoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre blanche ou sensiblement blanche, peu soluble dans l'eau et dans l'alcool. L'acide iotalamique se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Examinez l'acide iotalamique par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*acide iotalamique SCR*.

B. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice* GF_{254} *pour CCM R*.

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg d'acide iotalamique dans du *méthanol R* contenant 3 pour cent *V/V* d'*ammoniaque R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg d'*acide iotalamique SCR* dans du *méthanol R* contenant 3 pour cent *V/V* d'*ammoniaque R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide formique anhydre R,* de 25 volumes de *méthyléthylcétone R* et de 60 volumes de *toluène R*. Laissez sécher la plaque jusqu'à évaporation des solvants et examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dans une petite capsule de porcelaine, introduisez 50 mg d'acide iotalamique et chauffez doucement au-dessus d'une flamme. Il se dégage des vapeurs violettes.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g d'acide iotalamique dans de l'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 20 mL avec la même solution alcaline. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice* GF_{254} *pour CCM R*.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g d'acide iotalamique dans du *méthanol R* contenant 3 pour cent *V/V* d'*ammoniaque R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 1 mg d'*impureté A d'acide iotalamique SCR* dans 5 mL de solution témoin (a).

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 1 volume d'*acide acétique glacial R,* de 1 volume d'*acide formique anhydre R,* de 1 volume de *méthanol R,* de 5 volumes d'*éther R* et de 10 volumes de *chlorure de méthylène R*. Laissez sécher la plaque jusqu'à évaporation des solvants. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches principales nettement séparées.

Halogénures. Dissolvez 0,55 g d'acide iotalamique dans un mélange de 4 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 15 mL d'*eau R*. Ajoutez 6 mL d'*acide nitrique dilué R* et filtrez. 15 mL du filtrat satisfont à l'essai limite des chlorures (*2.4.4*) (150 ppm exprimés en chlorures).

Impureté A. Opérez par spectrophotométrie d'absorption dans le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Déposez 0,500 g d'acide iotalamique dans une fiole jaugée de 50 mL, ajoutez 14 mL d'*eau R,* maintenez sous agitation puis ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Solution témoin. Préparez la solution témoin de la façon suivante : dans une fiole jaugée de 50 mL, mélangez 10,0 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 8,5 g/L contenant 25 µg/mL d'*impureté A d'acide iotalamique SCR* et 5 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Versez 14 mL d'*eau R* et 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* dans une fiole jaugée de 50 mL.

Opérez ensuite en maintenant les fioles dans un bain d'eau glacée et autant que possible à l'abri de la lumière, jusqu'à ce que tous les réactifs aient été ajoutés.

Placez les trois fioles contenant respectivement la solution à examiner, la solution témoin et la solution à blanc dans un bain d'eau glacée, à l'abri de la lumière. Ajoutez 5 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 5 g/L et 12 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez doucement et laissez reposer pendant exactement 2 min après ajout de l'acide chlorhydrique. Ajoutez 10 mL d'une solution de *sulfamate d'ammonium R* à 20 g/L. Agitez fréquemment pendant 5 min (*ATTENTION : il se produit une surpression considérable*), et ajoutez 0,15 mL d'une solution d'*α-naphthol R* à 100 g/L dans de l'*alcool R*. Mélangez et laissez reposer pendant 5 min. Ajoutez 3,5 mL de *solution tampon pH 10,9 R*, mélangez et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Déterminez simultanément et dans les 20 min, l'absorbance à 485 nm des solutions obtenues à partir de la solution à examiner et de la solution témoin, dans des cuves de 5 cm, en utilisant la solution à blanc comme liquide de compensation.

Calculez la teneur pour cent en impureté A.

L'acide iotalamique ne contient pas plus de 0,05 pour cent *m/m* d'impureté A.

Iodures. Opérez par titrage potentiométrique (*2.2.20*). Dissolvez 6,000 g d'acide iotalamique dans 20 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*, ajoutez 10 mL d'*eau R* et ajustez le pH à 4,5-5,5 avec de *l'acide acétique R*. Ajoutez 2,0 mL d'*iodure de potassium 0,001 M*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,001 M* en utilisant une électrode indicatrice d'argent et une électrode de référence appropriée. Soustrayez le volume de titrant correspondant aux 2,0 mL d'*iodure de potassium 0,001 M*, déterminé en titrant un blanc auquel ont été ajoutés 2,0 mL d'*iodure de potassium 0,001 M* et utilisez la valeur résiduelle pour calculer la teneur en iodures.

1 mL de *nitrate d'argent 0,001 M* correspond à 126,9 µg/mL d'iodures.

L'acide iotalamique ne contient pas plus de 20 ppm d'iodures.

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez 2,0 g d'acide iotalamique dans 4 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de la solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée par chauffage à l'étuve à 105 °C sur 0,300 g d'acide iotalamique, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'acide iotalamique, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

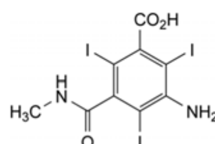
Dans un ballon à fond rond de 250 mL, pesez 0,150 g d'acide iotalamique, ajoutez 5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*, 20 mL d'*eau R*, 1 g de *poudre de zinc R* et quelques billes de verre. Placez sur le ballon un réfrigérant à reflux et portez à ébullition pendant 30 min. Laissez refroidir, rincez le réfrigérant avec 20 mL d'*eau R* qui sont ajoutés au contenu du ballon. Filtrez sur un filtre en verre fritté (*2.1.2*), lavez le filtre à plusieurs reprises avec quelques millilitres d'*eau R* qui sont joints au filtrat. Ajoutez 40 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Titrez immédiatement par le *nitrate d'argent 0,1 M* et déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*), en utilisant un système d'électrodes approprié tel que le système argent/sulfate mercureux.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 20,47 mg de $C_{11}H_9I_3N_2O_4$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

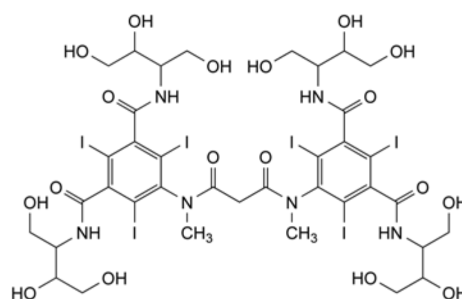


A. acide 3-amino-2,4,6-triiodo-5-(méthylcarbamoyl)benzoïque.

01/2008:1754

IOTROLANE

Iotrolanum



$C_{37}H_{48}I_6N_6O_{18}$ M_r 1626

[79770-24-4]

DÉFINITION

Mélange de stéréoisomères de 5,5′-[propanedioylbis(méthylimino)]bis[*N,N′*-bis[2,3-dihydroxy-1-(hydroxyméthyl)-propyl]-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide].

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylsulfoxyde, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *iotrolane SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 18,0 g d'iotrolane dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 25 $\mu S \cdot cm^{-1}$.

Dissolvez 1,000 g d'iotrolane dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Monographies I-L

Amines aromatiques primaires. *Protégez les solutions de la lumière pendant l'essai. Toutes les durées fournies sont essentielles pour les résultats de l'essai. La solution à examiner, la solution témoin et la solution à blanc doivent être traitées en parallèle.*

Solution à examiner. Dans une fiole jaugée de 25 mL dissolvez 0,500 g d'iotrolane dans 20,0 mL d'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A d'iopamidol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. Transférez 1,0 mL de cette solution dans une fiole jaugée de 25 mL et ajoutez 19,0 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Introduisez 20,0 mL d'*eau R* dans une fiole jaugée de 25 mL.

Procédé. Refroidissez la solution à examiner, la solution témoin et la solution à blanc dans un bain d'eau glacée pendant 5 min. Ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique R1* à chaque solution et refroidissez à nouveau dans un bain d'eau glacée pendant 5 min. Ajoutez 1,0 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 20 g/L, agitez vigoureusement et refroidissez dans un bain d'eau glacée pendant encore 5 min. A chaque solution, ajoutez 0,50 mL d'une solution d'*acide sulfamique R* à 80 g/L. Au cours des 5 min suivantes, agitez vigoureusement à plusieurs reprises et évacuez le gaz qui se forme en soulevant les bouchons. Ensuite, ajoutez à chaque solution 1,0 mL d'une solution de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 1 g/L dans un mélange de 300 volumes d'*eau R* et de 700 volumes de *propylèneglycol R*, agitez, laissez refroidir à température ambiante pendant 10 min, puis complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Dégazez les solutions à l'aide d'un bain à ultrasons pendant 1 min et mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à examiner et de la solution témoin à 495 nm par comparaison au blanc dans les 5 min qui suivent.

Conformité du système :

– *absorbance de la solution témoin* : au minimum 0,40.

Limite :

– *absorbance de la solution à examiner* : au maximum l'absorbance de la solution témoin (0,05 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g d'iotrolane dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*iotrolane pour conformité du système SCR* (contenant environ 0,05 pour cent de chacune des impuretés A et B) dans 50 µL d'un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*.

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R*.

Prétraitement : sur les 3/4 de la plaque avec du *chlorure de méthylène R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, eau R, dioxane R* (4:20:80 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air jusqu'à évaporation complète des solvants.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. Exposez la plaque à la lumière ultraviolette pendant 2-5 min jusqu'à ce que les taches principales apparaissent clairement sous la forme de taches jaunes. Pulvérisez du *réactif au chlorure ferrique-ferricyanure-arsénite R* et examinez à la lumière du jour.

Valeurs R_F : iotrolane = environ 0,25 ; impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,5.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– le chromatogramme présente 3 taches nettement séparées.

Limites :

– *impuretés A, B* : s'il apparaît une tache due aux impuretés A ou B, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

– *impuretés non spécifiées* : s'il apparaît d'autres taches, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent).

Distribution des isomères. Chromatographie liquide (*2.2.29*) comme décrit dans le dosage. Utilisez le procédé de normalisation.

Identification des pics : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*iotrolane SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin pour identifier les pics dus aux 3 groupes d'isomères.

Calculez les teneurs pour cent des groupes isomères par rapport à la surface totale de tous les pics dus aux 3 groupes d'isomères G1, G2 et G3 à partir du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Limites :

– *groupe d'isomères G1* : 53,0 pour cent à 70,0 pour cent,

– *groupe d'isomères G2* : 3,0 pour cent à 11,0 pour cent,

– *groupe d'isomères G3* : 25,0 pour cent à 39,0 pour cent.

Iode libre. Dans un tube à essai à bouchon rodé, dissolvez 0,20 g d'iotrolane dans 1 mL d'*eau R*. Ajoutez 4 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 370 g/L et 5 mL de *toluène R*. Bouchez et agitez vigoureusement. La couche supérieure demeure incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Iodure : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 10,0 g d'iotrolane dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Ajustez à pH 3-4 en ajoutant environ 0,15 mL d'*acide sulfurique dilué R* et titrez par le *nitrate d'argent 0,001 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). L'obtention du point de fin de titrage ne nécessite pas plus de 1,5 mL de *nitrate d'argent 0,001 M*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'iotrolane dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,5 pour cent, déterminé sur 0,250 g d'iotrolane.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'iotrolane.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,7 UI/g.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg d'iotrolane dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 40,0 mg d'*iotrolane SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),

– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *méthanol R, eau pour chromatographie R* (10:90 *V/V*).

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 40 min.

Temps de rétention : groupe d'isomères G1 = environ 8 min à 12 min ; groupe d'isomères G2 = environ 15 min à 22 min ; groupe d'isomères G3 = environ 22 min à 32 min.

Conformité du système : solution témoin :

– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec l'*iotrolane SCR*.

Calculez la teneur pour cent en iotrolane à l'aide de la surface totale de tous les pics des 3 groupes d'isomères G1, G2 et G3 et de la teneur déclarée de l'*iotrolane SCR*.

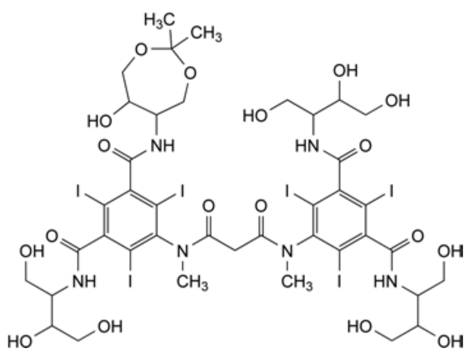
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

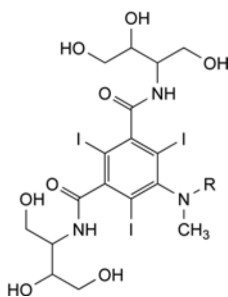
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: C, D, E, F, G, H, I, J.*



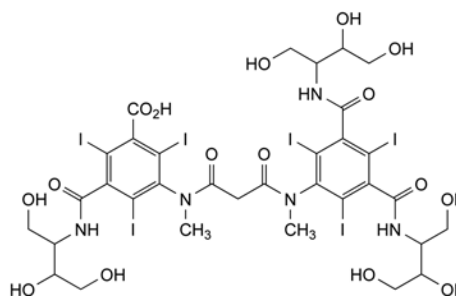
A. *N*,*N*′-bis[2,3-dihydroxy-1-(hydroxyméthyl)propyl]-5-[[3-[[3-[[2,3-dihydroxy-1-(hydroxyméthyl)propyl]carbamoyl]-5-[(6-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxépan-5-yl)carbamoyl]-2,4,6-triiodophényl]méthylamino]-3-oxopropanoyl]méthylamino]-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,



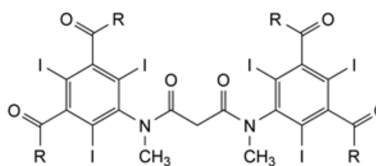
B. R = $CO\text{-}CH_3$: 5-(acétylméthylamino)-*N*,*N*′-bis[2,3-dihydroxy-1-(hydroxyméthyl)propyl]-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

C. R = $CO\text{-}CH_2\text{-}CO_2H$: acide 3-[[3,5-bis[[2,3-dihydroxy-1-(hydroxyméthyl)propyl]carbamoyl]-2,4,6-triiodophényl]méthylamino]-3-oxopropanoïque,

E. R = H : *N*,*N*′-bis[2,3-dihydroxy-1-(hydroxyméthyl)propyl]-2,4,6-triiodo-5-(méthylamino)benzène-1,3-dicarboxamide,

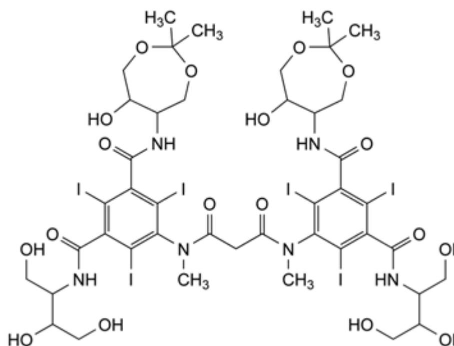


D. acide 3-[[3-[[3,5-bis[[2,3-dihydroxy-1-(hydroxyméthyl)propyl]carbamoyl]-2,4,6-triiodophényl]méthylamino]-3-oxopropanoyl]méthylamino]-5-[[2,3-dihydroxy-1-(hydroxyméthyl)propyl]carbamoyl]-2,4,6-triiodobenzoïque,

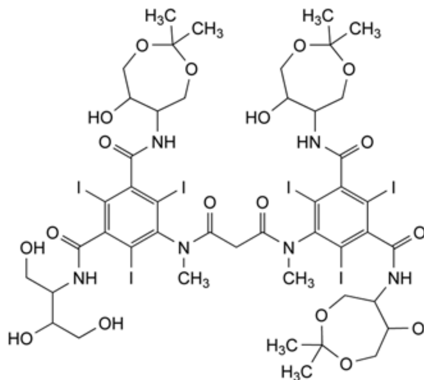


F. R = OH : acide 5,5′-[propanedioylbis(méthylimino)]bis[2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxylique],

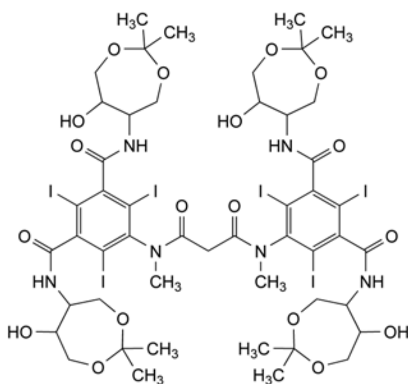
G. R = Cl : tétrachlorure de 5,5′-[propanedioylbis(méthylimino)]bis[2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarbonyl],



H. 5,5′-[propanedioylbis(méthylimino)]bis[*N*-[2,3-dihydroxy-1-(hydroxyméthyl)propyl]-*N*′-(6-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxépan-5-yl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide],



I. 5-[[3-[[3-[[2,3-dihydroxy-1-(hydroxyméthyl)propyl]carbamoyl]-5-[(6-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxépan-5-yl)carbamoyl]-2,4,6-triiodophényl]méthylamino]-3-oxopropanoyl]méthylamino]-*N*,*N*′-bis(6-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxépan-5-yl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide,

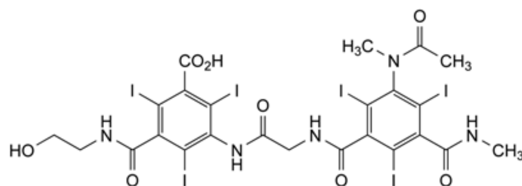


J. 5,5′-[propanedioylbis(méthylimino)]bis[*N*,*N*′-bis(6-hydroxy-2,2-diméthyl-1,3-dioxépan-5-yl)-2,4,6-triiodobenzène-1,3-dicarboxamide].

01/2011:2009

IOXAGLIQUE (ACIDE)

Acidum ioxaglicum



$C_{24}H_{21}I_6N_5O_8$ M_r 1269

[59017-64-0]

DÉFINITION

Acide 3-[[[[3-(acétylméthylamino)-2,4,6-triiodo-5-(méthylcarbamoyl)benzoyl]amino]acétyl]amino]-5-[(2-hydroxyéthyl)carbamoyl]-2,4,6-triiodobenzoïque.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans le chlorure de méthylène. L'acide ioxaglique se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acide ioxaglique SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*).

Dissolvez 1,0 g d'acide ioxaglique dans une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L et complétez à 20 mL avec la même solution.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,18, calculé par rapport à une solution contenant 40 pour cent d'acide ioxaglique anhydre.

Dissolvez 10,0 g d'acide ioxaglique dans environ 8 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L. Ajustez le pH à 7,2-7,6 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L ou de l'*acide chlorhydrique 1 M*. Complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm). Mesurez l'absorbance du filtrat à 450 nm, en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (5:95 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g d'acide ioxaglique dans environ 40 mL du mélange de solvants. Ajoutez 0,5 ± 0,1 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Agitez jusqu'à dissolution complète (à l'aide d'ultrasons, si nécessaire).

Solution témoin (a). Dissolvez 0,10 g d'*acide ioxaglique SCR* dans environ 40 mL du mélange de solvants. Ajoutez 0,5 ± 0,1 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Agitez jusqu'à dissolution complète (à l'aide d'ultrasons, si nécessaire).

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté A d'acide ioxaglique SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques, présentant une surface spécifique d'au moins 335 m²/g, un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone d'au moins 12 pour cent,
- *température* : 25 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 0,136 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R,*
- *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	95 → 90	5 → 10
5 - 40	90	10
40 - 85	90 → 70	10 → 30
85 - 115	70	30
115 - 120	70 → 50	30 → 50
120 - 125	50	50

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 242 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*acide ioxaglique SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D1, D2, D3 , D4, E et F.

Rétention relative par rapport à l'acide ioxaglique (temps de rétention = environ 65 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté D1 = environ 1,09 ; impureté E = environ 1,12 ; impureté D2 = environ 1,20 ; impureté D3 = environ 1,26 ; impureté D4 = environ 1,28 : impureté F = environ 1,6.

Conformité du système :

- *rapport pic/vallée* : au minimum 1,3, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'acide ioxaglique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limites :

- *impureté D (somme des pics dus aux impuretés D1, D2, D3 et D4)* : au maximum 0,7 pour cent,
- *impureté E* : au maximum 0,7 pour cent,
- *impureté F* : au maximum 0,4 pour cent,
- *impureté B* : au maximum 0,3 pour cent,
- *impureté C* : au maximum 0,3 pour cent,
- *impureté A* : au maximum 0,1 pour cent,
- *toute autre impureté* : au maximum 0,2 pour cent,
- *total* : au maximum 2 pour cent,

– *limite d'exclusion* : 0,05 pour cent ; ne tenez pas compte des pics ayant un temps de rétention supérieur à 125 min.

Iodures : au maximum 50 ppm.

Dispersez 10,0 g d'acide ioxaglique dans 50 mL d'*eau R*, puis ajoutez 8 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*. Après dissolution et homogénéisation, ajoutez 1,0 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez immédiatement par le *nitrate d'argent 0,001 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant une électrode indicatrice d'argent et une électrode de référence appropriée.

1 mL de *nitrate d'argent 0,001 M* correspond à 0,1269 mg d'iodures.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'acide ioxaglique dans 4 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g d'acide ioxaglique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide ioxaglique.

DOSAGE

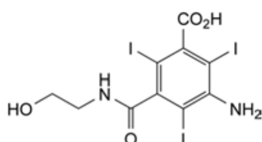
Dans un ballon à fond rond, introduisez 0,100 g d'acide ioxaglique. Ajoutez 5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*, 20 mL d'*eau R*, 1 g de *poudre de zinc R* et quelques billes de verre. Placez un réfrigérant à reflux sur le ballon et portez à ébullition pendant 30 min. Refroidissez et rincez le réfrigérant avec 20 mL d'*eau R*, en recueillant les produits de rinçage dans le ballon. Filtrez, puis lavez le filtre avec 3 fois 15 mL d'*eau R* en ajoutant les produits de lavage au filtrat. Ajoutez 40 mL d'*acide sulfurique dilué R* et titrez immédiatement par le *nitrate d'argent 0,05 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*), en utilisant un système d'électrodes approprié tel que le système argent/sulfate mercureux.

1 mL de *nitrate d'argent 0,05 M* correspond à 10,58 mg de $C_{24}H_{21}I_6N_5O_8$.

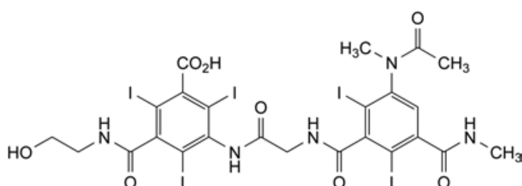
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

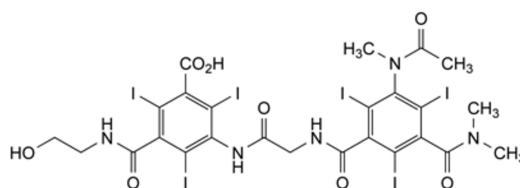


A. acide 3-amino-5-[(2-hydroxyéthyl)carbamoyl]-2,4,6-triiodobenzoïque,

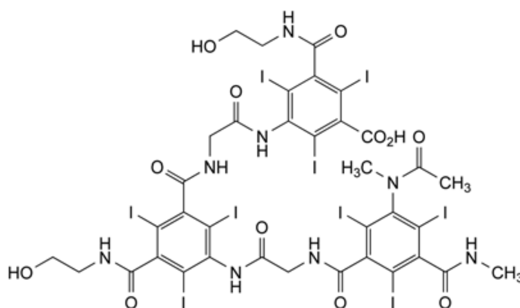


B. acide 3-[[[[3-(acétylméthylamino)-2,6-diiodo-5-(méthylcarbamoyl)benzoyl]amino]acétyl]amino]-5-[(2-hydroxyéthyl)carbamoyl]-2,4,6-triiodobenzoïque,

C. impureté spécifiée dont la structure est inconnue,

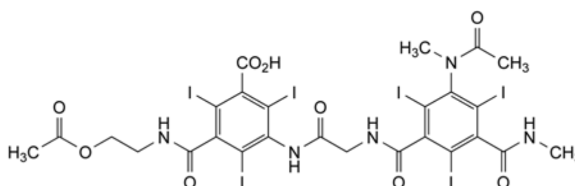


D. D1, D2, D3 et D4 : acide 3-[[[[3-(acétylméthyl-amino)-5-(diméthylcarbamoyl)-2,4,6-triiodobenzoyl]-amino]acétyl]amino]-5-[(2-hydroxyéthyl)carbamoyl]-2,4,6-triiodobenzoïque,

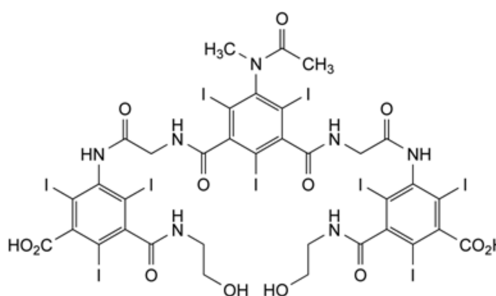


E. acide 3-[[[[3-[[[[3-(acétylméthylamino)-2,4,6-tri-iodo-5-(méthylcarbamoyl)benzoyl]amino]acétyl]amino]-5-[(2-hydroxyéthyl)carbamoyl]-2,4,6-triiodobenzoyl]-amino]acétyl]amino]-5-[(2-hydroxyéthyl)carbamoyl]-2,4,6-triiodobenzoïque,

F. impureté spécifiée dont la structure est inconnue,



G. acide 3-[[[[3-(acétylméthylamino)-2,4,6-triiodo-5-(méthylcarbamoyl)benzoyl]amino]acétyl]amino]-5-[[2-(acétyloxy)éthyl]carbamoyl]-2,4,6-triiodobenzoïque,



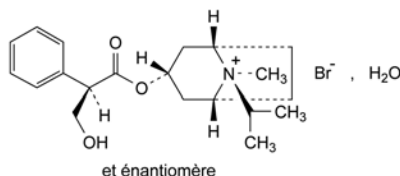
H. acide 3,3′-[[5-(acétylméthylamino)-2,4,6-triiodo-1,3-phénylène]bis(carbonyliminométhylènecarbonylimino)]bis[5-[(2-hydroxyéthyl)carbamoyl]-2,4,6-triiodobenzoïque].

Monographies I-L

01/2008:0919
corrigé 6.2

IPRATROPIUM (BROMURE D')

Ipratropii bromidum



$C_{20}H_{30}BrNO_3,H_2O$ M_r 430,4
[66985-17-9]

DÉFINITION

Bromure de (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-[[(2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoyl]oxy]-8-méthyl-8-(1-méthyléthyl)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane monohydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 230 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : A, E.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *bromure d'ipratropium SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'impureté A.
   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il ne se forme pas de précipité.

D. A environ 1 mg de bromure d'ipratropium, ajoutez 0,2 mL d'*acide nitrique R* et évaporez à siccité au bain-marie. Dissolvez le résidu dans 2 mL d'*acétone R* et ajoutez 0,1 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 30 g/L dans le *méthanol R*. Il se développe une coloration violette.

E. Le bromure d'ipratropium donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,50 g de bromure d'ipratropium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,5 pour la solution S.

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de bromure d'ipratropium dans du *méthanol R* et complétez à 1,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *bromure d'ipratropium SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 1,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *bromure de méthylatropine SCR* dans 1,0 mL de solution témoin (a).

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg d'*impureté A d'ipratropium SCR* dans 100,0 mL de *méthanol R*. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 5,0 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R* (2-10 µm).

Phase mobile : *acide formique anhydre R, eau R, éthanol à 96 pour cent R, chlorure de méthylène R* (1:3:18:18 *V/V/V/V*).

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur un parcours de 6 cm.

Séchage : à 60 °C pendant 15 min.

Détection : pulvérisez de la *solution d'iodobismuthate de potassium R*, laissez sécher la plaque à l'air, pulvérisez une solution de *nitrite de sodium R* à 50 g/L et protégez immédiatement avec une plaque de verre.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches principales nettement séparées.

Limite :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de bromure d'ipratropium dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *bromure d'ipratropium SCR* dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *bromure d'ipratropium SCR* et 5 mg d'*impureté B d'ipratropium SCR* dans 1 mL de *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : dissolvez 12,4 g de *phosphate monosodique R* et 1,7 g de *chlorure de tétrapropylammonium R* dans 870 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 5,5 avec une solution de *phosphate disodique R* à 180 g/L et ajoutez 130 mL de *méthanol R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 5 µL.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention de l'ipratropium.

Rétention relative par rapport à l'ipratropium (temps de rétention = environ 4,9 min) : impureté C = environ 0,7 ; impureté B = environ 1,2 ; impureté D = environ 1,8 ; impureté E = environ 2,3 ; impureté F = environ 5,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'ipratropium,
– *facteur de symétrie* : au maximum 2,5 pour le pic principal.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté C = 0,3 ; impureté D = 0,2 ; impureté F = 0,5 ;
– *impureté D* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ;
– *impuretés B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,25 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : un tiers de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,03 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'ion bromure.

Eau (*2.5.12*) : 3,9 pour cent à 4,4 pour cent, déterminé sur 0,50 g de bromure d'ipratropium.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bromure d'ipratropium.

DOSAGE

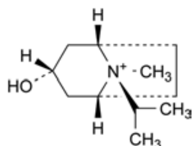
Dissolvez 0,350 g de bromure d'ipratropium dans 50 mL d'*eau R* et ajoutez 3 mL d'*acide nitrique dilué R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M* en déterminant le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 41,24 mg de $C_{20}H_{30}BrNO_3$.

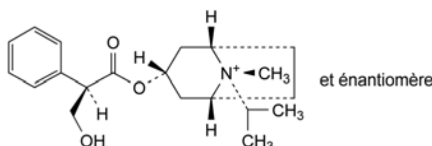
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D.*

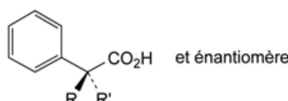
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *E, F.*



A. (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-hydroxy-8-méthyl-8-(1-méthyléthyl)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane,

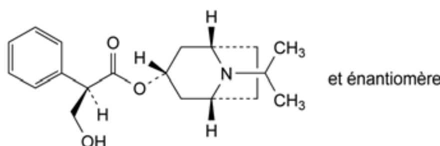


B. (1*R*,3*r*,5*S*,8*s*)-3-[[(2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoyl]oxy]-8-méthyl-8-(1-méthyléthyl)-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane,

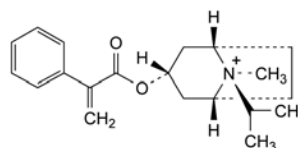


C. R = CH_2-OH, R′ = H : acide (2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoïque (acide DL-tropique),

D. R + R′ = CH_2 : acide 2-phénylpropénoïque (acide atropique),



E. (2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-(1-méthyléthyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle,

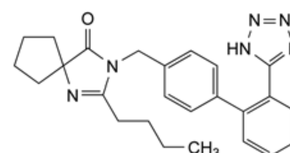


F. (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-8-méthyl-8-(1-méthyléthyl)-3-[(2-phénylpropénoyl)oxy]-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane.

04/2010:2465
corrigé 7.0

IRBÉSARTAN

Irbesartanum



$C_{25}H_{28}N_6O$ M_r 428,5
[138402-11-6]

DÉFINITION

2-Butyl-3-[[2′-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-én-4-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

L'irbésartan présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *irbésartan SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité à 60 °C et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,50 g d'irbésartan dans un mélange de 1 volume d'*hydroxyde de sodium 2 M R* et de 9 volumes de *méthanol R2*, puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Impureté B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'irbésartan dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 25,0 mg d'*azide de sodium R* (sel de sodium de l'impureté B) dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 0,25 mL de cette solution et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse d'anions fortement basique pour chromatographie R* (8,5 µm).

Phase mobile : solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4,2 g/L dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : détecteur conductimétrique ayant une sensibilité de 3 µS ; utilisez un suppresseur d'anions auto-régénéré.

Neutralisation de l'éluant : soit chimique, soit électrochimique :
- *chimique* : par circulation continue à contre-courant dans une micro-membrane de neutralisation, avant la détection :
  - *solvant de neutralisation* : *acide sulfurique 0,025 M*,
  - *débit* : 10 mL/min,
  - *pression* : équivalente à environ 100 kPa,
- *électrochimique* : 300 mA (par exemple).

Injection : 200 µL.
Enregistrement : 25 min.
Temps de rétention : impureté B = environ 14 min.
Conformité du système : solution témoin :
- *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic dû à l'impureté B.

Limite :
- *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (10 ppm).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).
Solution tampon pH 3,2. Mélangez 5,5 mL d'*acide phosphorique R* et 950 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 3,2 avec de la *triéthylamine R*.
Solution à examiner. Dissolvez 50 mg d'irbésartan dans du *méthanol R2* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.
Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de la solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R2*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R2*.
Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'irbésartan et 5 mg d'*impureté A d'irbésartan SCR* dans du *méthanol R2* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R2*.
Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R1*, solution tampon pH 3,2 (33:67 *V/V*).
Débit : 1,0 mL/min.
Détection : spectrophotomètre à 220 nm.
Injection : 10 µL.
Enregistrement : 1,4 fois le temps de rétention de l'irbésartan.
Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté A.
Rétention relative par rapport à l'irbésartan (temps de rétention = environ 23 min) : impureté A = environ 0,7.
Conformité du système : solution témoin (b) :
- *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'irbésartan.

Limites :
- *impureté A* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.
Mélange de solvants : *acétone R, méthanol R* (20:80 *V/V*).
0,25 g d'irbésartan satisfait à l'essai H. Préparez la solution témoin avec 0,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'irbésartan.

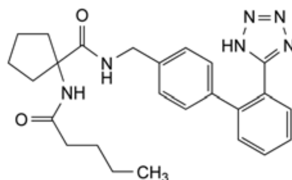
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'irbésartan.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g d'irbésartan dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 42,85 mg de $C_{25}H_{28}N_6O$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B.*



A. 1-(pentanoylamino)-*N*-[[2′-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]-méthyl]cyclopentanecarboxamide,

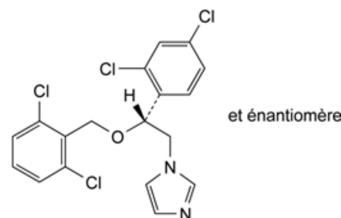
N_3^-

B. trinitrure (azoture).

01/2008:1018
corrigé 6.0

ISOCONAZOLE

Isoconazolum



$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$ M_r 416,1
[27523-40-6]

DÉFINITION

1-[(2*RS*)-2-[(2,6-Dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)-éthyl]-1*H*-imidazole.
Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.
Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans le méthanol, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.
Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 111 °C à 115 °C.
B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Préparation : pastilles.
   Comparaison : *isoconazole SCR*.
C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
   Solution à examiner. Dissolvez 30 mg d'isoconazole dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.
   Solution témoin (a). Dissolvez 30 mg d'*isoconazole SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 30 mg d'*isoconazole SCR* et 30 mg de *nitrate d'éconazole SCR* dans du *méthanol R*, puis complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé pour CCM R*.

Phase mobile : *solution d'acétate d'ammonium R, dioxane R, méthanol R* (20:40:40 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud pendant 15 min.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dans un creuset de porcelaine, introduisez environ 30 mg d'isoconazole et ajoutez 0,3 g de *carbonate de sodium anhydre R*. Chauffez sur une flamme nue pendant 10 min. Laissez refroidir. Reprenez le résidu avec 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et filtrez. A 1 mL du filtrat, ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,20 g d'isoconazole dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'isoconazole dans 3,2 mL de *méthanol R*. Ajoutez 3,0 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec une solution d'*acétate d'ammonium R* (6,0 g par 380 mL d'*eau R*).

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg d'*isoconazole SCR* et 2,5 mg de *nitrate d'éconazole SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile : dissolvez 6,0 g d'*acétate d'ammonium R* dans un mélange de 300 mL d'*acétonitrile R*, de 320 mL de *méthanol R* et de 380 mL d'*eau R*.

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 30 min.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'isoconazole.

Temps de rétention : éconazole = environ 10 min ; isoconazole = environ 14 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'éconazole et à l'isoconazole ; si nécessaire, ajustez la composition de la phase mobile.

Limites :

– *impuretés B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g d'isoconazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'isoconazole.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g d'isoconazole dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune-orange au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 41,61 mg de $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$.

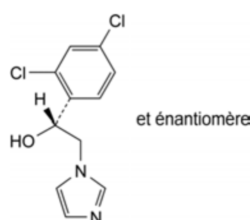
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

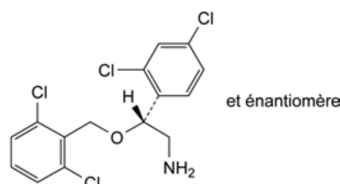
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *B, C, D.*

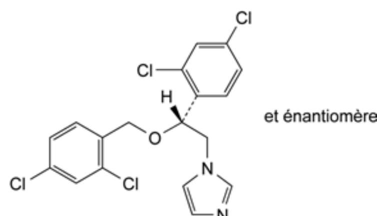
A. supprimé,



B. (1*RS*)-1-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)éthanol,



C. (2*RS*)-2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)-éthanamine,



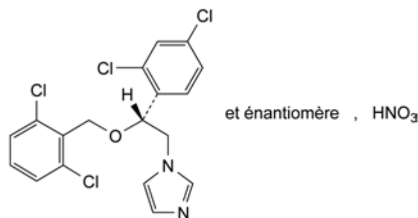
D. 1-[(2*RS*)-2-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole.

Monographies I-L

01/2008:1017
corrigé 6.7

ISOCONAZOLE (NITRATE D')

Isoconazoli nitras



$C_{18}H_{15}Cl_4N_3O_4$ M_r 479,1
[24168-96-5]

DÉFINITION

Nitrate de 1-[(2*RS*)-2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Monographies I-L

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 178 °C à 182 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *nitrate d'isoconazole SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 30 mg de nitrate d'isoconazole dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 30 mg de *nitrate d'isoconazole SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 30 mg de *nitrate d'isoconazole SCR* et 30 mg de *nitrate d'éconazole SCR* dans du *méthanol R,* puis complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé pour CCM R*.

Phase mobile : *solution d'acétate d'ammonium R, dioxane R, méthanol R* (20:40:40 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud pendant 15 min.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Le nitrate d'isoconazole donne la réaction des nitrates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,20 g de nitrate d'isoconazole dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de nitrate d'isoconazole dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *nitrate d'isoconazole SCR* et 2,5 mg de *nitrate d'éconazole SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile : dissolvez 6,0 g d'*acétate d'ammonium R* dans un mélange de 300 mL d'*acétonitrile R,* de 320 mL de *méthanol R* et de 380 mL d'*eau R.*

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 30 min.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'isoconazole.

Temps de rétention : éconazole = environ 10 min ; isoconazole = environ 14 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'éconazole et à l'isoconazole ; si nécessaire, ajustez la composition de la phase mobile.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent) ;

– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;

– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû aux ions nitrates.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de nitrate d'isoconazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nitrate d'isoconazole.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de nitrate d'isoconazole dans 75 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

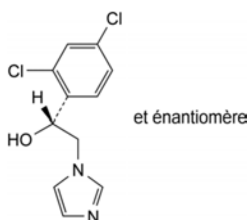
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 47,91 mg de $C_{18}H_{15}Cl_4N_3O_4$.

CONSERVATION

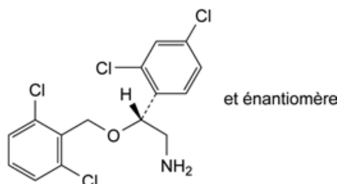
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

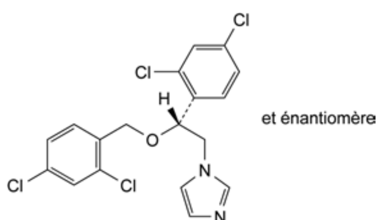
Impuretés spécifiées : *A, B, C.*



A. (1*RS*)-1-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)éthanol,



B. (2*RS*)-2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)-éthanamine,

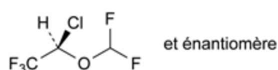


C. 1-[(2*RS*)-2-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole.

01/2008:1673

ISOFLURANE

Isofluranum



$C_3H_2ClF_5O$ — M_r 184,5
[26675-46-7]

DÉFINITION

(2*RS*)-2-Chloro-2-(difluorométhoxy)-1,1,1-trifluoroéthane.

CARACTÈRES

Aspect : liquide dense, limpide, incolore, mobile.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, miscible à l'éthanol et au trichloréthylène.

Eb : environ 48 °C.

L'isoflurane est ininflammable.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : examinez la substance à l'état gazeux.

Comparaison : *spectre de référence de l'isoflurane de la Ph. Eur.*

ESSAI

Acidité ou alcalinité. A 20 mL d'isoflurane, ajoutez 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Agitez pendant 3 min et laissez reposer. Recueillez la couche supérieure et ajoutez 0,2 mL de *solution de pourpre de bromocrésol R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ou de 0,6 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Utilisez l'isoflurane à examiner.

Solution témoin. Ajoutez à 80 mL d'*éthanol R*, 1,0 mL d'isoflurane et 1,0 mL d'*acétone R* en évitant des pertes dues à l'évaporation. Complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol R*.

Colonne :
– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,25 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Rapport de division : 1:25.

Température :
– *colonne* : 35 °C,
– *chambre à injection* : 150 °C,
– *détecteur* : 250 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1,0 μL de chaque solution et 1,0 μL d'*éthanol R* comme blanc.

Enregistrement : jusqu'à élution du pic correspondant à l'éthanol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Rétention relative par rapport à l'isoflurane (temps de rétention = environ 3,8 min) : acétone = environ 0,75.

Conformité du système : solution témoin :
– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus à l'acétone et à l'isoflurane,
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 15,0 pour cent pour le pic dû à l'isoflurane après 3 injections.

Limites :
– *acétone* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,01 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic dû à l'isoflurane dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,01 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic dû à l'isoflurane dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,03 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû à l'isoflurane dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,001 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 10 ppm.

A 10 mL d'isoflurane, ajoutez 10 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* et agitez pendant 3 min. A 5 mL de la phase supérieure, ajoutez 10 mL d'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures.

Fluorures : au maximum 10 ppm.

Opérez par potentiométrie (*2.2.36, Procédé I*) en utilisant comme électrode indicatrice une électrode sélective de l'ion fluorure et comme électrode de référence une électrode argent-chlorure d'argent.

Solution à examiner. A 10,0 mL d'isoflurane dans une ampoule à décantation, ajoutez 10 mL d'un mélange de 30,0 mL d'*ammoniaque diluée R2* et de 70,0 mL d'*eau distillée R*. Agitez pendant 1 min et recueillez la couche supérieure. Répétez cette procédure 2 fois en recueillant à chaque fois la couche supérieure du mélange. Aux couches réunies, ajoutez de l'*acide chlorhydrique dilué R* jusqu'à pH 5,2. Ajoutez 5,0 mL de *solution à 1 ppm de fluorure (F) R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau distillée R*. A 20,0 mL de solution, ajoutez 20,0 mL de *solution tampon pour ajustement de la force ionique totale R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Solutions de référence. A respectivement 5,0 mL, 4,0 mL, 3,0 mL, 2,0 mL et 1,0 mL de *solution à 10 ppm de fluorure (F) R*, ajoutez 20,0 mL de *solution tampon pour ajustement de la force ionique totale R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Effectuez les mesures sur 20 mL de chaque solution. Calculez la concentration en fluorures à l'aide de la droite d'étalonnage en tenant compte de l'ajout de fluorure à la solution à examiner.

Substances non volatiles : au maximum 200 mg/L.

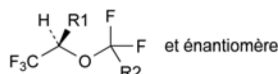
Evaporez 10,0 mL d'isoflurane à siccité à l'aide d'un courant d'air froid. Desséchez le résidu à 50 °C pendant 2 h. La masse du résidu est au maximum de 2,0 mg.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 mg/mL déterminé sur 10,0 mL d'isoflurane.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

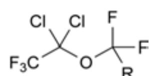
IMPURETÉS



A. R1 = H, R2 = Cl : 2-(chlorodifluorométhoxy)-1,1,1-trifluoroéthane,

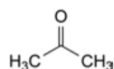
B. R1 = R2 = H : 2-(difluorométhoxy)-1,1,1-trifluoroéthane,

C. R1 = R2 = Cl : (2*RS*)-2-chloro-2-(chlorodifluorométhoxy)-1,1,1-trifluoroéthane,



D. R = H : 1,1-dichloro-1-(difluorométhoxy)-2,2,2-trifluoroéthane,

E. R = Cl : 1,1-dichloro-1-(chlorodifluorométhoxy)-2,2,2-trifluoroéthane,

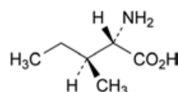


F. propanone (acétone).

01/2008:0770
corrigé 6.0

ISOLEUCINE

Isoleucinum



$C_6H_{13}NO_2$ M_r 131,2
[73-32-5]

DÉFINITION

L'isoleucine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide (2*S*,3*S*)-2-amino-3-méthylpentanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline ou paillettes, blanches ou sensiblement blanches, assez solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool. L'isoleucine se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Dissolvez 0,5 g d'isoleucine dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant. La solution est dextrogyre.

C. Examinez l'isoleucine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*isoleucine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

D. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,5 g d'isoleucine dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 10 mL avec le même acide. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 1,00 g d'isoleucine dans de l'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 25,0 mL avec le même acide. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 40,0 à + 43,0.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g d'isoleucine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 10 mL avec le même acide.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*isoleucine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 50 mL avec le même acide.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg d'*isoleucine SCR* et 10 mg de *valine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25 mL avec le même acide.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 20 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Dissolvez 0,25 g d'isoleucine dans de l'*eau R* et complétez à 15 mL avec le même solvant. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (200 ppm).

Sulfates (*2.4.13*). Dissolvez 0,5 g d'isoleucine dans 3 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Ammonium (*2.4.1*). 50 mg d'isoleucine satisfont à l'essai limite B de l'ammonium (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium* (NH_4) *R*.

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,0 g d'isoleucine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 2,0 g d'isoleucine satisfont à l'essai limite D des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'isoleucine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'isoleucine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g d'isoleucine dans 3 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune-brun au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 13,12 mg de $C_6H_{13}NO_2$.

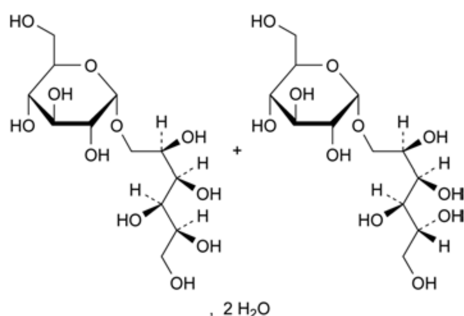
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1531

ISOMALT

Isomaltum



$C_{12}H_{24}O_{11}$ M_r 344,3

$C_{12}H_{24}O_{11},2H_2O$ M_r 380,3

DÉFINITION

Mélange de 6-*O*-α-D-glucopyranosyl-D-glucitol (6-*O*-α-D-glucopyranosyl-D-sorbitol ; 1,6-GPS) et de 1-*O*-α-D-glucopyranosyl-D-mannitol (1,1-GPM).

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent pour le mélange de 1,6-GPS et de 1,1-GPM et aucune des 2 substances n'a une teneur inférieure à 3,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : les 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention aux 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg d'isomalt dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg d'*isomalt SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique R, acide propionique R, eau R, acétate d'éthyle R, pyridine R* (5:5:10:50:50 *V/V/V/V/V*).

Dépôt : 1 µL ; séchez soigneusement les dépôts à l'air chaud.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : plongez pendant 3 s dans une solution de *periodate de sodium R* à 1 g/L, séchez dans un courant d'air très chaud, puis plongez pendant 3 s dans un mélange de 1 volume d'*acide acétique R*, 1 volume d'*aldéhyde anisique R*, 5 volumes d'*acide sulfurique R* et 90 volumes d'*éthanol anhydre R*. Séchez dans un courant d'air très chaud jusqu'à apparition de taches colorées ; il est également possible d'éclaircir la couleur du fond par exposition à la vapeur. Examinez à la lumière du jour.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin présente 2 taches gris-bleu dont les R_F sont d'environ 0,13 (1,6-GPS) et d'environ 0,16 (1,1-GPM). Les taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position et leur coloration aux taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. A 3 mL d'une solution de *pyrocatéchol R* à 100 g/L, récemment préparée, ajoutez 6 mL d'*acide sulfurique R*, tout en refroidissant dans de l'eau glacée. A 3 mL du mélange refroidi, ajoutez 0,3 mL d'une solution à 100 g/L d'isomalt. Chauffez doucement sur une flamme nue pendant environ 30 s. Il se développe une coloration rose.

ESSAI

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 20 µS·cm^{-1}.

Dissolvez 20,0 g d'isomalt dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Mesurez la conductivité de la solution tout en maintenant sous agitation magnétique douce.

Sucres réducteurs : au maximum 0,3 pour cent, exprimé en équivalent glucose.

Dissolvez 3,3 g d'isomalt dans 10 mL d'*eau R* en chauffant modérément. Refroidissez, puis ajoutez 20 mL de *solution cupri-citrique R* et quelques billes de verre. Chauffez de façon à atteindre l'ébullition en 4 min et maintenez l'ébullition pendant 3 min. Refroidissez rapidement et ajoutez 100 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 2,4 pour cent *V/V* et 20,0 mL d'*iode 0,025 M*. Ajoutez, sans cesser d'agiter, 25 mL d'un mélange de 6 volumes d'*acide chlorhydrique R* et de 94 volumes d'*eau R*. Lorsque le précipité est dissous, titrez l'excès d'iode par le *thiosulfate de sodium 0,05 M* en ajoutant vers la fin du titrage 1 mL de *solution d'amidon R* comme indicateur. La quantité de *thiosulfate de sodium 0,05 M* utilisée n'est pas inférieure à 12,8 mL.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g d'isomalt dans 20 mL d'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 1,00 g d'*isomalt SCR* dans 20 mL d'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg de *sorbitol SCR* (impureté C) et 10,0 mg de *mannitol SCR* (impureté B) dans 20 mL d'*eau R*, puis complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Précolonne :

– *dimensions* : l = 30 mm, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse de cations, forte, sous forme calcique R* (9 µm),
– *température* : 80 ± 1 °C.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse de cations, forte, sous forme calcique R* (9 µm),
– *température* : 80 ± 1 °C.

Phase mobile : *eau R* dégazée.

Débit : 0,5 mL/min.

Monographies I-L

Détection : réfractomètre différentiel maintenu à température constante.

Injection : 20 µL de solution à examiner et de solution témoin (b).

Enregistrement : jusqu'à élution complète de l'impureté C (environ 25 min).

Rétention relative par rapport au 1,1-GPM (temps de rétention = environ 12,3 min) : impureté A = environ 0,8 ; 1,6-GPS = environ 1,2 ; impureté B = environ 1,6 ; impureté C = environ 2,0.

Limites :

– *impuretés B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic dû à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic dû à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Plomb (*2.4.10*) : au maximum 0,5 ppm.

Nickel (*2.4.15*) : au maximum 1 ppm.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 7,0 pour cent, déterminé sur 0,3 g d'isomalt. Utilisez comme solvant un mélange de 20 mL de *méthanol anhydre R* et de 20 mL de *formamide R* à 50 ± 5 °C.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en isomalt (1,1-GPM et 1,6-GPS) à partir de la teneur déclarée en 1,1-GPM et 1,6-GPS de l'*isomalt SCR*.

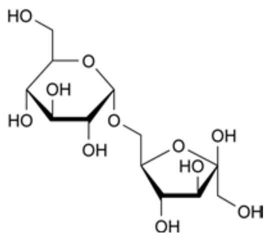
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la teneur pour cent en 1,6-GPS et 1,1-GPM.

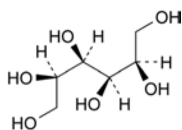
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *B, C*.

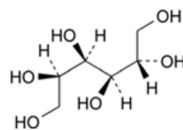
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, D*.



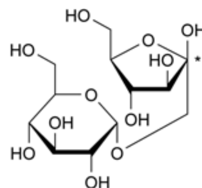
A. 6-*O*-α-D-glucopyranosyl-β-D-*arabino*-hex-2-ulofuranose (isomaltulose),



B. D-mannitol,



C. D-glucitol (D-sorbitol),

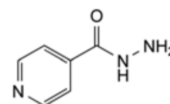


D. 1-*O*-α-D-glucopyranosyl-D-*arabino*-hex-2-ulofuranose (tréhalulose).

01/2008:0146
corrigé 6.0

ISONIAZIDE

Isoniazidum



$C_6H_7N_3O$ M_r 137,1
[54-85-3]

DÉFINITION

L'isoniazide contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de pyridine-4-carbohydrazide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau, assez solubles dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) de l'isoniazide est de 170 °C à 174 °C.
B. Examinez l'isoniazide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*isoniazide SCR*.
C. Dissolvez 0,1 g d'isoniazide dans 2 mL d'*eau R* et ajoutez 10 mL d'une solution chaude de *vanilline R* à 10 g/L. Laissez reposer, frottez la paroi du tube à essai avec une baguette de verre. Il se forme un précipité jaune. Laissez cristalliser dans 5 mL d'*alcool à 70 pour cent V/V R*. Desséchez les cristaux à 100-105 °C. Ils présentent un point de fusion (*2.2.14*) de 226 °C à 231 °C.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g d'isoniazide dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 6,0 à 8,0.

Hydrazine et substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g d'isoniazide dans un mélange à volumes égaux d'*acétone R* et d'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 50,0 mg de *sulfate d'hydrazine R* dans 50 mL d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétone R*. Prélevez 10,0 mL de cette solution, ajoutez 0,2 mL de la solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétone R* et d'*eau R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 50 volumes d'*acétate d'éthyle R*, de 20 volumes d'*acétone R*, de 20 volumes de *méthanol R* et de 10 volumes d'*eau R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,2 pour cent). Pulvérisez de la *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R1*. Examinez à la lumière du jour. Il apparaît une tache supplémentaire due à l'hydrazine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin. S'il apparaît une tache correspondante dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache due à l'hydrazine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 2,0 g d'isoniazide satisfont à l'essai limite C des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g d'isoniazide, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'isoniazide, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

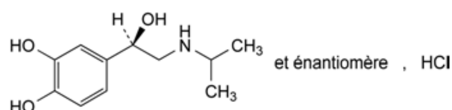
Dissolvez 0,250 g d'isoniazide dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 20,0 mL de cette solution, ajoutez 100 mL d'*eau R*, 20 mL d'*acide chlorhydrique R*, 0,2 g de *bromure de potassium R* et 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Titrez par le *bromate de potassium 0,0167 M* ajouté goutte à goutte, en agitant constamment, jusqu'à disparition de la coloration rouge.

1 mL de *bromate de potassium 0,0167 M* correspond à 3,429 mg de $C_6H_7N_3O$.

01/2011:1332

ISOPRÉNALINE (CHLORHYDRATE D')

Isoprenalini hydrochloridum



$C_{11}H_{18}ClNO_3$ M_r 247,7

[51-30-9]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (1*RS*)-1-(3,4-dihydroxyphényl)-2-[(1-méthyléthyl)amino]éthanol.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 165 °C à 170 °C, avec décomposition.
B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Comparaison : *chlorhydrate d'isoprénaline SCR.*
C. Angle de rotation optique (voir Essai).
D. A 0,1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,05 mL de *solution de chlorure ferrique R1* et 0,9 mL d'*eau R*. Il apparaît une coloration verte. Ajoutez, goutte à goutte, de la *solution de bicarbonate de sodium R*. La coloration vire au bleu, puis au rouge.
E. A 0,5 mL de solution S, ajoutez 1,5 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.

Solution S. Dissolvez 2,5 g de chlorhydrate d'isoprénaline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_7 ou JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,3 à 5,5.

Mélangez 5 mL de solution S et 5 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R.*

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : − 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate d'isoprénaline dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de la solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 2,5 mg de *sulfate d'orciprénaline SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). A 5,0 mL de solution témoin (a), ajoutez 5,0 mL de solution témoin (b).

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *méthanol R*, solution d'*acide phosphorique R* à 11,5 g/L (5:95 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 7 fois le temps de rétention de l'isoprénaline.

Rétention relative par rapport à l'isoprénaline (temps de rétention = environ 3 min) : orciprénaline = environ 1,5 ; impureté A = environ 1,8. Si nécessaire, ajustez la concentration en méthanol de la phase mobile.

Conformité du système : solution témoin (c) :
– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'isoprénaline et à l'orciprénaline.

Limites :
– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),

Monographies I-L

– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d’exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé dans un dessiccateur sous vide à 15-25 °C pendant 4 h sur 1,000 g de chlorhydrate d’isoprénaline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d’isoprénaline.

DOSAGE

Afin d’éviter un échauffement trop important du milieu réactionnel, mélangez soigneusement pendant le titrage et arrêtez le titrage immédiatement après le point de fin de titrage.

Dissolvez 0,150 g de chlorhydrate d’isoprénaline dans 10 mL d’*acide formique anhydre R* et ajoutez 50 mL d’*anhydride acétique R*. Titrez par l’*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

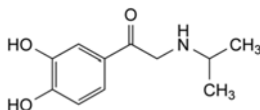
1 mL d’*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 24,77 mg de $C_{11}H_{18}ClNO_3$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l’abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

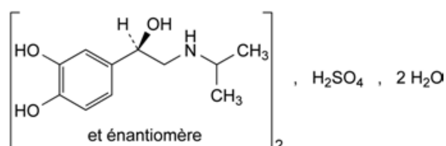


A. 1-(3,4-dihydroxyphényl)-2-[(1-méthyléthyl)amino]éthanone.

01/2008:0502

ISOPRÉNALINE (SULFATE D’)

Isoprenalini sulfas



$C_{22}H_{36}N_2O_{10}S,2H_2O$ M_r 556,6
[6700-39-6]

DÉFINITION

Sulfate de bis[(1*RS*)-1-(3,4-dihydroxyphényl)-2-[(1-méthyléthyl)amino]éthanol] dihydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l’eau, très peu soluble dans l’éthanol à 96 pour cent.

F : environ 128 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d’absorption dans l’infrarouge (*2.2.24*).
   Dissolvez 0,5 g de sulfate d’isoprénaline dans 1,5 mL d’*eau R* et ajoutez 3,5 mL de *2-propanol R*. Frottez la paroi du tube au moyen d’une baguette de verre pour amorcer la cristallisation. Recueillez les cristaux et séchez-les sous vide à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R*.
   Comparaison : mêmes opérations avec 0,5 g de *sulfate d’isoprénaline SCR*.
B. A 0,1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,9 mL d’*eau R* et 0,05 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Il apparaît une coloration verte. Ajoutez, goutte à goutte, de la *solution de bicarbonate de sodium R*. La coloration vire au bleu, puis au rouge.
C. Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l’*eau R*. Ajoutez 0,25 mL de *solution de nitrate d’argent R1*. Laissez reposer pendant 10 min. Il se forme un fin précipité gris luisant et la solution devient rose.
D. La solution S donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de sulfate d’isoprénaline dans de l’*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Utilisez dans les 2 h qui suivent la préparation.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n’est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,3 à 5,5.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l’*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Isoprénalone : l’absorbance (*2.2.25*) est au maximum de 0,20 à 310 nm.

Dissolvez 0,20 g de sulfate d’isoprénaline dans de l’*acide sulfurique 0,005 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide.

Eau (*2.5.12*) : 5,0 pour cent à 7,5 pour cent, déterminé sur 0,200 g de sulfate d’isoprénaline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulfate d’isoprénaline.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de sulfate d’isoprénaline dans 20 mL d’*acide acétique anhydre R* en chauffant légèrement si nécessaire. Ajoutez 20 mL de *méthylisobutylcétone R*. Titrez par l’*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d’*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 52,06 mg de $C_{22}H_{36}N_2O_{10}S$.

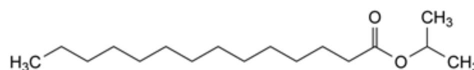
CONSERVATION

En récipient étanche, à l’abri de la lumière.

01/2008:0725

ISOPROPYLE (MYRISTATE D’)

Isopropylis myristas



$C_{17}H_{34}O_2$ M_r 270,5

DÉFINITION

Tétradécanoate de 1-méthyléthyle et quantités variables d’autres esters isopropyliques d’acides gras.

Teneur : au minimum 90,0 pour cent de $C_{17}H_{34}O_2$.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, huileux, incolore.

Solubilité : non miscible à l’eau, miscible à l’éthanol à 96 pour cent, au chlorure de méthylène, aux huiles grasses et à la paraffine liquide.

Densité : environ 0,853.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Monographies I-L

Seconde identification : A, C.

A. Indice de saponification (voir Essai).

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.
Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Superposez 2 mL d'une solution de myristate d'isopropyle à 1 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* à une solution récemment préparée de 20 mg de *diméthylaminobenzaldéhyde R* dans 2 mL d'*acide sulfurique R*. Après 2 min, une coloration rouge-jaune apparaît à la jonction des 2 liquides, puis vire progressivement au rouge.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g de myristate d'isopropyle dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,434 à 1,437.

Viscosité (*2.2.9*) : 5 mPa·s à 6 mPa·s.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 1,0.

Indice d'iode (*2.5.4*) : au maximum 1,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 202 à 212.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 5,0 g de myristate d'isopropyle.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de myristate d'isopropyle.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 50,0 mg de *tricosane R* dans de l'*heptane R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de myristate d'isopropyle dans la solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec la même solution.

Solution témoin. Dissolvez 20,0 mg de *tétradécanoate d'isopropyle SCR* dans la solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec la même solution.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 50 m, Ø = 0,2 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(cyanopropyl)siloxane R* (épaisseur du film 0,2 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:40.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 6	125 → 185
	6 - 16	185
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 µL.

Calculez la teneur pour cent en $C_{17}H_{34}O_2$ dans la substance à examiner.

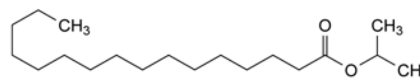
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0839

ISOPROPYLE (PALMITATE D')

Isopropylis palmitas



$C_{19}H_{38}O_2$ M_r 298,5

DÉFINITION

Hexadécanoate de 1-méthyléthyle et quantités variables d'autres esters isopropyliques d'acides gras.

Teneur : au minimum 90,0 pour cent de $C_{19}H_{38}O_2$.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, huileux, incolore.

Solubilité : non miscible à l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent, au chlorure de méthylène, aux huiles grasses et à la paraffine liquide.

Densité : environ 0,854.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Indice de saponification (voir Essai).

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.
Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Superposez 2 mL d'une solution de palmitate d'isopropyle à 1 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* à une solution récemment préparée de 20 mg de *diméthylaminobenzaldéhyde R* dans 2 mL d'*acide sulfurique R*. Après 2 min, il apparaît une coloration rouge-jaune à la jonction des 2 liquides, qui vire progressivement au rouge.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g de palmitate d'isopropyle dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,436 à 1,440.

Viscosité (*2.2.9*) : 5 mPa·s à 10 mPa·s.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 1,0.

Indice d'iode (*2.5.4*) : au maximum 1,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 183 à 193.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 5,0 g de palmitate d'isopropyle.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de palmitate d'isopropyle.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 50,0 mg de *tricosane R* dans de l'*heptane R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de palmitate d'isopropyle dans de la solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec la même solution.

Solution témoin. Dissolvez 20,0 mg d'*hexadécanoate d'isopropyle SCR* dans de la solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec la même solution.

Colonne :

- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : l = 50 m, Ø = 0,2 mm,
- *phase stationnaire* : *poly(cyanopropyl)siloxane R* (épaisseur du film 0,2 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:40.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 6	125 → 185
	6 - 16	185
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 µL.

Calculez la teneur pour cent en $C_{19}H_{38}O_2$ de la substance à examiner.

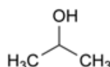
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0970

ISOPROPYLIQUE (ALCOOL)

Alcohol isopropylicus



C_3H_8O M_r 60,1
[67-63-0]

DÉFINITION

Propan-2-ol.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Densité (*2.2.5*) : 0,785 à 0,789.

B. Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,376 à 1,379.

C. A 1 mL d'alcool isopropylique, ajoutez 2 mL de *solution de dichromate de potassium R* et 1 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Chauffez à ébullition. Les vapeurs qui se dégagent colorent en vert un morceau de papier filtre imprégné de *solution de nitrobenzaldéhyde R*. Humectez le papier filtre avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*. La coloration vire au bleu.

ESSAI

Aspect. L'alcool isopropylique est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*). Diluez 1 mL d'alcool isopropylique avec de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Après 5 min, la solution est limpide (*2.2.1*).

Acidité ou alcalinité. Chauffez à faible ébullition 25 mL d'alcool isopropylique pendant 5 min. Ajoutez 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et laissez refroidir, à l'abri du dioxyde de carbone de l'air. Ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose pâle ne nécessite pas plus de 0,6 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M.*

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,30 à 230 nm, 0,10 à 250 nm, 0,03 à 270 nm, 0,02 à 290 nm et 0,01 à 310 nm.

Mesurez l'absorbance de 230 nm à 310 nm en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation. La courbe d'absorbance est lisse.

Benzène et substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner (a). Alcool isopropylique.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de *2-butanol R1* et complétez à 50,0 mL avec la solution à examiner (a). Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la solution à examiner (a).

Solution témoin (a). Prélevez 0,5 mL de *2-butanol R1* et 0,5 mL de *propanol R* et complétez à 50,0 mL avec la solution à examiner (a). Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la solution à examiner (a).

Solution témoin (b). Prélevez 100 µL de *benzène R* et complétez à 100,0 mL avec la solution à examiner (a). Prélevez 0,20 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la solution à examiner (a).

Colonne :

- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : l = 30 m, Ø = 0,32 mm,
- *phase stationnaire* : *poly[(cyanopropyl)(phényl)][diméthyl]siloxane R* (épaisseur du film 1,8 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Gaz auxiliaire : *azote pour chromatographie R* ou *hélium pour chromatographie R.*

Vitesse linéaire : 35 cm/s.

Rapport de division : 1:5.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 12	40
	12 - 32	40 → 240
	32 - 42	240
Chambre à injection		280
Détecteur		280

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Temps de rétention : benzène = environ 10 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *résolution* : au minimum 10 entre le premier pic (propanol) et le deuxième pic (2-butanol).

Limites :

- *benzène* (solution à examiner (a)) : au maximum la moitié de la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 ppm), après avoir ajusté la sensibilité de façon que la hauteur du pic correspondant au benzène dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) représente au moins 10 pour cent de l'échelle totale de l'enregistreur,
- *total des impuretés autres que le 2-butanol* (solution à examiner (b)) : au maximum 3 fois la surface du pic correspondant au 2-butanol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) (0,3 pour cent), après avoir ajusté la sensibilité de façon que la hauteur des 2 pics suivant le pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) représente au moins 50 pour cent de l'échelle totale de l'enregistreur.

Peroxydes. Dans un tube à essai à bouchon rodé de 12 mL et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez 8 mL de *solution amidonnée d'iodure de potassium R*. Remplissez entièrement

d'alcool isopropylique. Agitez énergiquement et laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 30 min. Il ne se développe aucune coloration.

Substances non volatiles : au maximum 20 ppm.

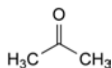
Evaporez au bain-marie à siccité 100 g d'alcool isopropylique *après avoir vérifié qu'il satisfait à l'essai des peroxydes*. Desséchez à l'étuve à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 2 mg.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'alcool isopropylique.

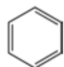
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

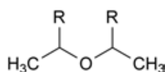
IMPURETÉS



A. propanone (acétone),



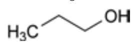
B. benzène,



C. R = CH_3 : 2-(1-méthyléthoxy)propane (éther diisopropylique),

D. R = H : éthoxyéthane (éther diéthylique),

E. CH_3-OH : méthanol,

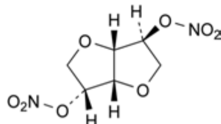


F. propan-1-ol (*n*-propanol).

01/2008:1117
corrigé 6.0

ISOSORBIDE (DINITRATE D') DILUÉ

Isosorbidi dinitras dilutus



$C_6H_8N_2O_8$ M_r 236,1

DÉFINITION

Mélange sec de dinitrate d'isosorbide et de *Lactose monohydraté (0187)* ou de *Mannitol (0559)*.

Teneur : 95,0 pour cent *m/m* à 105,0 pour cent *m/m* de la valeur indiquée sur l'étiquette en 2,5-dinitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol.

AVERTISSEMENT : le dinitrate d'isosorbide non dilué peut exploser au choc ou par chaleur excessive. Des précautions appropriées doivent être prises et seules des quantités extrêmement faibles doivent être manipulées.

CARACTÈRES

Aspect : le dinitrate d'isosorbide non dilué est une poudre cristalline fine, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : le dinitrate d'isosorbide non dilué est très peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

La solubilité du produit dilué dépend du diluant et de sa concentration.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles préparées à partir du résidu obtenu dans l'identification D.

Comparaison : *dinitrate d'isosorbide SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Agitez une quantité de substance à examiner correspondant à 10 mg de dinitrate d'isosorbide avec 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* pendant 5 min et filtrez.

Solution témoin. Agitez une quantité de *dinitrate d'isosorbide SCR* correspondant à 10 mg de dinitrate d'isosorbide avec 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* pendant 5 min et filtrez.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (5:95 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air.

Détection : pulvérisez de la *solution amidonnée d'iodure de potassium R* fraîchement préparée ; exposez à la lumière ultraviolette à 254 nm pendant 15 min et examinez à la lumière du jour.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Agitez une quantité de substance à examiner correspondant à 0,10 g de lactose ou de mannitol avec 10 mL d'*eau R*. Filtrez si nécessaire.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,10 g de *lactose R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,10 g de *mannitol R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Mélangez des volumes égaux des solutions témoins (a) et (b).

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, méthanol R, acide acétique anhydre R, chlorure d'éthylène R* (10:15:25:50 *V/V/V/V*) ; mesurez les volumes avec précision car un faible excès d'eau suffit à troubler la solution.

Dépôt : 1 µL ; séchez soigneusement les dépôts.

Développement A : sur un parcours de 15 cm.

Séchage A : dans un courant d'air chaud.

Développement B : immédiatement, sur un parcours de 15 cm, après renouvellement de la phase mobile.

Séchage B : dans un courant d'air chaud.

Détection : pulvérisez de la *solution d'acide 4-aminobenzoïque R* ; séchez dans un courant d'air froid jusqu'à disparition de l'acétone ; chauffez à 100 °C pendant 15 min et laissez refroidir ; pulvérisez une solution de *periodate de sodium R* à 2 g/L ; séchez dans un courant d'air froid ; chauffez à 100 °C pendant 15 min.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour le lactose ou à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour le mannitol.

D. Agitez une quantité de substance à examiner correspondant à 25 mg de dinitrate d'isosorbide avec 10 mL d'*acétone R* pendant 5 min. Filtrez, évaporez à siccité à une température

Monographies I-L

inférieure à 40 °C et desséchez le résidu sous une pression de 0,7 kPa sur du *pentoxyde de diphosphore R* pendant 16 h. Le point de fusion (*2.2.14*) du résidu est de 69 °C à 72 °C.

ESSAI

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Agitez une quantité de substance à examiner correspondant à 0,10 g de dinitrate d'isosorbide avec 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et filtrez.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *nitrate de potassium R* dans 1 mL d'*eau R* et complétez à 100 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acétone R, toluène R* (15:30:60 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air jusqu'à disparition complète des vapeurs d'acide acétique.

Détection : pulvérisez copieusement de la *solution amidonnée d'iodure de potassium R* fraîchement préparée ; exposez à la lumière ultraviolette à 254 nm pendant 15 min et examinez à la lumière du jour.

Limite :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent, calculé en nitrate de potassium).

Impuretés B et C. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Traitez par ultrasons pendant 15 min une quantité de substance à examiner correspondant à 25,0 mg de dinitrate d'isosorbide avec 20 mL de phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile. Filtrez à travers une membrane filtrante appropriée.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Traitez par ultrasons pendant 15 min une quantité de *dinitrate d'isosorbide SCR* correspondant à 25,0 mg de dinitrate d'isosorbide avec 20 mL de phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile. Filtrez à travers une membrane filtrante appropriée.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 10,0 mg de *2-nitrate d'isosorbide SCR* (impureté B) dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 0,1 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 10,0 mg de *mononitrate d'isosorbide SCR* (impureté C) dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 0,1 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Dissolvez 5 mg de *2-nitrate d'isosorbide SCR* (impureté B) dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile. A 1 mL de cette solution, ajoutez 0,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice aminopropylméthylsilylé pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile : *éthanol anhydre R, triméthylpentane R* (15:85 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210-215 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (c), (d) et (e).

Temps de rétention : dinitrate d'isosorbide = environ 5 min ; impureté B = environ 8 min ; impureté C = environ 11 min.

Conformité du système : solution témoin (e) :

– *résolution* : au minimum 6,0 entre les pics dus au dinitrate d'isosorbide et à l'impureté B.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,5 pour cent).

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des impuretés B et C avec les modifications suivantes.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (b).

Si les surfaces des pics dus à 2 injections successives de solution témoin (b) diffèrent de plus de 1,0 pour cent, procédez à 4 injections supplémentaires et calculez, pour les 6 injections, l'écart type relatif.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 2,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur de dinitrate d'isosorbide en pour cent de la valeur déclarée.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

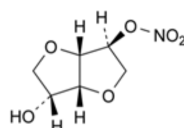
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la teneur en pour cent de dinitrate d'isosorbide.

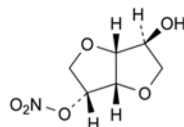
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.

A. nitrates inorganiques,



B. 2-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (2-nitrate d'isosorbide),

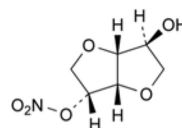


C. 5-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (5-nitrate d'isosorbide, mononitrate d'isosorbide).

01/2008:1118
corrigé 6.0

ISOSORBIDE (MONONITRATE D') DILUÉ

Isosorbidi mononitras dilutus



$C_6H_9NO_6$ M_r 191,1

Monographies I-L

DÉFINITION

Mélange sec de mononitrate d'isosorbide et de *Lactose monohydraté (0187)* ou de *Mannitol (0559)*.

Teneur : 95,0 pour cent *m/m* à 105,0 pour cent *m/m* de la valeur indiquée sur l'étiquette en 5-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol.

CARACTÈRES

Aspect : le mononitrate d'isosorbide non dilué est une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : le mononitrate d'isosorbide non dilué est facilement soluble dans l'eau, dans l'acétone, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

La solubilité du produit dilué dépend du diluant et de sa concentration.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles préparées à partir du résidu obtenu dans l'identification D.

Comparaison : *mononitrate d'isosorbide SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Agitez une quantité de substance à examiner correspondant à 10 mg de mononitrate d'isosorbide avec 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* pendant 5 min et filtrez.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *mononitrate d'isosorbide SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (5:95 *V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air.

Détection : pulvérisez de la *solution amidonnée d'iodure de potassium R* fraîchement préparée. Exposez à la lumière ultraviolette à 254 nm pendant 15 min et examinez à la lumière du jour.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Agitez une quantité de substance à examiner correspondant à 0,10 g de lactose ou de mannitol avec 10 mL d'*eau R*. Filtrez si nécessaire.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,10 g de *lactose R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,10 g de *mannitol R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Mélangez des volumes égaux des solutions témoins (a) et (b).

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, méthanol R, acide acétique anhydre R, chlorure d'éthylène R* (10:15:25:50 *V/V/V/V*) ; mesurez les volumes avec précision car un faible excès d'eau suffit à troubler la solution.

Dépôt : 1 μL ; séchez soigneusement les dépôts.

Développement A : sur un parcours de 15 cm.

Séchage A : dans un courant d'air chaud.

Développement B : immédiatement, sur un parcours de 15 cm, après renouvellement de la phase mobile.

Séchage B : dans un courant d'air chaud.

Détection : pulvérisez de la *solution d'acide 4-aminobenzoïque R* et séchez dans un courant d'air froid jusqu'à disparition de l'acétone ; chauffez à 100 °C pendant 15 min et laissez refroidir ; pulvérisez une solution de *periodate de sodium R* à 2 g/L et séchez dans un courant d'air froid ; chauffez à 100 °C pendant 15 min.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour le lactose ou à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour le mannitol.

D. Agitez une quantité de substance à examiner correspondant à 25 mg de mononitrate d'isosorbide avec 10 mL d'*acétone R* pendant 5 min. Filtrez, évaporez à siccité à une température inférieure à 40 °C et desséchez le résidu sous une pression de 0,7 kPa sur du *pentoxyde de diphosphore R* pendant 16 h. Le point de fusion (*2.2.14*) du résidu est de 89 °C à 91 °C.

ESSAI

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Agitez une quantité de substance à examiner correspondant à 0,10 g de mononitrate d'isosorbide avec 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et filtrez.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *nitrate de potassium R* dans 1 mL d'*eau R* et complétez à 100 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acétone R, toluène R* (15:30:60 *V/V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air jusqu'à disparition complète des vapeurs d'acide acétique.

Détection : pulvérisez copieusement de la *solution amidonnée d'iodure de potassium R* fraîchement préparée ; exposez à la lumière ultraviolette à 254 nm pendant 15 min et examinez à la lumière du jour.

Limite :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent, calculé en nitrate de potassium).

Impuretés B et C. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Traitez par ultrasons pendant 15 min une quantité de substance à examiner correspondant à 25,0 mg de mononitrate d'isosorbide avec 20 mL de phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile. Filtrez à travers une membrane filtrante appropriée.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *mononitrate d'isosorbide SCR* dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg de *2-nitrate d'isosorbide SCR* (impureté C) dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 0,1 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Traitez par ultrasons pendant 15 min une quantité de *dinitrate d'isosorbide SCR* (impureté B) correspondant à 10,0 mg de dinitrate d'isosorbide avec 15 mL de phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Filtrez à travers une membrane filtrante appropriée. Prélevez 0,1 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg de *mononitrate d'isosorbide SCR* et 5 mg de *2-nitrate d'isosorbide SCR* (impureté C) dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice aminopropylméthylsilylé pour chromatographie R* (10 μm).

Phase mobile : *éthanol anhydre R, triméthylpentane R* (15:85 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210-215 nm.

Injection : 10 μL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Temps de rétention : impureté B = environ 5 min ; impureté C = environ 8 min ; 5-nitrate d'isosorbide = environ 11 min.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté C et au 5-nitrate d'isosorbide.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Monographies I-L

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des impuretés B et C avec les modifications suivantes.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 μL de solution à examiner (b) et de solution témoin (a).

Si les surfaces des pics dus à 2 injections successives de solution témoin (a) diffèrent de plus de 1,0 pour cent, procédez à 4 injections supplémentaires et calculez, pour les 6 injections, l'écart type relatif.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 2,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur de mononitrate d'isosorbide en pour cent de la valeur déclarée.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

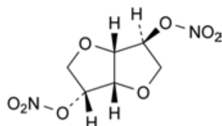
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la teneur pour cent de mononitrate d'isosorbide.

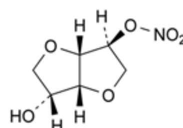
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.

A. nitrates inorganiques,



B. 2,5-dinitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (dinitrate d'isosorbide),

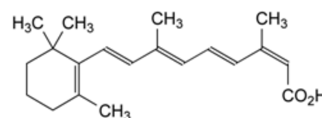


C. 2-nitrate de 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (2-nitrate d'isosorbide).

01/2011:1019

ISOTRÉTINOÏNE

Isotretinoinum



$C_{20}H_{28}O_2$ M_r 300,4

[4759-48-2]

DÉFINITION

Acide (2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)nona-2,4,6,8-tétraénoïque.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune ou orange pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

L'isotrétinoïne est sensible à l'air, à la chaleur et à la lumière, surtout en solution.

Effectuez toutes les opérations aussi rapidement que possible en évitant toute exposition à la lumière actinique ; utilisez des solutions récemment préparées.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *isotrétinoïne SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'isotrétinoïne dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*isotrétinoïne SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*isotrétinoïne SCR* et 10 mg de *trétinoïne SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acétone R, éther exempt de peroxydes R, cyclohexane R* (2:4:40:54 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 μL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez environ 5 mg d'isotrétinoïne dans 2 mL de *solution de trichlorure d'antimoine R*. Il se développe une coloration rouge intense qui vire au violet.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'isotrétinoïne dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *trétinoïne SCR* (impureté A) dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Mélangez 1,0 mL de solution témoin (a) avec 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 25,0 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (c). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg d'*isotrétinoïne pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés H et I) dans 2,5 mL de *méthanol R.*

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, méthanol R* (5:225:770 *V/V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 355 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,6 fois le temps de rétention de l'isotrétinoïne.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*isotrétinoïne pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés H et I. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport à l'isotrétinoïne (temps de rétention = environ 26 min) : impureté H = environ 0,2 ; impureté I = environ 0,3 ; impureté A = environ 1,34.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'isotrétinoïne et à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés H et I dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *impuretés H, I* : pour chaque impureté, au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *total des impuretés éluées avant le pic principal* : au maximum 1,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,7 pour cent),
– *total des impuretés éluées après le pic principal* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

0,5 g d'isotrétinoïne satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide pendant 16 h sur 1,000 g d'isotrétinoïne.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'isotrétinoïne.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g d'isotrétinoïne dans 70 mL d'*acétone R.* Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M* correspond à 30,04 mg de $C_{20}H_{28}O_2$.

CONSERVATION

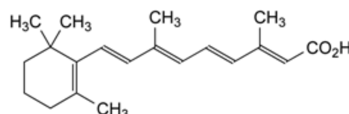
En récipient étanche, sous gaz inerte, à l'abri de la lumière.

Il est recommandé d'utiliser rapidement le contenu d'un récipient entamé et de protéger toute quantité non utilisée par une atmosphère de gaz inerte.

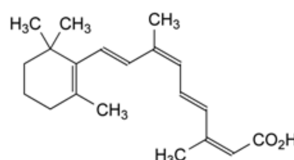
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, H, I.

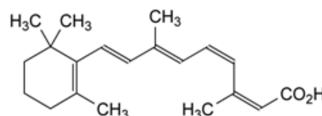
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C, D, F, G.*



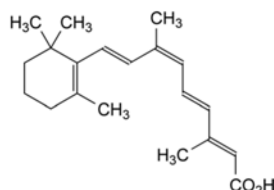
A. acide (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)nona-2,4,6,8-tétraénoïque (trétinoïne),



B. acide (2*Z*,4*E*,6*Z*,8*E*)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)nona-2,4,6,8-tétraénoïque (acide 9,13-di*cis*-rétinoïque),

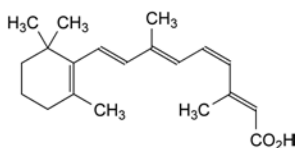


C. acide (2*Z*,4*Z*,6*E*,8*E*)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)nona-2,4,6,8-tétraénoïque (acide 11,13-di*cis*-rétinoïque),

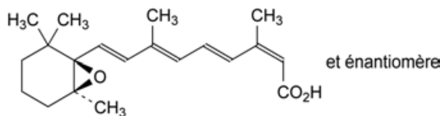


D. acide (2*E*,4*E*,6*Z*,8*E*)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)nona-2,4,6,8-tétraénoïque (acide 9-*cis*-rétinoïque),

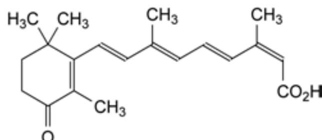
Monographies I-L



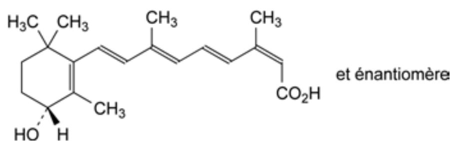
F. acide (2*E*,4*Z*,6*E*,8*E*)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-én-1-yl)nona-2,4,6,8-tétraénoïque (acide 11-*cis*-rétinoïque),



G. acide (2*Z*,4*E*,6*E*,8E)-3,7-diméthyl-9-[(1*RS*,6*SR*)-2,2,6-triméthyl-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-1-yl]nona-2,4,6,8-tétraénoïque (acide 13-*cis*-5,6-dihydro-5,6-époxyretinoïque),



H. acide (2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthyl-3-oxocyclohex-1-én-1-yl)nona-2,4,6,8-tétraénoïque (acide 13-*cis*-4-oxorétinoïque),

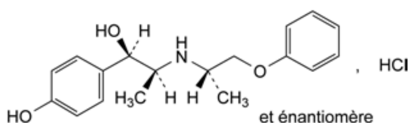


I. acide (2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-9-[(3*RS*)-3-hydroxy-2,6,6-triméthylcyclohex-1-én-1-yl]-3,7-diméthylnona-2,4,6,8-tétraénoïque (acide 13-*cis*-4-hydroxyrétinoïque).

01/2008:1119
corrigé 6.0

ISOXSUPRINE (CHLORHYDRATE D')

Isoxsuprini hydrochloridum



$C_{18}H_{24}ClNO_3$ — M_r 337,8

[579-56-6]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (1*RS*,2*SR*)-1-(4-hydroxyphényl)-2-[[(1*SR*)-1-méthyl-2-phénoxyéthyl]amino]propan-1-ol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

F : environ 205 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate d'isoxsuprine dans l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 50,0 mL avec le même acide. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximums d'absorption : à 269 nm et 275 nm.

Pouvoir de résolution (*2.2.25*) : au minimum 1,7 pour le rapport des absorbances.

Absorbance spécifique aux maximums d'absorption :

– à 269 nm : 71 à 74,
– à 275 nm : 70 à 73.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *chlorhydrate d'isoxsuprine SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément 50 mg de substance à examiner et de substance de référence dans 2 mL de *méthanol R*, ajoutez 15 mL de *chlorure de méthylène R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de chlorhydrate d'isoxsuprine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate d'isoxsuprine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (0,25:15:85 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : pulvérisez une solution de *permanganate de potassium R* à 10 g/L.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,05 mL de *solution de sulfate de cuivre R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. La solution devient bleue. Ajoutez 1 mL d'*éther R* et agitez. Laissez séparer. La phase supérieure reste incolore.

E. 2 mL de solution S donnent la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez, en chauffant légèrement si nécessaire, 0,50 g de chlorhydrate d'isoxsuprine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, refroidissez et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,0 pour la solution S.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,05° à + 0,05°, déterminé avec la solution S.

Phénones : au maximum 1,0 pour cent, calculé en impureté B.

Dissolvez 10,0 mg de chlorhydrate d'isoxsuprine dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution mesurée au maximum d'absorption à 310 nm est au maximum de 0,10.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution d'étalon interne (a). Dissolvez 0,1 g d'*hexacosane R* dans du *triméthylpentane R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution d'étalon interne (b). Prélevez 1 mL de solution d'étalon interne (a) et complétez à 50 mL avec du *triméthylpentane R*.

Solution à examiner. A 10,0 mg de chlorhydrate d'isoxsuprine, ajoutez 0,5 mL de *N-triméthylsilylimidazole R*. Chauffez à 65 °C pendant 10 min. Laissez refroidir, puis ajoutez 2,0 mL de solution d'étalon interne (b) et 2,0 mL d'*eau R*. Agitez. Utilisez la phase supérieure.

Solution témoin (a). A 10,0 mg de chlorhydrate d'isoxsuprine, ajoutez 0,5 mL de *N-triméthylsilylimidazole R*. Chauffez à 65 °C pendant 10 min. Laissez refroidir, puis ajoutez 2,0 mL de solution d'étalon interne (a) et 2,0 mL d'*eau R*. Agitez. Prélevez 1,0 mL de la phase supérieure et complétez à 50,0 mL avec du *triméthylpentane R*.

Solution témoin (b). A 10,0 mg de chlorhydrate d'isoxsuprine, ajoutez 0,5 mL de *N-triméthylsilylimidazole R*. Chauffez à 65 °C pendant 10 min. Laissez refroidir, puis ajoutez 2,0 mL de *triméthylpentane R* et 2,0 mL d'*eau R*. Agitez. Utilisez la phase supérieure.

Colonne :

– *matériau* : verre,
– *dimensions* : *l* = 1,5 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R* (125-135 µm) imprégnée de 3 pour cent *m/m* de *poly(diméthyl)siloxane R*.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 25	195
	25 - 29	195 → 215
	29 - 39	215
Chambre à injection		225
Détecteur		225

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Ordre d'élution : isoxsuprine, hexacosane.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'isoxsuprine et à l'hexacosane dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) ne présente pas de pic dont le temps de rétention est le même que celui de l'étalon interne.

Limite :

– *total* : calculez le rapport *R* entre la surface du pic dû au dérivé triméthylsilylé de l'isoxsuprine et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) ; s'il apparaît, d'autres pics que le pic principal et le pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, calculez le rapport entre la somme de la surface de ces pics et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à *R* (2,0 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate d'isoxsuprine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate d'isoxsuprine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'isoxsuprine.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate d'isoxsuprine dans 80 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 33,78 mg de $C_{18}H_{24}ClNO_3$.

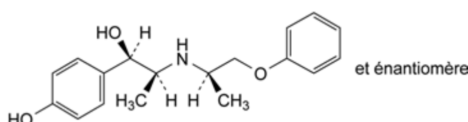
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

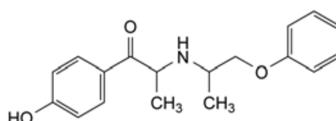
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *B*.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A*.



A. (1*RS*,2*SR*)-1-(4-hydroxyphényl)-2-[[(1*RS*)-1-méthyl-2-phénoxyéthyl]amino]propan-1-ol,

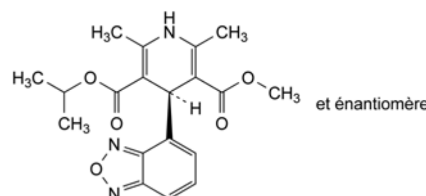


B. 1-(4-hydroxyphényl)-2-[(1-méthyl-2-phénoxyéthyl)amino]-propan-1-one.

01/2008:2110
corrigé 6.0

ISRADIPINE

Isradipinum



$C_{19}H_{21}N_3O_5$ M_r 371,4

[75695-93-1]

DÉFINITION

(4*RS*)-4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de méthyle et de 1-méthyléthyle.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, soluble dans le méthanol.

F : environ 168 °C.

Monographies I-L

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *isradipine SCR.*

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg d'isradipine dans 1 mL de *méthanol R* en utilisant, si nécessaire, un bain à ultrasons. Complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Dissolvez 50,0 mg d'isradipine dans 2 mL de *méthanol R* et complétez à 250,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg d'isradipine et 2 mg d'*impureté D d'isradipine SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 50,0 mg d'*isradipine SCR* dans 2 mL de *méthanol R* et complétez à 250,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : *acétonitrile R, tétrahydrofurane R, eau R* (125:270:625 *V/V/V*).

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 μL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de l'isradipine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*isradipine SCR* pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Rétention relative par rapport à l'isradipine (temps de rétention = environ 7 min) : impureté A = environ 0,8 ; impureté D = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'isradipine et à l'impureté D.

Limites :

- *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté D par 1,4,
- *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *impureté B* : au maximum 8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,8 pour cent),
- *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g d'isradipine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'isradipine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Détection : spectrophotomètre à 326 nm.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'isradipine.

Calculez la teneur pour cent en isradipine, à partir de la surface des pics et de la teneur déclarée de l'*isradipine SCR.*

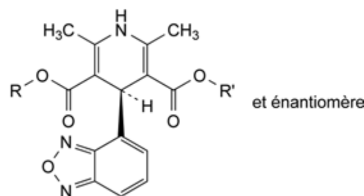
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, D.*

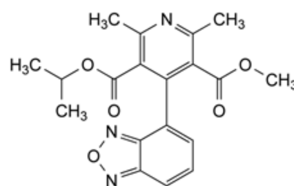
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C, E.*



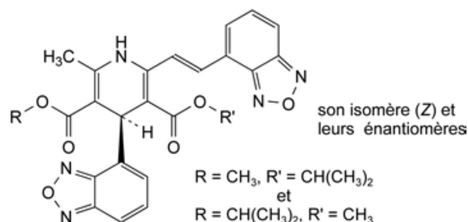
A. R = C_2H_5, R' = CH_3 : (4*RS*)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate d'éthyle et de méthyle,

B. R = R' = $CH(CH_3)_2$: (4*RS*)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de bis(1-méthyléthyle),

C. R = R' = CH_3 : (4*RS*)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle,



D. 4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de méthyle et de 1-méthyléthyle,



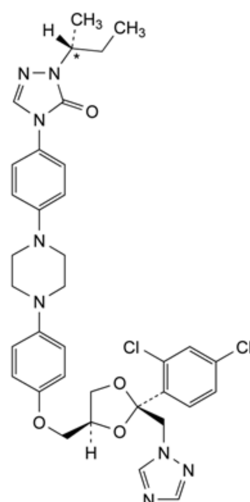
E. (4*RS*)-4-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-2-[(*EZ*)-2-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)éthényl]-6-méthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de méthyle et de 1-méthyléthyle.

Monographies I-L

01/2011:1335

ITRACONAZOLE

Itraconazolum



$C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ M_r 706
[84625-61-6]

DÉFINITION

4-[4-[4-[4-[[*cis*-2-(2,4-Dichlorophényl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényl]pipérazin-1-yl]phényl]-2-[(1*RS*)-1-méthylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *itraconazole SCR*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g d'itraconazole dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin R_6 ou B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'itraconazole dans de l'*acide chlorhydrique méthanolique R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique méthanolique R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique méthanolique R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*itraconazole pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés B, C, D, E, F et G) dans 1,0 mL d'*acide chlorhydrique méthanolique R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (3 µm ou 3,5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R1* à 27,2 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	80	20
2 - 22	80 → 50	20 → 50
22 - 27	50	50

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*itraconazole pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C, D, E, F et G.

Rétention relative par rapport à l'itraconazole (temps de rétention = environ 14 min) : impureté B = environ 0,7 ; impuretés C et D = environ 0,8 ; impureté E = environ 0,9 ; impureté F = environ 1,05 ; impureté G = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté F et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'itraconazole.

Limites :

– *impuretés B, G* : pour chaque impureté, au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impureté E* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *somme des impuretés C et D* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,8 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g d'itraconazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'itraconazole.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g d'itraconazole dans 70 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R* en agitant vigoureusement pendant au moins 10 min. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie, au deuxième point d'inflexion (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 35,3 mg de $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$.

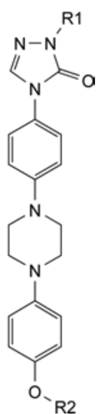
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

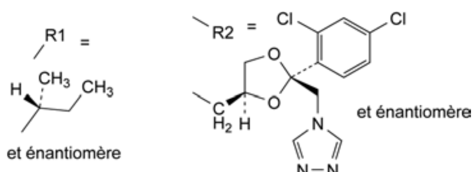
Impuretés spécifiées : B, C, D, E, G.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, F.*

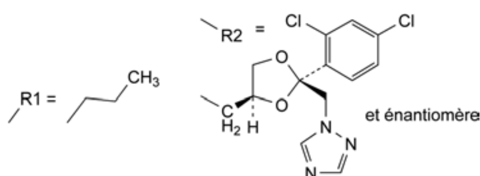




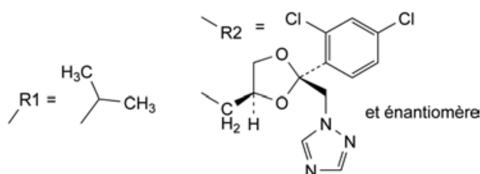
A. 4-[4-[4-(4-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]phényl]-2-[(1*RS*)-1-méthylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one,



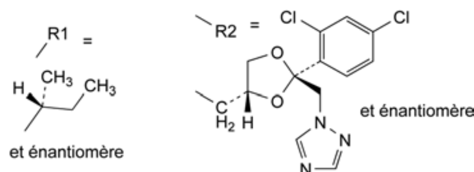
B. 4-[4-[4-[4-[[*cis*-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(4*H*-1,2,4-triazol-4-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényl]pipérazin-1-yl]phényl]-2-[(1*RS*)-1-méthylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one,



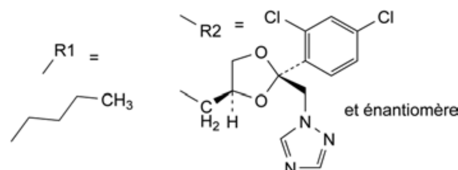
C. 4-[4-[4-[4-[[*cis*-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényl]pipérazin-1-yl]phényl]-2-propyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one,



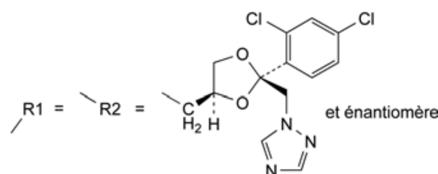
D. 4-[4-[4-[4-[[*cis*-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényl]pipérazin-1-yl]phényl]-2-(1-méthyléthyl)-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one,



E. 4-[4-[4-[4-[[*trans*-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényl]pipérazin-1-yl]phényl]-2-[(1*RS*)-1-méthylpropyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one,



F. 2-butyl-4-[4-[4-[4-[[*cis*-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényl]pipérazin-1-yl]phényl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one,

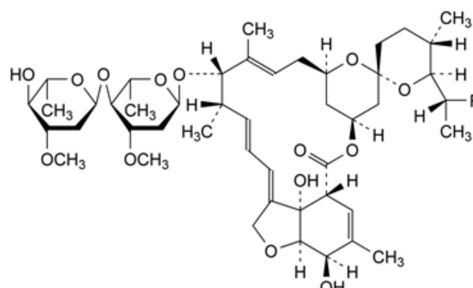


G. 4-[4-[4-[4-[[*cis*-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényl]pipérazin-1-yl]phényl]-2-[[*cis*-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one.

01/2008:1336
corrigé 6.0

IVERMECTINE

Ivermectinum



Composé	R	Formule brute	M_r
H_2B_{1a}	CH_2-CH_3	$C_{48}H_{74}O_{14}$	875
H_2B_{1b}	CH_3	$C_{47}H_{72}O_{14}$	861

Ivermectine B1a : [70161-11-4]
Ivermectine B1b : [70288-86-7]

DÉFINITION

Mélange de (2a*E*,4*E*,5′*S*,6*S*,6′*R*,7*S*,8*E*,11*R*,13*R*,15*S*,17a*R*,20*R*,20a*R*,20b*S*)-7-[[2,6-didésoxy-4-*O*-(2,6-didésoxy-3-*O*-méthyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-3-*O*-méthyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl]oxy]-20,20b-dihydroxy-5′,6,8,19-tétraméthyl-6′-[(1*S*)-1-méthylpropyl]-3′,4′,5′,6,6′,7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tétradécahydrospiro[11,15-méthano-2*H*,13*H*,17*H*-furo[4,3,2-*pq*][2,6]benzodioxacyclooctadécène-13,2′-[2*H*]pyran]-17-one (ou 5-*O*-déméthyl-22,23-dihydroavermectine A_{1a}) (composé H_2B_{1a}) et de (2a*E*,4*E*,5′*S*,6*S*,6′*R*,7*S*,8*E*,11*R*,13*R*,15*S*,17a*R*,20*R*,20a*R*,20b*S*)-7-[[2,6-didésoxy-4-*O*-(2,6-didésoxy-3-*O*-méthyl-

α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-3-*O*-méthyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl]oxy]-20,20b-dihydroxy-5′,6,8,19-tétraméthyl-6′-(1-méthyléthyl)-3′,4′,5′,6,6′,7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tétradécahydrospiro[11,15-méthano-2*H*,13*H*,17*H*-furo[4,3,2-*pq*][2,6]benzodioxacyclooctadécène-13,2′-[2*H*]pyran]-17-one (ou 5-*O*-déméthyl-25-dé(1-méthylpropyl)-25-(1-méthyléthyl)-22,23-dihydroavermectine A_{1a}) (composé H_2B_{1b}).

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur :

– ivermectine (H_2B_{1a} + H_2B_{1b}) : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre),
– rapport H_2B_{1a}/(H_2B_{1a} + H_2B_{1b}) (surfaces par chromatographie liquide) : au minimum 90,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche à blanc-jaune, légèrement hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *ivermectine SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : les 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leurs temps de rétention et leurs dimensions aux 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g d'ivermectine dans 50 mL de *toluène R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 17 à – 20 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g d'ivermectine dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg d'ivermectine dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 40,0 mg d'*ivermectine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *eau R, méthanol R, acétonitrile R* (15:34:51 *V/V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre le premier pic (composé H_2B_{1b}) et le deuxième pic (composé H_2B_{1a}) du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
– *facteur de symétrie* : au maximum 2,5 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limites :

– *impureté de rétention relative de 1,3 à 1,5* par rapport au pic principal : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,5 pour cent),
– *toute autre impureté* (sauf les 2 pics principaux) : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Ethanol et formamide. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Prélevez 0,5 mL de *propanol R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dans un tube à centrifugation, dissolvez 0,120 g d'ivermectine dans 2,0 mL de *m-xylène R* (chauffez si nécessaire dans un bain-marie à 40-50 °C). Ajoutez 2,0 mL d'*eau R*, mélangez soigneusement et centrifugez. Prélevez la couche supérieure et extrayez-la avec 2,0 mL d'*eau R*. Eliminez la couche supérieure et réunissez les couches aqueuses. Ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne. Centrifugez et éliminez tout *m*-xylène restant.

Solution témoin (a). Prélevez 3,0 g d'*éthanol R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 g de *formamide R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et 5,0 mL de solution témoin (b), et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Introduisez 2,0 mL de cette solution dans un tube à centrifugation, ajoutez 2,0 mL de *m-xylène R*, mélangez soigneusement et centrifugez. Prélevez la couche supérieure et extrayez-la avec 2,0 mL d'*eau R*. Eliminez la couche supérieure et réunissez les couches aqueuses. Ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne. Centrifugez et éliminez tout *m*-xylène restant.

Solution témoin (d). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (a) et 10,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Préparez comme décrit pour la solution témoin (c) à partir de « Introduisez 2,0 mL de cette solution... ».

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 1 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 7,5 mL/min.

Rapport de division : 1:10.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 2	50 → 80
	2 - 8,4	80 → 240
Chambre à injection		220
Détecteur		280

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (c) et (d).

Limites :

– *éthanol* : au maximum 5,0 pour cent,
– *formamide* : au maximum 3,0 pour cent.

Monographies I-L

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'ivermectine satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g d'ivermectine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'ivermectine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées.

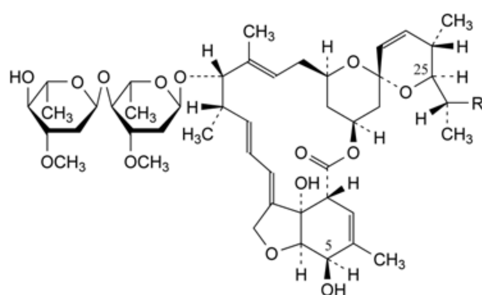
Injection : 20 µL ; injectez la solution à examiner et la solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en ivermectine (H_2B_{1a} + H_2B_{1b}) et le rapport H_2B_{1a}/(H_2B_{1a}+H_2B_{1b}) en utilisant les teneurs déclarées de l'*ivermectine SCR*.

CONSERVATION

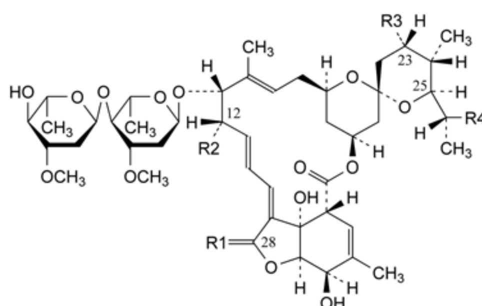
En récipient étanche.

IMPURETÉS



A. R = C_2H_5 : 5-*O*-déméthylavermectine A_{1a} (avermectine B_{1a}),

B. R = CH_3 : 5-*O*-déméthyl-25-dé(1-méthylpropyl)-25-(1-méthyléthyl)avermectine A_{1a} (avermectine B_{1b}),

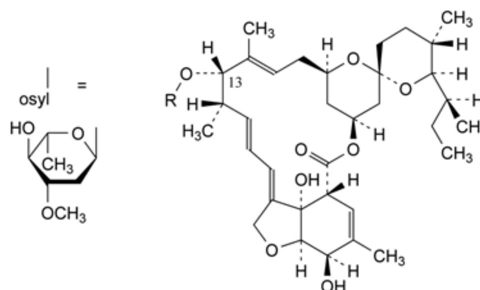


C. R1 = H_2, R2 = CH_3, R3 = OH, R4 = C_2H_5 : (23*S*)-5-*O*-déméthyl-23-hydroxy-22,23-dihydroavermectine A_{1a} (avermectine B_{2a}),

D. R1 = O, R2 = CH_3, R3 = H, R4 = C_2H_5 : 5-*O*-déméthyl-28-oxo-22,23-dihydroavermectine A_{1a} (28-oxoH_2B_{1a}),

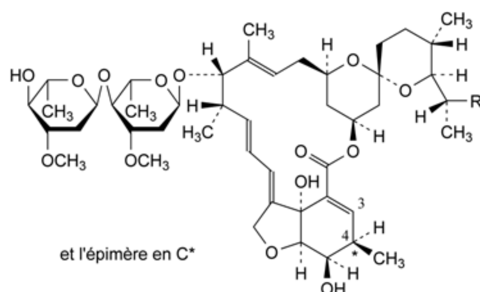
E. R1 = H_2, R2 = C_2H_5, R3 = H, R4 = C_2H_5 : 5-*O*,12-didéméthyl-12-éthyl-22,23-dihydroavermectine A_{1a} (12-déméthyl-12-éthyl-H_2B_{1a}),

F. R1 = H_2, R2 = C_2H_5, R3 = H, R4 = CH_3 : 5-*O*,12-didéméthyl-25-dé(1-méthylpropyl)-12-éthyl-25-(1-méthyléthyl)-22,23-dihydroavermectine A_{1a} (12-déméthyl-12-éthyl-H_2B_{1b}),



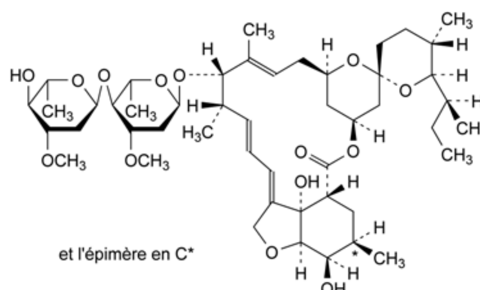
G. R = H : (6*R*,13*S*,25*R*)-5-*O*-déméthyl-28-désoxy-6,28-époxy-13-hydroxy-25-[(1*S*)-1-méthylpropyl]milbemycine B (aglycone de H_2B_{1a}),

H. R = osyl : 4′-*O*-dé(2,6-didésoxy-3-*O*-méthyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-5-*O*-déméthyl-22,23-dihydroavermectine A_{1a},



I. R = C_2-H_5 : 2,3-didéshydro-5-*O*-déméthyl-3,4,22,23-tétrahydroavermectine A_{1a} ($\Delta^{2,3}$ H_2B_{1a}),

J. R = CH_3 : 2,3-didéshydro-5-*O*-déméthyl-25-dé(1-méthylpropyl)-25-(1-méthyléthyl)-3,4,22,23-tétrahydroavermectin A_{1a} ($\Delta^{2,3}H_2B_{1b}$),



K. (4*R*) et (4*S*)-5-*O*-déméthyl-3,4,22,23-tétrahydro-avermectine A_{1a} (isomères H_4B_{1a}).

J

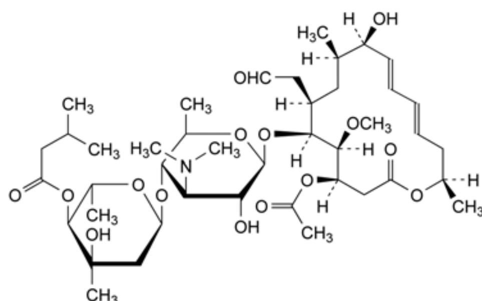
Josamycine..2483
Josamycine (propionate de).. 2485

Monographies
I-L

07/2010:1983

JOSAMYCINE

Josamycinum



$C_{42}H_{69}NO_{15}$ M_r 828
[16846-24-5]

DÉFINITION

Antibiotique macrolide obtenu par fermentation notamment à l'aide de certaines souches de *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* var. *nova*. Le constituant principal est (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-4-(acétyloxy)-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-[2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-4-*O*-(3-méthylbutanoyl)-α-L-*ribo*-hexopyranosyl]-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-10-hydroxy-5-méthoxy-9,16-diméthyl-7-(2-oxoéthyl)oxacyclohexadéca-11,13-dién-2-one.

Teneur : au minimum 900 U. Ph. Eur./mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou faiblement jaunâtre, légèrement hygroscopique.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de josamycine dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximum d'absorption : à 232 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 330 à 370.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de josamycine dans 2,5 mL de *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *josamycine SCR* dans 2,5 mL de *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *propionate de josamycine SCR* dans 2,5 mL de *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *méthanol R, acétone R, acétate d'éthyle R, toluène R, hexane R* (8:10:20:25:30 *V/V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à 100 °C pendant 10 min.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a), et différente quant à sa position de la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g de josamycine dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 65 à – 75 (substance desséchée).

Dissolvez 1,000 g de josamycine dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Laissez reposer pendant 30 min avant de mesurer le pouvoir rotatoire.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (30:70 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de josamycine dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *josamycine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). A 10 mL de solution à examiner, ajoutez 0,1 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R*, puis chauffez dans un bain-marie pendant 10 min. Mélangez 1,0 mL de cette solution avec 1,0 mL de solution à examiner.

Solution témoin (e). Dissolvez 12,5 mg de *josamycine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans 5 mL du mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 3 volumes d'une solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 67,9 g/L, 5 volumes d'une solution de *phosphate monosodique monohydraté R* à 27,6 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R*, 21 volumes d'*acétonitrile R* et complétez à 100 volumes avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : mélangez 5 volumes d'une solution de *phosphate monosodique monohydraté R* à 27,6 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R*, 50 volumes d'*acétonitrile R* et complétez à 100 volumes avec de l'*eau R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 38	100	0
38 - 55	100 → 0	0 → 100

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 232 nm.

Monographies I-L

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c), (d) et (e).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *josamycine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et E.

Rétention relative par rapport à la josamycine (temps de rétention = environ 35 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté D = environ 1,2 ; impureté E = environ 1,4.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 1,7 entre les 2 pics dus à la josamycine et le pic éluant avec une rétention relative par rapport à la josamycine d'environ 1,1,
– *temps de rétention de la josamycine* : entre 32 min et 38 min.

Si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile dans les phases mobiles.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E* (un épaulement éventuel observé sur le pic dû à l'impureté A et/ou sur le pic dû à l'impureté B n'est pas intégré séparément) : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (5,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,0 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (20,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 30 ppm.

1,0 g de josamycine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 3 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 3 h sur 1,000 g de josamycine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de josamycine.

DOSAGE

Dissolvez 30,0 mg de josamycine dans 5 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*).

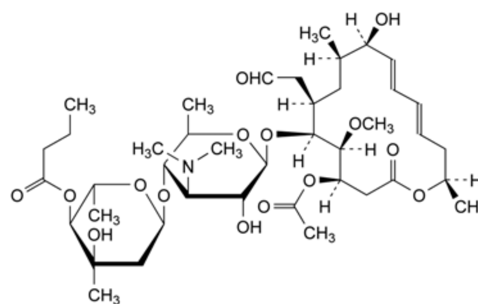
CONSERVATION

En récipient étanche.

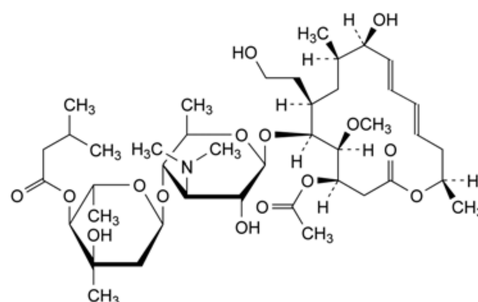
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *F, G, H, I, J, K.*

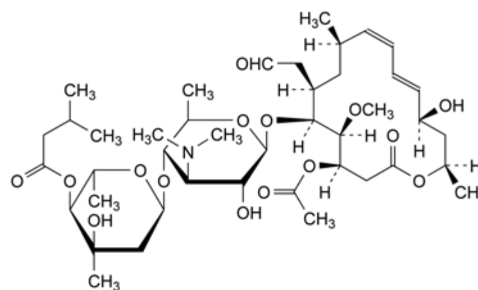


A. (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-4-(acétyloxy)-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-(2,6-didésoxy-4-*O*-butanoyl-3-*C*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-10-hydroxy-5-méthoxy-9,16-diméthyl-7-(2-oxoéthyl)oxacyclohexadéca-11,13-dién-2-one,

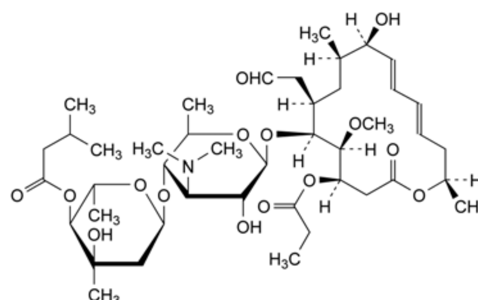


B. (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-4-(acétyloxy)-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-[2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-4-*O*-(3-méthylbutanoyl)-α-L-*ribo*-hexopyranosyl]-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-10-hydroxy-7-(2-hydroxyéthyl)-5-méthoxy-9,16-diméthyloxacyclohexadéca-11,13-dién-2-one,

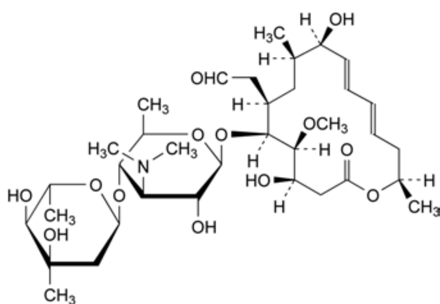
C. impureté non identifiée,



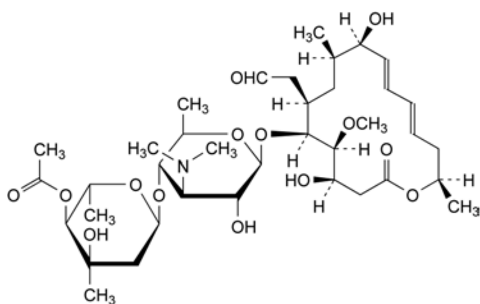
D. (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*Z*,12*E*,14*R*,16*R*)-4-(acétyloxy)-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-[2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-4-*O*-(3-méthylbutanoyl)-α-L-*ribo*-hexopyranosyl]-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-14-hydroxy-5-méthoxy-9,16-diméthyl-7-(2-oxoéthyl)oxacyclohexadéca-10,12-dién-2-one (isojosamycine),



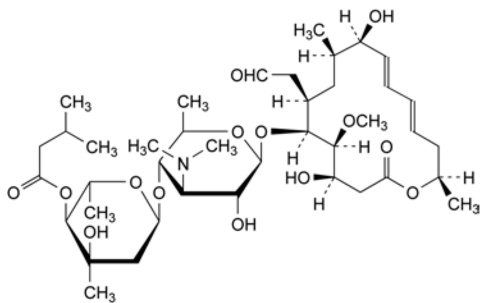
E. (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-[2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-4-*O*-(3-méthylbutanoyl)-α-L-*ribo*-hexopyranosyl]-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-10-hydroxy-5-méthoxy-9,16-diméthyl-7-(2-oxoéthyl)-4-(propanoyloxy)oxacyclohexadéca-11,13-dién-2-one,



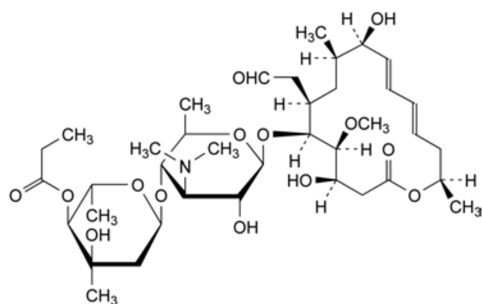
F. (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-4,10-dihydroxy-5-méthoxy-9,16-diméthyl-7-(2-oxoéthyl)oxacyclohexadéca-11,13-dién-2-one,



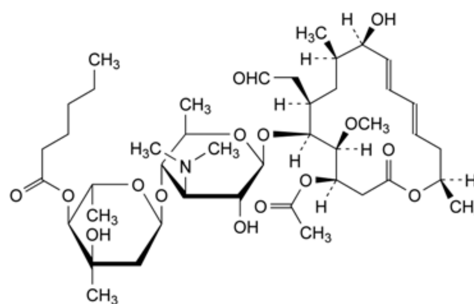
G. (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6-[[4-*O*-(4-*O*-acétyl-2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)-3,6-didésoxy-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-4,10-dihydroxy-5-méthoxy-9,16-diméthyl-7-(2-oxoéthyl)oxacyclohexadéca-11,13-dién-2-one,



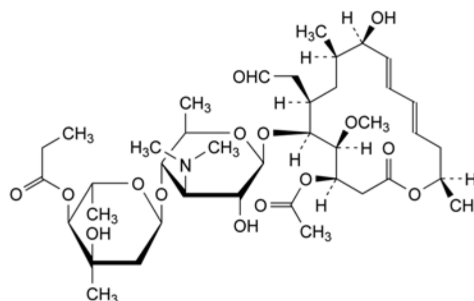
H. (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-[2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-4-*O*-(3-méthylbutanoyl)-α-L-*ribo*-hexopyranosyl]-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-4,10-dihydroxy-5-méthoxy-9,16-diméthyl-7-(2-oxoéthyl)oxacyclohexadéca-11,13-dién-2-one,



I. (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-4-*O*-propanoyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-4,10-dihydroxy-5-méthoxy-9,16-diméthyl-7-(2-oxoéthyl)oxacyclohexadéca-11,13-dién-2-one,



J. (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-4-(acétyloxy)-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-(2,6-didésoxy-4-*O*-hexanoyl-3-*C*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-10-hydroxy-5-méthoxy-9,16-diméthyl-7-(2-oxoéthyl)oxacyclohexadéca-11,13-dién-2-one,

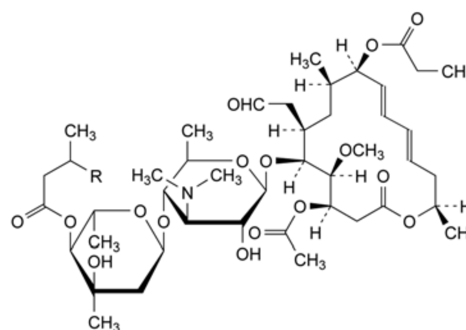


K. (4*R*,5S,6S,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-4-(acétyloxy)-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-4-*O*-propanoyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-10-hydroxy-5-méthoxy-9,16-diméthyl-7-(2-oxoéthyl)oxacyclohexadéca-11,13-dién-2-one.

01/2008:1982
corrigé 6.0

JOSAMYCINE (PROPIONATE DE)

Josamycini propionas



Propionate de leucomycine	R	Formule brute	*Mr*
A3	CH_3	$C_{45}H_{73}NO_{16}$	884
A4	H	$C_{44}H_{71}NO_{16}$	870

DÉFINITION

Ester propionique d'un antibiotique macrolide élaboré par certaines souches de *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* var. *nova*, ou obtenu par tout autre moyen, dont le constituant principal est le propionate de (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-4-(acétyloxy)-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-[2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-4-*O*-(3-méthylbutanoyl)-α-L-*ribo*-hexopyranosyl]-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-méthoxy-9,16-diméthyl-7-(2-oxoéthyl)-10-(propanoyloxy)oxacyclohexadéca-11,13-dièn-2-one (propionate de leucomycine A3).

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur :

– au minimum 843 U. Ph. Eur./mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou faiblement jaunâtre, légèrement hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C.

Préparez les solutions dans le méthanol immédiatement avant emploi.

A. Dissolvez 0,10 g de propionate de josamycine dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*. Examinée de 220 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 231 nm. L'absorbance spécifique à ce maximum d'absorption est de 310 à 350.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de propionate de josamycine dans du *méthanol R* et complétez à 1 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *propionate de josamycine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 1 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *josamycine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 1 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *spiramycine SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 1 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Mélangez 0,5 mL de solution témoin (a) et 0,5 mL de solution témoin (b).

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *méthanol R, acétone R, acétate d'éthyle R, toluène R, hexane R* (8:10:20:25:30 *V/V/V/V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à 100 °C pendant 10 min.

Détection : pulvérisez de l'*acide sulfurique dilué R* et chauffez à 100 °C pendant 10 min.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a), et différente quant à sa position de la tache principale des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (b) et (c).

C. Dissolvez environ 10 mg de propionate de josamycine dans 5 mL d'*acide chlorhydrique R1*, puis laissez reposer pendant 10-20 min. Il se développe une coloration rose qui vire ensuite au brun.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1 g de propionate de josamycine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 65 à – 75 (substance desséchée).

Dissolvez 1,000 g de propionate de josamycine dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Laissez reposer pendant 30 min avant de mesurer le pouvoir rotatoire.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de propionate de josamycine dans de l'*acétonitrile pour chromatographie R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *propionate de josamycine SCR* dans de l'*acétonitrile pour chromatographie R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de propionate de josamycine dans 10 mL de *méthanol R*, ajoutez 40 μL d'*acide phosphorique dilué R*. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min puis injectez.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile pour chromatographie R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R*, solution d'*acétate d'ammonium R* à 15,4 g/L préalablement ajustée à pH 6,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R* (60:40 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 232 nm.

Injection : 20 μL de solution à examiner et des solutions témoin (b) et (c).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du propionate de leucomycine A3.

Rétention relative par rapport au propionate de leucomycine A3 (temps de rétention = environ 18 min) : impureté E = environ 0,2 ; impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,5 ; propionate de leucomycine A4 = environ 0,7 ; impureté C = environ 1,4 ; impureté D = environ 2,0.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les 2 pics éluant avec une rétention relative par rapport au propionate de leucomycine A3 de 0,5 et 0,7.

Limites :

– *impureté D* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
– *impuretés A, B, C, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
– *total* : au maximum 7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve sous vide à 60 °C pendant 3 h sur 1,000 g de propionate de josamycine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de propionate de josamycine.

DOSAGE

Dissolvez 40,0 mg de propionate de josamycine dans 20 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec de la *solution tampon phosphate pH 5,6 R*.

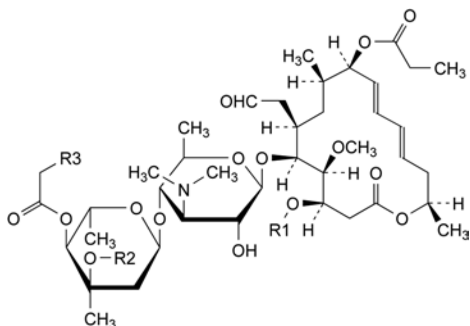
Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*).

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

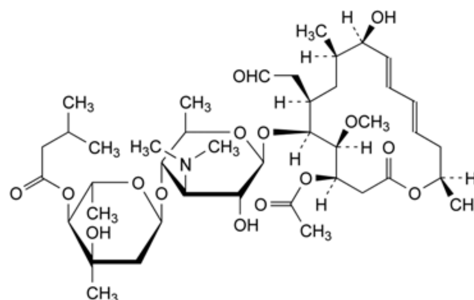


A. R1 = CO-CH_3, R2 = R3 = H : 9-propionate de leucomycine A8,

B. R1 = R2 = H, R3 = C_2H_5 : 9-propionate de leucomycine A5,

C. R1 = CO-C_2H_5, R2 = H, R3 = $CH(CH_3)_2$: 9-propionate de platenomycine A1,

D. R1 = CO-CH_3, R2 = CO-C_2H_5, R3 = $CH(CH_3)_2$: 3″,9-dipropionate de leucomycine A3,



E. (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-4-(acétyloxy)-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-[2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-4-*O*-(3-méthylbutanoyl)-α-L-*ribo*-hexopyranosyl]-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-10-hydroxy-5-méthoxy-9,16-diméthyl-7-(2-oxoéthyl)oxacyclohexadéca-11,13-dién-2-one (josamycine).

Monographies I-L

Monographies I-L

K

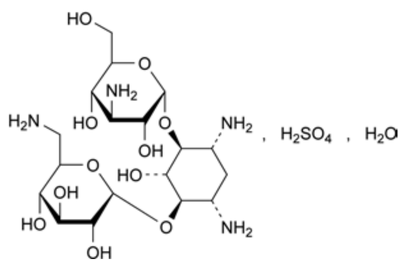
Kanamycine (monosulfate de)....2491
Kanamycine (sulfate acide de)....2492
Kaolin lourd....2493
Kétamine (chlorhydrate de)....2493
Kétoconazole....2494
Kétoprofène....2496
Kétorolac trométamol....2498
Kétotifène (hydrogénofumarate de)....2499

Monographies
I-L

01/2008:0032

KANAMYCINE (MONOSULFATE DE)

Kanamycini monosulfas



$C_{18}H_{38}N_4O_{15}S,H_2O$ M_r 601

DÉFINITION

Le monosulfate de kanamycine, sulfate de 6-*O*-(3-amino-3-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-4-*O*-(6-amino-6-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-2-désoxy-D-streptamine, est une substance antimicrobienne élaborée par certaines souches de *Streptomyces kanamyceticus*. L'activité du monosulfate de kanamycine n'est pas inférieure à 750 UI/mg, calculée par rapport à la substance desséchée.

PRODUCTION

Le monosulfate de kanamycine est produit par des méthodes permettant d'éliminer ou de réduire les substances hypotensives.

La méthode de production utilisée est validée de façon à démontrer que le produit satisferait à l'essai suivant si celui-ci lui était appliqué :

Toxicité anormale (*2.6.9*). Injectez à chaque souris 0,5 mL d'une solution contenant 2 mg de monosulfate de kanamycine par millilitre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, soluble dans environ 8 parties d'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'une couche de 0,75 mm d'épaisseur d'un enduit préparé comme suit : mélangez 0,3 g de *carbomère R* avec 240 mL d'*eau R* en agitant modérément pendant 1 h. Sans cesser d'agiter, neutralisez à pH 7 par addition progressive de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, puis ajoutez 30 g de *gel de silice H R*

   Chauffez la plaque à 110 °C pendant 1 h, laissez refroidir et utilisez immédiatement.

   Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de monosulfate de kanamycine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

   Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *monosulfate de kanamycine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

   Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *monosulfate de kanamycine SCR*, 10 mg de *sulfate de néomycine SCR* et 10 mg de *sulfate de streptomycine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

   Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 12 cm avec une solution de *phosphate monopotassique R* à 70 g/L. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Pulvérisez un mélange à volumes égaux d'une solution de *1,3-dihydroxynaphtalène R* à 2 g/L dans l'*alcool R* et d'une solution d'*acide sulfurique R* à 460 g/L. Chauffez à 150 °C pendant 5 min à 10 min. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions, à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 3 taches nettement séparées.

B. Dissolvez 0,5 g de monosulfate de kanamycine dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 10 mL de *solution d'acide picrique R*. Amorcez la cristallisation, si nécessaire, en frottant la paroi du tube avec une baguette de verre et laissez reposer. Recueillez les cristaux, lavez-les avec 20 mL d'*eau R* et filtrez. Séchez à 100 °C. Les cristaux fondent (*2.2.14*) en se décomposant vers 235 °C.

C. Dissolvez 50 mg environ de monosulfate de kanamycine dans 2 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'une solution de *ninhydrine R* à 10 g/L. Chauffez au bain-marie pendant quelques minutes. Il se développe une coloration violette.

D. Le monosulfate de kanamycine donne les réactions des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,20 g de monosulfate de kanamycine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 6,5 à 8,5.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Déterminé avec la solution S et calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 112 à + 123.

Kanamycine B. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque préparée selon les indications figurant à l'identification A.

Chauffez la plaque à 110 °C pendant 1 h, laissez refroidir et utilisez immédiatement.

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g de monosulfate de kanamycine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 4 mg de *sulfate de kanamycine B SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 4 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 12 cm avec une solution de *phosphate monopotassique R* à 70 g/L. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Pulvérisez le *réactif à la ninhydrine et au chlorure stanneux R*. Chauffez à 110 °C pendant 15 min. S'il apparaît une tache correspondant à la kanamycine B dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (4,0 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à 60 °C pendant 3 h sous une pression ne dépassant pas 670 Pa sur 1,00 g de monosulfate de kanamycine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de monosulfate de kanamycine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,5 pour cent.

Sulfate. Dissolvez 0,250 g de monosulfate de kanamycine dans 100 mL d'*eau R*. Ajustez le pH à 11 avec de l'*ammoniaque concentrée R*. Ajoutez 10,0 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* et 0,5 mg environ de *pourpre de phtaléine R*. Titrez par l'*édétate de sodium 0,1 M* en ajoutant 50 mL d'*alcool R* au moment où la coloration de la solution commence à changer. Continuez le titrage jusqu'à disparition de la coloration bleu violacé.

1 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* correspond à 9,606 mg de sulfate (SO_4).

Le monosulfate de kanamycine contient au minimum 15,0 pour cent et au maximum 17,0 pour cent de sulfate (SO_4), calculé par rapport à la substance desséchée.

Pyrogènes (*2.6.8*). Le monosulfate de kanamycine destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes satisfait également à

l'essai des pyrogènes. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 1 mL d'une solution contenant 10 mg de monosulfate de kanamycine par millilitre d'*eau pour préparations injectables R*.

TITRAGE

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*).

CONSERVATION

Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, à fermeture inviolable.

01/2008:0033
corrigé 6.0

KANAMYCINE (SULFATE ACIDE DE)

Kanamycini sulfas acidus

DÉFINITION

Le sulfate acide de kanamycine est une forme de sulfate de kanamycine obtenue par addition d'acide sulfurique à une solution de monosulfate de kanamycine et dessiccation par une méthode appropriée. L'activité du sulfate acide de kanamycine n'est pas inférieure à 670 UI/mg, calculée par rapport à la substance desséchée.

Produit de fermentation.

PRODUCTION

Le sulfate acide de kanamycine est produit par des méthodes permettant d'éliminer ou de réduire les substances hypotensives.

La méthode de production utilisée est validée de façon à démontrer que le produit satisferait à l'essai suivant si celui-ci lui était appliqué.

Toxicité anormale (*2.6.9*). Injectez à chaque souris 0,5 mL d'une solution contenant 2 mg de sulfate acide de kanamycine par millilitre.

CARACTÈRES

Poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique, soluble dans environ une partie d'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'une couche de 0,75 mm d'épaisseur d'un enduit préparé comme suit : mélangez 0,3 g de *carbomère R* avec 240 mL d'*eau R* en agitant modérément pendant 1 h. Sans cesser d'agiter, neutralisez à pH 7 par addition progressive de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, puis ajoutez 30 g de *gel de silice H R*.

Chauffez la plaque à 110 °C pendant 1 h, laissez refroidir et utilisez immédiatement.

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de sulfate acide de kanamycine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *monosulfate de kanamycine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *monosulfate de kanamycine SCR*, 10 mg de *sulfate de néomycine SCR* et 10 mg de *sulfate de streptomycine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 12 cm avec une solution de *phosphate monopotassique R* à 70 g/L. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Pulvérisez un mélange à volumes égaux d'une solution de *1,3-dihydroxynaphtalène R* à 2 g/L dans l'*alcool R* et d'une solution d'*acide sulfurique R* à 460 g/L. Chauffez à 150 °C pendant 5 min à 10 min. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions, à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 3 taches nettement séparées.

B. Dissolvez 0,5 g de sulfate acide de kanamycine dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 10 mL de *solution d'acide picrique R*. Amorcez la cristallisation, si nécessaire, en frottant la paroi du tube avec une baguette de verre et laissez reposer. Recueillez les cristaux, lavez-les avec 20 mL d'*eau R* et filtrez. Séchez à 100 °C. Les cristaux fondent (*2.2.14*) en se décomposant vers 235 °C.

C. Dissolvez 50 mg environ de sulfate acide de kanamycine dans 2 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'une solution de *ninhydrine R* à 10 g/L. Chauffez au bain-marie pendant quelques minutes. Il se développe une coloration violette.

D. Le sulfate acide de kanamycine donne les réactions des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,20 g de sulfate acide de kanamycine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 5,5 à 7,5.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Déterminé avec la solution S et calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 103 à + 115.

Kanamycine B. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque préparée selon les indications figurant à l'identification A.

Chauffez la plaque à 110 °C pendant 1 h, laissez refroidir et utilisez immédiatement.

Solution à examiner. Dissolvez 0,11 g de sulfate acide de kanamycine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 4 mg de *sulfate de kanamycine B SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 4 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 12 cm avec une solution de *phosphate monopotassique R* à 70 g/L. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Pulvérisez le *réactif à la ninhydrine et au chlorure stanneux R*. Chauffez à 110 °C pendant 15 min. S'il apparaît une tache correspondant à la kanamycine B dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (4,0 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à 60 °C pendant 3 h à une pression ne dépassant pas 670 Pa sur 1,00 g de sulfate acide de kanamycine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 5,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de sulfate acide de kanamycine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,5 pour cent.

Sulfate. Dissolvez 0,175 g de sulfate acide de kanamycine dans 100 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 11 avec de l'*ammoniaque concentrée R*. Ajoutez 10,0 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* et 0,5 mg environ de *pourpre de phtaléine R*. Titrez par l'*édétate de sodium 0,1 M* en ajoutant 50 mL d'*alcool R* au moment où la coloration de la solution commence à changer. Continuez le titrage jusqu'à disparition de la coloration bleu violacé.

1 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* correspond à 9,606 mg de sulfate (SO_4).

Le sulfate acide de kanamycine contient au minimum 23,0 pour cent et au maximum 26,0 pour cent de sulfate (SO_4), calculé par rapport à la substance desséchée.

Pyrogènes (*2.6.8*). Le sulfate acide de kanamycine destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes satisfait également à l'essai des pyrogènes. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 1 mL d'une solution contenant 10 mg de sulfate acide de kanamycine par millilitre d'*eau pour préparations injectables R*.

TITRAGE

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*).

Utilisez comme substance de référence le *monosulfate de kanamycine SCR*.

CONSERVATION

Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, à fermeture inviolable.

07/2010:0503

KAOLIN LOURD

Kaolinum ponderosum

DÉFINITION

Silicate d'aluminium hydraté naturel purifié, de composition variable.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-gris, fine, grasse au toucher.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques.

IDENTIFICATION

A. Dans un creuset métallique, chauffez jusqu'à fusion un mélange de 0,5 g de kaolin lourd, de 1 g de *nitrate de potassium R* et de 3 g de *carbonate de sodium R*. Laissez refroidir. Reprenez le résidu avec 20 mL d'*eau R* bouillante et filtrez. Lavez le résidu avec 50 mL d'*eau R*, reprenez-le ensuite par 1 mL d'*acide chlorhydrique R* et 5 mL d'*eau R*, puis filtrez. Au filtrat, ajoutez 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et filtrez. A ce dernier filtrat, ajoutez 3 mL de *solution de chlorure d'ammonium R*. Il se forme un précipité blanc gélatineux.

B. Dans une éprouvette graduée de 100 mL, d'un diamètre d'environ 30 mm, versez 100 mL d'une solution de *laurilsulfate de sodium R* à 10 g/L. Divisez 2,0 g de kaolin lourd en 20 parties et versez 1 partie toutes les 2 min dans le liquide de l'éprouvette en laissant sédimenter chaque partie avant d'ajouter la suivante. Laissez reposer pendant 2 h. Le volume apparent du sédiment n'est pas supérieur à 5 mL.

C. 0,25 g de kaolin lourd donne la réaction des silicates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Agitez 4 g de kaolin lourd avec un mélange de 6 mL d'*acide acétique R* et de 34 mL d'*eau distillée R* pendant 1 min, puis filtrez.

Acidité ou alcalinité. Agitez 1,0 g de kaolin lourd avec 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 2 min, puis filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,25 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Impuretés organiques. Dans un tube à calcination, chauffez au rouge 0,3 g de kaolin lourd. Le résidu est à peine plus coloré que le produit initial.

Pouvoir d'absorption. Dans un tube à essai muni d'un bouchon rodé, agitez 1,0 g de kaolin lourd avec 10,0 mL d'une solution de *bleu de méthylène R* à 3,7 g/L pendant 2 min et laissez décanter. Centrifugez et diluez au 1/100 dans de l'*eau R*. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'une solution de *bleu de méthylène R* à 0,03 g/L.

Pouvoir de gonflement. Triturez 2 g de kaolin lourd avec 2 mL d'*eau R*. Le mélange ne coule pas.

Substances solubles dans l'acide chlorhydrique dilué : au maximum 1 pour cent.

Chauffez à ébullition pendant 5 min un mélange de 5,0 g de kaolin lourd, de 7,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 27,5 mL d'*eau R*. Filtrez, puis lavez le résidu sur le filtre avec de l'*eau R*. Réunissez le filtrat et l'eau de lavage, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. A 10,0 mL de cette solution, ajoutez 1,5 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Evaporez au bain-marie à siccité et calcinez. La masse du résidu est au maximum de 10 mg.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 250 ppm.

Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,1 pour cent.

Prélevez 1,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 250 ppm.

Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds extractibles (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

A 5 mL de la solution préparée pour l'essai des substances solubles dans l'acide chlorhydrique dilué, ajoutez 5 mL d'*eau R* et 10 mL d'*acide chlorhydrique R*, agitez avec 25 mL de *méthylisobutylcétone R* pendant 2 min, puis séparez les couches. Evaporez la couche aqueuse au bain-marie à siccité. Dissolvez le résidu dans 1 mL d'*acide acétique R* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*, puis filtrez. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Si le kaolin lourd est destiné à l'usage interne, l'essai prescrit ci-dessus est remplacé par l'essai suivant des métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 25 ppm.

A 10 mL de la solution préparée pour l'essai des substances solubles dans l'acide chlorhydrique dilué, ajoutez 10 mL d'*eau R* et 20 mL d'*acide chlorhydrique R*, agitez avec 25 mL de *méthylisobutylcétone R* pendant 2 min, puis séparez les couches. Evaporez la couche aqueuse au bain-marie à siccité. Dissolvez le résidu dans 1 mL d'*acide acétique R* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*, puis filtrez. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

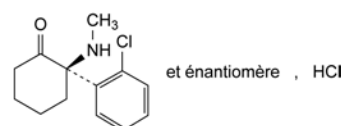
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique si la substance est destinée ou non à l'usage interne.

01/2008:1020

KÉTAMINE (CHLORHYDRATE DE)

Ketamini hydrochloridum



$C_{13}H_{17}Cl_2NO$ M_r 274,2

[1867-66-9]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (*RS*)-2-(2-chlorophényl)-2-(méthylamino)-cyclohexanone.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent.

Monographies I-L

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 260 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

A. Angle de rotation optique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de kétamine SCR*.

C. Le chlorhydrate de kétamine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de chlorhydrate de kétamine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 4,1.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,2° à + 0,2°.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de kétamine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg d'*impureté A de kétamine SCR* dans la phase mobile, à l'aide d'ultrasons si nécessaire, et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution, ajoutez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Préparez extemporanément.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Précolonne :

– *dimensions* : *l* = 4 mm, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile : dissolvez 0,95 g d'*hexanesulfonate de sodium R* dans 1 litre d'un mélange de 25 volumes d'*acétonitrile R* et de 75 volumes d'*eau R*, et ajoutez 4 mL d'*acide acétique R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 10 fois le temps de rétention de la kétamine.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *temps de rétention* : kétamine = 3 min à 4,5 min,
– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et à la kétamine.

Limites :

– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de kétamine.

DOSAGE

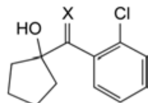
Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de kétamine dans 50 mL de *méthanol R* et ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 27,42 mg de $C_{13}H_{17}Cl_2NO$.

CONSERVATION

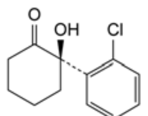
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. X = N-CH_3 : 1-[(2-chlorophényl)(méthylimino)méthyl]-cyclopentanol,

C. X = O : (2-chlorophényl)(1-hydroxycyclopentyl)méthanone,

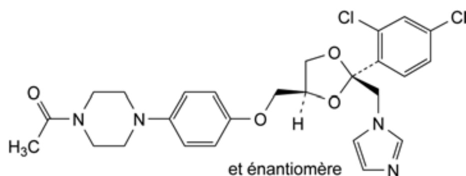


B. (2*RS*)-2-(2-chlorophényl)-2-hydroxycyclohexanone.

01/2008:0921
corrigé 6.0

KÉTOCONAZOLE

Ketoconazolum



$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$ M_r 531,4

[65277-42-1]

DÉFINITION

1-Acétyl-4-[4-[[(2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényl]-pipérazine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 148 °C à 152 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles.
Comparaison : *kétoconazole SCR*.

Monographies I-L

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 30 mg de kétoconazole dans la phase mobile et complétez à 5 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 30 mg de *kétoconazole SCR* dans la phase mobile et complétez à 5 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 30 mg de *kétoconazole SCR* et 30 mg de *nitrate d'éconazole SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 5 mL avec la phase mobile.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé pour CCM R*.

Phase mobile : *solution d'acétate d'ammonium R, dioxane R, méthanol R* (20:40:40 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud pendant 15 min.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dans un creuset de porcelaine, introduisez environ 30 mg de kétoconazole et ajoutez 0,3 g de *carbonate de sodium anhydre R*. Chauffez sur une flamme nue pendant 10 min. Laissez refroidir. Dissolvez le résidu dans 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et filtrez. Ajoutez 1 mL d'*eau R* à 1 mL du filtrat. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de kétoconazole dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de kétoconazole dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *kétoconazole SCR* et 2,5 mg de *chlorhydrate de lopéramide SCR* dans du *méthanol R,* puis complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acétonitrile R1,* solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 3,4 g/L (5:95 *V/V*),

– *phase mobile B* : *acétonitrile R1,* solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 3,4 g/L (50:50 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	100 → 0	0 → 100
10 - 15	0	100

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Equilibrage : avec de l'*acétonitrile R* pendant au moins 30 min, puis avec la phase mobile A pendant au moins 5 min.

Injection : 10 µL ; injectez du *méthanol R* comme blanc.

Temps de rétention : kétoconazole = environ 6 min ; lopéramide = environ 8 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 15 entre les pics dus au kétoconazole et au lopéramide ; si nécessaire, ajustez la concentration finale en acétonitrile dans la phase mobile ou ajustez la programmation du temps pour le gradient linéaire d'élution.

Limites :

– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de kétoconazole satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de kétoconazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de kétoconazole.

DOSAGE

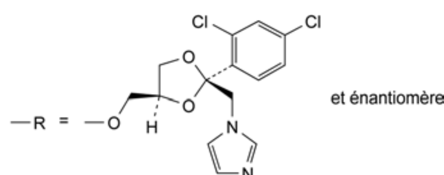
Dissolvez 0,200 g de kétoconazole dans 70 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

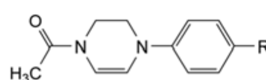
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 26,57 mg de $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$.

CONSERVATION

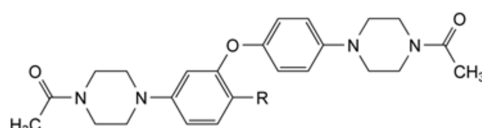
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

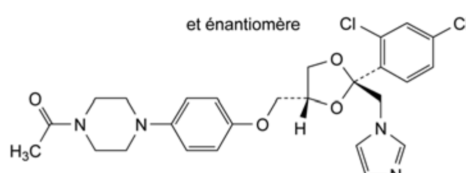




A. 1-acétyl-4-[4-[[(2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényl]-1,2,3,4-tétrahydropyrazine,

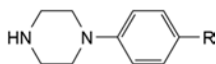


B. 1-acétyl-4-[4-[[(2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]-3-[4-(4-acétylpipérazin-1-yl)phénoxy]phényl]pipérazine,

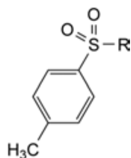


C. 1-acétyl-4-[4-[[(2*RS*,4*RS*)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényl]pipérazine,

Monographies I-L



D. 1-[4-[[(2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényl]pipérazine,

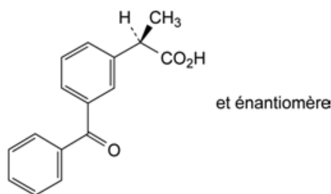


E. 4-méthylbenzènesulfonate de [(2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthyle.

07/2010:0922

KÉTOPROFÈNE

Ketoprofenum



$C_{16}H_{14}O_3$ M_r 254,3
[22071-15-4]

DÉFINITION

Acide (2*RS*)-2-(3-benzoylphényl)propanoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 94 °C à 97 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de kétoprofène dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R.*

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 255 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 615 à 680.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *kétoprofène SCR.*

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de kétoprofène dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *kétoprofène SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*indométacine SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. A 1 mL de cette solution, ajoutez 1 mL de solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, chlorure de méthylène R, acétone R* (1:49:50 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de kétoprofène dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de kétoprofène dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de kétoprofène SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté C de kétoprofène SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution témoin (b).

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 350 m^2/g et un diamètre de pores de 10 nm.

Phase mobile : mélangez 2 volumes de *solution tampon phosphate pH 3,5 R* récemment préparée, 43 volumes d'*acétonitrile R* et 55 volumes d'*eau R.*

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 233 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté A ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté C.

Enregistrement : 7 fois le temps de rétention du kétoprofène.

Rétention relative par rapport au kétoprofène (temps de rétention = environ 7 min) : impureté C = environ 0,3 ; impureté E = environ 0,69 ; impureté B = environ 0,73 ; impureté D = environ 1,35 ; impureté A = environ 1,5 ; impureté F = environ 2,0 .

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 7,0 entre les pics dus au kétoprofène et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),

Monographies I-L

– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),

– *impuretés B, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),

– *somme des impuretés autres que A et C* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de kétoprofène satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,67 kPa sur 1,000 g de kétoprofène.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de kétoprofène.

DOSAGE

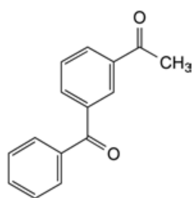
Dissolvez 0,200 g de kétoprofène dans 25 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 25 mL d'*eau R* et titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 25,43 mg de $C_{16}H_{14}O_3$.

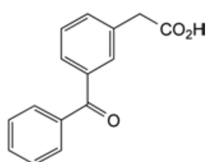
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

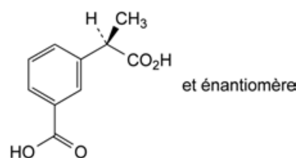
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: G, H, I, J, K, L.*



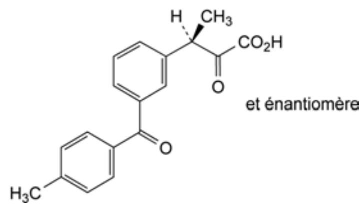
A. 1-(3-benzoylphényl)éthanone,



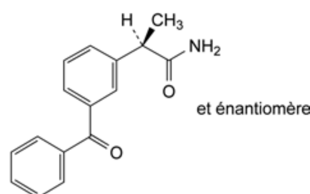
B. acide (3-benzoylphényl)acétique,



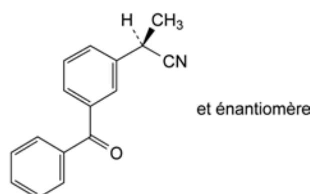
C. acide 3-[(1*RS*)-1-carboxyéthyl]benzoïque,



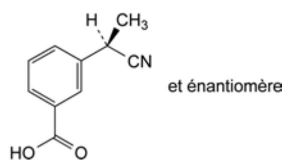
D. acide (2*RS*)-2-[3-(4-méthylbenzoyl)phényl]propanoïque,



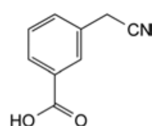
E. (2*RS*)-2-(3-benzoylphényl)propanamide,



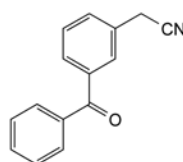
F. (2*RS*)-2-(3-benzoylphényl)propanenitrile,



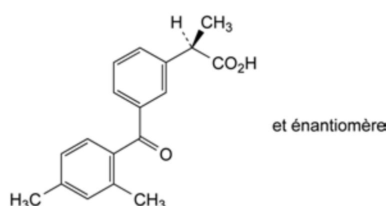
G. acide 3-[(1*RS*)-1-cyanoéthyl]benzoïque,



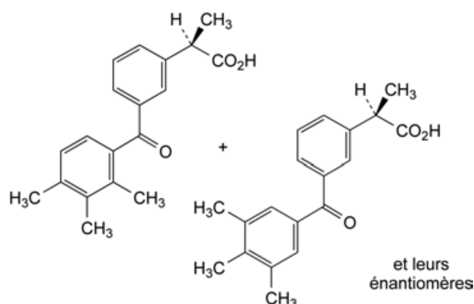
H. acide 3-(cyanométhyl)benzoïque,



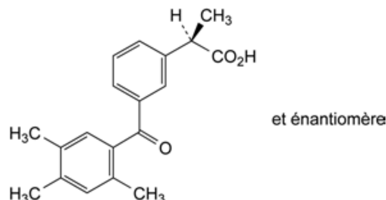
I. (3-benzoylphényl)éthanenitrile,



J. acide (2*RS*)-2-[3-(2,4-diméthylbenzoyl)phényl]propanoïque,



K. mélange d'acide (2*RS*)-2-[3-(2,3,4-triméthylbenzoyl)-phényl]propanoïque et d'acide (2*RS*)-2-[3-(3,4,5-triméthylbenzoyl)phényl]propanoïque,

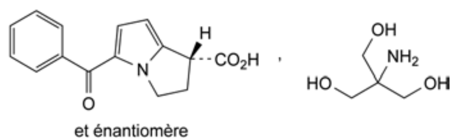


L. acide (2*RS*)-2-[3-(2,4,5-triméthylbenzoyl)phényl]propanoïque.

01/2008:1755

KÉTOROLAC TROMÉTAMOL

Ketorolacum trometamolum



$C_{19}H_{24}N_2O_6$ M_r 376,4
[74103-07-4]

DÉFINITION

(1*RS*)-5-Benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-1-carboxylate de 2-amino-2-(hydroxyméthyl)propane-1,3-diol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *kétorolac trométamol SCR*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,75 g de kétorolac trométamol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*).

pH (*2.2.3*) : 5,7 à 6,7.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,10 à 430 nm pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Protégez les solutions de la lumière vive.

Mélange de solvants : *tétrahydrofurane R, eau R* (30:70 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de kétorolac trométamol dans le mélange de solvants et complétez à 50 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de *kétorolac trométamol pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C et D) dans 5 mL de mélange de solvants.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
- *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 30 volumes de *tétrahydrofurane R* avec 70 volumes d'une solution préparée comme suit : dissolvez 5,75 g de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 313 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du kétorolac.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *kétorolac trométamol pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, et D.

Rétention relative par rapport au kétorolac (temps de rétention = environ 10 min) : impureté C = environ 0,5 ; impureté A = environ 0,6 ; impureté D = environ 0,7 ; impureté B = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté B et au kétorolac.

Limites :
- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,67 ; impureté B = 0,52 ; impureté C = 2,2 ;
- *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
- *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de kétorolac trométamol satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 3 h sur 1,000 g de kétorolac trométamol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de kétorolac trométamol.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de kétorolac trométamol dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 37,64 mg de $C_{19}H_{24}N_2O_6$.

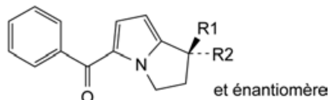
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *E, F, G, H, I, J.*



A. R1 = H, R2 = OH : (1*RS*)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-1-ol,

B. R1 + R2 = O : 5-benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-1-one,

D. R1 = CO_2H, R2 = OCH_3 : acide (1*RS*)-5-benzoyl-1-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-1-carboxylique,

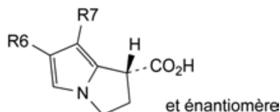
E. R1 = H, R2 = CO-NH-C(CH_2OH)$_3$: (1*RS*)-5-benzoyl-*N*-[2-hydroxy-1,1-bis(hydroxyméthyl)éthyl]-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-1-carboxamide,

G. R1 = CO_2CH_3, R2 = OH : (1*RS*)-5-benzoyl-1-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-1-carboxylate de méthyle,

H. R1 = H, R2 = CO_2CH_3 : (1*RS*)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-1-carboxylate de méthyle,

I. R1 = R2 = H : phényl(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizin-5-yl)méthanone,

J. R1 = H, R2 = $CO_2C_2H_5$: (1*RS*)-5-benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-1-carboxylate d'éthyle,



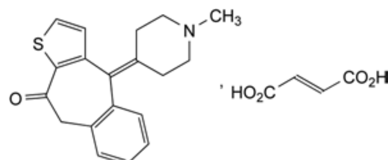
C. R6 = CO-C_6H_5, R7 = H : acide (1*RS*)-6-benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-1-carboxylique,

F. R6 = H, R7 = CO-C_6H_5 : acide (1*RS*)-7-benzoyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolizine-1-carboxylique.

07/2010:1592

KÉTOTIFÈNE (HYDROGÉNOFUMARATE DE)

Ketotifeni hydrogenofumaras



$C_{23}H_{23}NO_5S$ M_r 425,5

[34580-14-8]

DÉFINITION

(*E*)-Hydrogénobutènedioate de 4-(1-méthylpipéridin-4-ylidène)-4,9-dihydro-10*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophén-10-one.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, fine, blanche ou jaune-brun.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, très peu soluble dans l'acétonitrile.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence de l'hydrogénofumarate de kétotifène de la Ph. Eur.*

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg d'hydrogénofumarate de kétotifène dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 11 mg d'*acide fumarique SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : plaque recouverte de *cellulose pour chromatographie F_{254} R*.

Phase mobile : *eau R, acide formique anhydre R, éther isopropylique R* (3:7:90 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur 4/5 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. Pulvérisez légèrement une solution de *permanganate de potassium R* à 5 g/L dans une solution d'*acide sulfurique R* à 1,4 pour cent *V/V*. Examinez par transparence à la lumière du jour.

Résultats : la tache due à l'acide fumarique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et son intensité, à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_4, JB_4 ou B_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,2 g d'hydrogénofumarate de kétotifène dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg d'hydrogénofumarate de kétotifène dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté G du kétotifène SCR* dans 1,0 mL d'une solution préparée comme suit : mélangez 1,0 mL de la solution à examiner et 9,0 mL d'un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*. *Protégez la solution de la lumière.*

Solution témoin (c). A 1,0 mL de solution témoin (b), ajoutez 14,0 mL d'un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*. *Protégez la solution de la lumière.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 175 µL de *triéthylamine R* et 500 mL d'*eau R*,

– *phase mobile B* : mélangez 175 µL de *triéthylamine R* et 500 mL de *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 12	40	60
12 - 20	40 → 10	60 → 90
20 - 25	10	90

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 297 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport au kétotifène (temps de rétention = environ 10 min) : impureté D = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,6 ; impureté G = environ 0,9 ; impureté E = environ 1,2 ; impureté F = environ 1,4 ; impureté B = environ 1,7 ; impureté A = environ 2,1.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté G et au kétotifène du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

– *rapport signal/bruit* : au minimum 70 pour le pic dû à l'impureté G du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic correspondant par le facteur de correction suivant : impureté G = 1,4,

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),

– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g d'hydrogénofumarate de kétotifène.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydrogénofumarate de kétotifène.

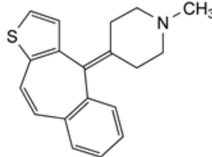
DOSAGE

Dissolvez 0,350 g d'hydrogénofumarate de kétotifène dans un mélange de 30 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 30 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

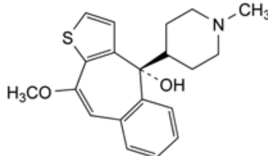
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 42,55 mg de $C_{23}H_{23}NO_5S$.

IMPURETÉS

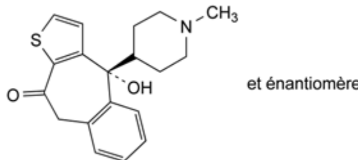
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G.*



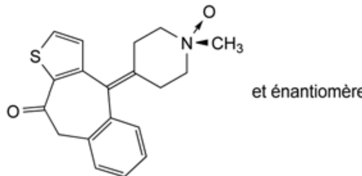
A. 4-(4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophén-4-ylidène)-1-méthylpipéridine,



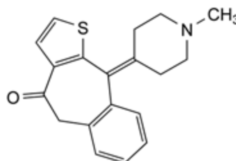
B. (4*RS*)-10-méthoxy-4-(1-méthylpipéridin-4-yl)-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophén-4-ol,



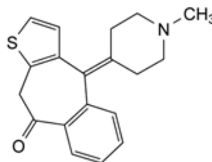
C. (4*RS*)-4-hydroxy-4-(1-méthylpipéridin-4-yl)-4,9-dihydro-10*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophén-10-one,



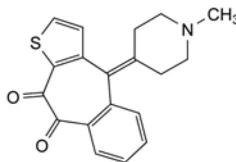
D. 4-[(*aRaS*)-1-méthylpipéridin-4-ylidène]-4,9-dihydro-10*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophén-10-one *N*-oxyde (kétotifène *N*-oxyde),



E. 10-(1-méthylpipéridin-4-ylidène)-5,10-dihydro-4*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]thiophén-4-one,



F. 4-(1-méthylpipéridin-4-ylidène)-4,10-dihydro-9*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophén-9-one,



G. 4-(1-méthylpipéridin-4-ylidène)-4*H*-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-*b*]thiophén-9,10-dione.

L

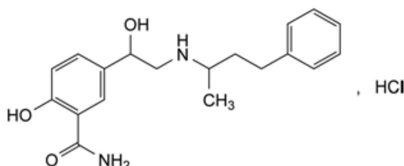
Labétalol (chlorhydrate de).. 2503
Lactique (acide).. 2504
(*S*)-Lactique (acide).. 2505
Lactitol monohydraté.. 2505
Lactobionique (acide) 2507
Lactose anhydre.. 2508
Lactose monohydraté 2509
Lactulose 2510
Lactulose liquide.. 2512
Lamivudine.. 2514
Lamotrigine.. 2516
Lansoprazole 2518
Lauromacrogol 400.. 2519
Léflunomide.. 2522
Létrozole.. 2523
Leucine.. 2524
Leuproréline 2525
Lévamisole (chlorhydrate de).. 2526
Lévamisole pour usage vétérinaire.. 2527
Lévétiracétam.. 2528
Lévocabastine (chlorhydrate de).. 2530
Lévocarnitine.. 2532
Lévodopa 2533
Lévodropropizine.. 2534
Lévofolinate calcique pentahydraté.. 2536
Lévomenthol.. 2538
Lévomépromazine (chlorhydrate de) 2539
Lévomépromazine (maléate de).. 2540
Lévométhadone (chlorhydrate de).. 2541
Lévonorgestrel.. 2542
Lévothyroxine sodique .. 2543
Lidocaïne.. 2544
Lidocaïne (chlorhydrate de) 2546
Lin (huile de) vierge.. 2547
Lincomycine (chlorhydrate de).. 2548
Liothyronine sodique.. 2549
Lisinopril dihydraté.. 2550
Lithium (carbonate de).. 2552
Lithium (citrate de) 2552
Lobéline (chlorhydrate de) 2553
Lomustine.. 2554
Lopéramide (chlorhydrate de) 2555
Lopéramide (oxyde de) monohydraté 2557
Loratadine.. 2558
Lorazépam.. 2560
Losartan potassique.. 2561
Lovastatine.. 2563
Lufénurone anhydre pour usage vétérinaire.. 2565
Lymécycline.. 2567
Lynestrénol 2569
Lysine (acétate de).. 2570
Lysine (chlorhydrate de) 2571

Monographies
I-L

01/2008:0923
corrigé 6.0

LABÉTALOL (CHLORHYDRATE DE)

Labetaloli hydrochloridum



$C_{19}H_{25}ClN_2O_3$ M_r 364,9
[32780-64-6]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[(1-méthyl-3-phénylpropyl)amino]éthyl]benzamide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C, E.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,05° à + 0,05°, déterminé avec la solution S (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate de labétalol dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 250,0 mL avec le même acide.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 302 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 83 à 88.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de labétalol SCR*.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de labétalol dans 1 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de labétalol SCR* dans 1 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de labétalol SCR* et 10 mg de *chlorhydrate de propranolol SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R*, puis complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acide perchlorique R, eau R, méthanol R* (0,5:50:80 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : placez la plaque dans une cuve à chromatographie immédiatement après addition de la phase mobile, fermez la cuve et développez sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

E. Le chlorhydrate de labétalol donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,50 g de chlorhydrate de labétalol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. *La solution S doit être récemment préparée.*

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 6 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,0 pour la solution S.

Rapport des diastéréoisomères. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,0 mg de chlorhydrate de labétalol dans 1,0 mL d'une solution d'*acide butylboronique R* à 12,0 g/L dans de la *pyridine anhydre R* et laissez reposer pendant 20 min.

Colonne :

– *matériau* : verre,
– *dimensions* : *l* = 1,5 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R* (125-150 µm) imprégnée à 3 pour cent *m/m* de *polyméthylphénylsiloxane R*.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 40 mL/min.

Température :

– *colonne, chambre à injection et détecteur* : 300 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 µL.

Conformité du système :

– la distance entre la ligne de base et le point le plus bas de la dépression séparant les 2 pics dus aux paires de diastéréoisomères représente moins de 5 pour cent de l'échelle totale de l'enregistreur.

Limite :

– *chaque paire de diastéréoisomères* : pour la surface de chaque pic, 45 pour cent à 55 pour cent de la surface totale des 2 pics.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de labétalol dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 150 mL de *tétrahydrofurane R*, 300 mL de *méthanol R*, 550 mL d'*eau R*, 0,82 g d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R*, 1 g d'*octylsulfate de sodium R* et 10 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 10 pour cent *V/V*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 229 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 30 min.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du labélatol.

Monographies I-L

Temps de rétention : labélatol = 10 min à 15 min ; si nécessaire, ajustez la concentration en eau dans la phase mobile, en maintenant le rapport 2:1 entre le méthanol et le tétrahydrofurane.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,3 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate de labétalol satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa sur 1,000 g de chlorhydrate de labétalol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de labétalol.

DOSAGE

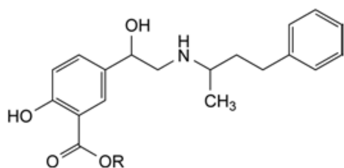
Afin d'éviter un échauffement trop important du milieu réactionnel, mélangez soigneusement pendant le titrage et arrêtez le titrage immédiatement après le point de fin de titrage.

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de labétalol dans un mélange de 10 mL d'*acide formique anhydre R* et de 40 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 36,49 mg de $C_{19}H_{25}ClN_2O_3$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B.*



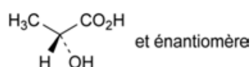
A. R = H : acide 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[(1-méthyl-3-phénylpropyl)amino]éthyl]benzoïque,

B. R = CH_3 : 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[(1-méthyl-3-phénylpropyl)amino]éthyl]benzoate de méthyle.

01/2008:0458

LACTIQUE (ACIDE)

Acidum lacticum



$C_3H_6O_3$ M_r 90,1

DÉFINITION

Mélange d'acide 2-hydroxypropanoïque, de ses produits de condensation tels que l'acide lactoyllactique et les acides polylactiques, et d'eau. L'équilibre entre l'acide lactique et les acides polylactiques dépend de la concentration et de la température. Le plus souvent, l'acide lactique est présent sous forme de racémate (acide (*RS*)-lactique).

Teneur : 88,0 pour cent *m/m* à 92,0 pour cent *m/m* de $C_3H_6O_3$.

CARACTÈRES

Aspect : liquide sirupeux, incolore ou légèrement jaune.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 1 g d'acide lactique dans 10 mL d'*eau R*. La solution est fortement acide (*2.2.4*).

B. Densité (*2.2.5*) : 1,20 à 1,21.

C. L'acide lactique donne la réaction des lactates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'acide lactique dans 42 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aspect. L'acide lactique n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances insolubles dans l'éther. Dissolvez 1,0 g d'acide lactique dans 25 mL d'*éther R*. La solution n'est pas plus fortement opalescente que l'*éther R* utilisé dans l'essai.

Sucres et autres substances réductrices. A 1 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*, chauffez à ébullition, laissez refroidir, puis ajoutez 1,5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et 2 mL de *solution cupri-tartrique R*. Chauffez à ébullition. Il ne se forme pas de précipité rouge ou verdâtre.

Méthanol (*2.4.24*) : au maximum 50 ppm, si l'acide lactique est destiné à la fabrication de préparations parentérales.

Acides citrique, oxalique et phosphorique. A 5 mL de solution S, ajoutez de l'*ammoniaque diluée R1* jusqu'à réaction légèrement alcaline (*2.2.4*), puis 1 mL de *solution de chlorure de calcium R*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min. Si, avant et après chauffage, la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 1 mL d'*eau R* et de 5 mL de solution S.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 7,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide lactique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 5 UI/g, si l'acide lactique est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes. Avant usage, neutralisez la solution à examiner à pH 7,0-7,5 avec de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et agitez énergiquement.

DOSAGE

Dans une fiole à bouchon rodé, introduisez 1,000 g d'acide lactique, 10 mL d'*eau R* et 20,0 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*. Fermez la fiole et laissez reposer pendant 30 min. Titrez par l'*acide chlorhydrique 1 M* en présence de 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R* jusqu'à disparition de la coloration rose.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 90,1 mg de $C_3H_6O_3$.

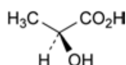
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

01/2008:1771

(*S*)-LACTIQUE (ACIDE)

Acidum (*S*)-lacticum



$C_3H_6O_3$ M_r 90,1

DÉFINITION

Mélange d'acide (*S*)-2-hydroxypropanoïque, de ses produits de condensation tels que l'acide lactoyllactique et les acides polylactiques, et d'eau. L'équilibre entre l'acide lactique et les acides polylactiques dépend de la concentration et de la température.

Teneur : 88,0 pour cent *m/m* à 92,0 pour cent *m/m* de $C_3H_6O_3$, dont au minimum 95,0 pour cent sous forme d'énantiomère (*S*).

CARACTÈRES

Aspect : liquide sirupeux, incolore ou légèrement jaune.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 1 g d'acide (*S*)-lactique dans 10 mL d'*eau R*. La solution est fortement acide (*2.2.4*).

B. Densité relative (*2.2.5*) : 1,20 à 1,21.

C. L'acide (*S*)-lactique donne la réaction des lactates (*2.3.1*).

D. L'acide (*S*)-lactique satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'acide (*S*)-lactique dans 42 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aspect. L'acide (*S*)-lactique n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances insolubles dans l'éther. Dissolvez 1,0 g d'acide (*S*)-lactique dans 25 mL d'*éther R*. La solution n'est pas plus fortement opalescente que l'*éther R* utilisé dans l'essai.

Sucres et autres substances réductrices. A 1 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*, chauffez à ébullition, laissez refroidir, puis ajoutez 1,5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et 2 mL de *solution cupri-tartrique R*. Chauffez à ébullition. Il ne se forme pas de précipité rouge ou verdâtre.

Méthanol (*2.4.24*) : au maximum 50 ppm, si l'acide (*S*)-lactique est destiné à la fabrication de préparations parentérales.

Acides citrique, oxalique et phosphorique. A 5 mL de solution S, ajoutez de l'*ammoniaque diluée R1* jusqu'à réaction légèrement alcaline (*2.2.4*), puis 1 mL de *solution de chlorure de calcium R*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min. Si, avant et après chauffage, la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 1 mL d'*eau R* et de 5 mL de solution S.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 7,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide (*S*)-lactique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 5 UI/g, si l'acide (*S*)-lactique est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes. Avant usage, neutralisez la solution à examiner à pH 7,0-7,5 avec de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et agitez énergiquement.

DOSAGE

Dans une fiole à bouchon rodé, introduisez 1,000 g d'acide (*S*)-lactique, 10 mL d'*eau R* et 20,0 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*. Fermez la fiole et laissez reposer pendant 30 min. Titrez par l'*acide chlorhydrique 1 M* en présence de 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R* jusqu'à disparition de la coloration rose.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 90,1 mg de $C_3H_6O_3$.

Enantiomère (*S*)

Introduisez une quantité d'acide (*S*)-lactique équivalente à 2,00 g d'acide lactique dans un ballon à fond rond, ajoutez 25 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M,* puis portez doucement à ébullition et maintenez l'ébullition pendant 15 min. Refroidissez, puis ajustez à pH 7,0 avec de l'*acide chlorhydrique 1 M*. Ajoutez 5,0 g de *molybdate d'ammonium R*, dissolvez puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Filtrez, puis mesurez l'angle de rotation optique (*2.2.7*). Calculez la teneur pour cent en énantiomère (*S*) en utilisant l'expression :

$$50 + \left(24,18 \times \alpha \times \frac{2,222}{m} \times \frac{90}{c}\right)$$

α = angle de rotation optique (valeur absolue),

m = masse de la prise d'essai, en grammes,

c = teneur pour cent en $C_3H_6O_3$ dans la substance à examiner.

Le complexe formé avec l'acide (*S*)-lactique est lévogyre dans ces conditions d'essai.

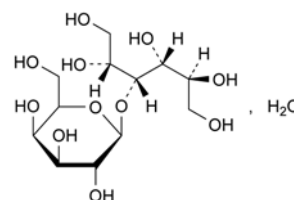
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

01/2009:1337
corrigé 6.5

LACTITOL MONOHYDRATÉ

Lactitolum monohydricum



$C_{12}H_{24}O_{11},H_2O$ M_r 362,3
[81025-04-9]

DÉFINITION

4-*O*-(β-D-Galactopyranosyl)-D-glucitol monohydraté.

Teneur : 96,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *lactitol monohydraté SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de lactitol monohydraté dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *lactitol monohydraté SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 2,5 mg de *sorbitol SCR* (impureté E) dans 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, acétonitrile R* (25:75 *V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution d'acide 4-aminobenzoïque R*. Séchez dans un courant d'air froid jusqu'à disparition du solvant. Chauffez à 100 °C pendant 15 min. Laissez refroidir et pulvérisez une *solution de periodate de sodium R* à 2 g/L. Séchez dans un courant d'air froid. Chauffez à 100 °C pendant 15 min.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,000 g de lactitol monohydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. A 10 mL de cette solution, ajoutez 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. A 10 mL supplémentaires de cette solution, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 0,3 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique(*2.2.7*) : + 13,5 à + 15,5 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de lactitol monohydraté dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de *lactitol monohydraté SCR* et 5 mg de *glycérol R* dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 2,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse de cations, forte, sous forme calcique R*,
– *température* : 60 °C.

Phase mobile : *eau R*.

Débit : 0,6 mL/min.

Détection : détecteur à indice de réfraction maintenu à température constante.

Injection : 100 µL ; injectez la solution à examiner (a) et les solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du lactitol.

Rétention relative par rapport au lactitol (temps de rétention = environ 13 min) : impureté A = environ 0,7 ; impureté B = environ 0,8 ; glycérol = environ 1,3 ; impureté C = environ 1,5 ; impureté D = environ 1,8 ; impureté E = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus au lactitol et au glycérol.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic dû au lactitol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *total des autres impuretés* : au maximum la surface du pic dû au lactitol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus au solvant.

Sucres réducteurs : au maximum 0,2 pour cent.

Dissolvez 5,0 g de lactitol monohydraté dans 3 mL d'*eau R* en chauffant modérément. Refroidissez, puis ajoutez 20 mL de *solution cupri-citrique R* et quelques billes de verre. Chauffez de façon à assurer l'ébullition en 4 min, puis maintenez l'ébullition pendant 3 min. Refroidissez rapidement et ajoutez 100 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 2,4 pour cent *V/V* et 20,0 mL d'*iode 0,025 M*. Tout en maintenant sous agitation, ajoutez 25 mL d'un mélange de 6 volumes d'*acide chlorhydrique R* et de 94 volumes d'*eau R*, puis après dissolution du précipité, titrez l'excès d'iode par le *thiosulfate de sodium 0,05 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* ajouté vers la fin du titrage. La quantité de *thiosulfate de sodium 0,05 M* utilisée n'est pas inférieure à 12,8 mL.

Plomb (*2.4.10*) : au maximum 0,5 ppm.

Nickel (*2.4.15*) : au maximum 1 ppm.

Eau (*2.5.12*) : 4,5 pour cent à 5,5 pour cent, déterminé sur 0,30 g de lactitol mononhydraté.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lactitol monohydraté.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

Absence de *Pseudomonas aeruginosa* (*2.6.13*).

DOSAGE

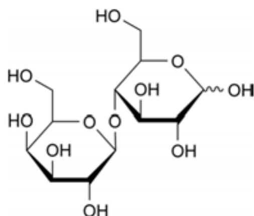
Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

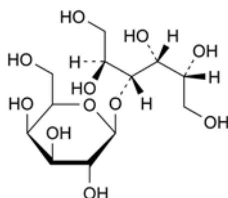
Calculez la teneur pour cent en $C_{12}H_{24}O_{11}$ en utilisant les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (b) et la solution témoin (a) et la teneur déclarée du *lactitol monohydraté SCR*.

IMPURETÉS

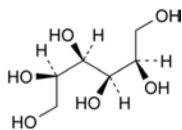
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



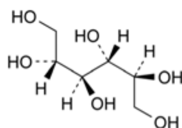
A. *O*-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranose ou mélange de *O*-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose et de *O*-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranose (lactose),



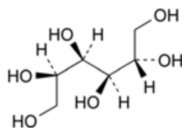
B. 3-*O*-(β-D-galactopyranosyl)-D-glucitol (lactulitol),



C. D-mannitol,



D. galactitol (dulcitol),

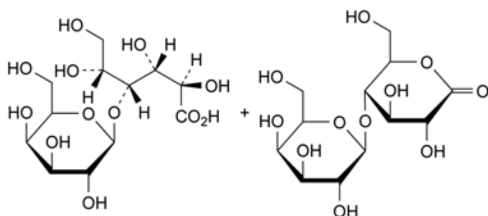


E. D-glucitol (D-sorbitol).

01/2008:1647

LACTOBIONIQUE (ACIDE)

Acidum lactobionicum



$C_{12}H_{22}O_{12}$ (forme acide) M_r 358,3
[96-82-2]

$C_{12}H_{20}O_{11}$ (δ-lactone) M_r 340,3
[5965-65-1]

DÉFINITION

Mélange en proportions variables d'acide 4-*O*-β-D-galacto-pyranosyl-D-gluconique et 4-*O*-β-D-galactopyranosyl-D-glucano-1, 5-lactone.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'acide acétique glacial, dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol.

F : environ 125 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acide lactobionique SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*eau R*, séchez à 105 °C et enregistrer de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'acide lactobionique dans de l'*eau R* et complétez à 1 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*acide lactobionique SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 1 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R1, acétate d'éthyle R, eau R, méthanol R* (2:2:2:4 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Détection : pulvérisez 3 fois de la *solution de molybdate d'ammonium R6* et chauffez à l'étuve à 110 °C pendant 15 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et sa coloration à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 3,0 g d'acide lactobionique dans 25 mL d'*eau R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 23,0 à + 29,0 (substance anhydre).

Dissolvez 1,0 g d'acide lactobionique dans 80 mL d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Laissez reposer pendant 24 h.

Sucres réducteurs : au maximum 0,2 pour cent, exprimé en glucose.

Dissolvez 5,0 g d'acide lactobionique dans 25 mL d'*eau R* en chauffant légèrement. Refroidissez et ajoutez 20 mL de *solution cupri-citrique R* et quelques billes de verre. Chauffez de façon à assurer l'ébullition en 4 min. Maintenez l'ébullition pendant 3 min. Refroidissez rapidement et ajoutez 100 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 2,4 pour cent *V/V* et 20,0 mL d'*iode 0,025 M*. Ajoutez, sans cesser d'agiter, 25 mL d'un mélange de 6 volumes d'*acide chlorhydrique R* et de 94 volumes d'*eau R*. Lorsque le précipité est dissous, titrez l'excès d'iode par le *thiosulfate de sodium 0,05 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* ajouté vers la fin du titrage. La quantité de *thiosulfate de sodium 0,05 M* utilisée n'est pas inférieure à 12,8 mL.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'acide lactobionique satisfait à l'essai limite E. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g.

Utilisez un mélange de 1 volume de *formamide R* et 2 volumes de *méthanol R* comme solvant.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,2 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g d'acide lactobionique dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, préalablement chauffée à 30 °C. Titrez immédiatement par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et déterminez les 2 points d'équivalence par potentiométrie (*2.2.20*).

Le premier point d'équivalence (V_1) correspond à la forme acide de l'acide lactobionique et le second point d'équivalence ($V_2 - V_1$) correspond à la forme δ-lactone.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 35,83 mg de $C_{12}H_{22}O_{12}$.

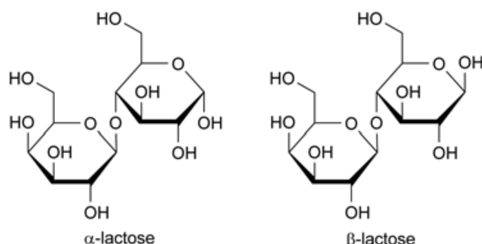
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 34,03 mg de $C_{12}H_{20}O_{11}$.

La somme des 2 résultats est exprimée en teneur pour cent d'acide lactobionique.

07/2009:1061

LACTOSE ANHYDRE

Lactosum anhydricum



$C_{12}H_{22}O_{11}$ M_r 342,3

DÉFINITION

O-β-D-Galactopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranose ou mélange de *O*-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose et de *O*-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranose.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement mais lentement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *lactose anhydre SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *eau R, méthanol R* (2:3 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de lactose anhydre dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *lactose anhydre SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *fructose SCR*, 10 mg de *glucose SCR*, 10 mg de *lactose anhydre SCR* et 10 mg de *saccharose SCR* dans le mélange de solvants, puis complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, méthanol R, acide acétique glacial R, chlorure d'éthylène R* (10:15:25:50 *V/V/V/V*) ; mesurez les volumes avec précision car un faible excès d'eau suffit à troubler la solution.

Dépôt : 2 µL ; séchez soigneusement les dépôts.

Développement A : sur un parcours de 15 cm.

Séchage A : dans un courant d'air chaud.

Développement B : immédiatement, sur un parcours de 15 cm, après renouvellement de la phase mobile.

Séchage B : dans un courant d'air chaud.

Détection : pulvérisez une solution de 0,5 g de *thymol R* dans un mélange de 5 mL d'*acide sulfurique R* et de 95 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* ; chauffez à 130 °C pendant 10 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 4 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 0,25 g de lactose anhydre dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*ammoniaque R*. Chauffez dans un bain-marie à 80 °C pendant 10 min. Il se développe une coloration rouge.

D. Eau (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de lactose anhydre dans de l'*eau R* bouillante et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez en chauffant 6,0 g de lactose anhydre dans 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Refroidissez et ajoutez 0,3 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ou rouge ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 54,4 à + 55,9 (substance anhydre).

Dissolvez 10,0 g de lactose anhydre dans 80 mL d'*eau R* en chauffant à 50 °C. Laissez refroidir, puis ajoutez 0,2 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Laissez reposer pendant 30 min et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Absorbance (*2.2.25*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,0 g de lactose anhydre dans de l'*eau R* bouillante et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Région spectrale : 400 nm pour la solution à examiner (a) et 210-300 nm pour la solution à examiner (b).

Résultats :

– à 400 nm : au maximum 0,04 pour la solution à examiner (a),
– de 210 nm à 220 nm : au maximum 0,25 pour la solution à examiner (b),
– de 270 nm à 300 nm : au maximum 0,07 pour la solution à examiner (b).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 5 ppm.

2,0 g de lactose anhydre satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 1,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g de lactose anhydre. Utilisez un mélange de 1 volume de *formamide R* et de 2 volumes de *méthanol R* comme solvant.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lactose anhydre.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le lactose anhydre utilisé comme matière de remplissage/diluant dans les formes pharmaceutiques solides (comprimés et poudres).

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Masse volumique avant et après tassement (*2.9.34*). Déterminez la masse volumique avant tassement et après tassement. Calculez l'indice Hausner à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{V_0}{V_f}$$

V_0 = volume de substance avant tassement,

V_f = volume de substance après tassement.

α-Lactose et β-lactose. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Réactif de silylation. Mélangez 28 volumes de *N-triméthylsilylimidazole R* et 72 volumes de *pyridine R*.

Solution à examiner. Dissolvez environ 1 mg de lactose anhydre dans 0,45 mL de *diméthylsulfoxyde R*. Ajoutez 1,8 mL de réactif de silylation. Mélangez avec précaution, puis laissez reposer pendant 20 min.

Solution témoin. Préparez un mélange d'*α-lactose monohydraté R* et de *β-lactose R*, ayant un ratio anomérique d'environ 1:1 sur la base des teneurs anomériques étiquetées de l'α-lactose monohydraté et du β-lactose. Dissolvez environ 1 mg de ce mélange dans 0,45 mL de *diméthylsulfoxyde R*. Ajoutez 1,8 mL du réactif de silylation. Mélangez avec précaution, puis laissez reposer pendant 20 min.

Colonne :

– *matériau* : verre,
– *dimensions* : *l* = 0,9 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R* imprégnée de 3 pour cent *m/m* de *poly[(cyanopropyl)(méthyl)]-[(phényl)(méthyl)]siloxane R*.

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 40 mL/min.

Température :

– *colonne* : 215 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 275 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 μL.

Conformité du système : solution témoin :

– *rétention relative* par rapport au β-lactose : α-lactose = environ 0,7,
– *résolution* : au minimum à 3,0 entre les pics dus à l'α-lactose et au β-lactose.

Calculez la teneur pour cent en α-lactose à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{100S_a}{S_a + S_b}$$

Calculez la teneur pour cent en β-lactose à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{100S_b}{S_a + S_b}$$

S_a = surface du pic dû à l'α-lactose,

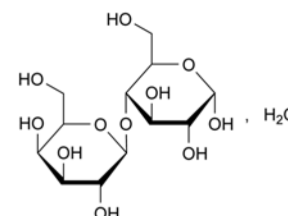
S_b = surface du pic dû au β-lactose.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminez l'eau adsorbée par dessiccation dans une étuve à 80 °C, pendant 2 h, sur 1,000 g de lactose anhydre.

07/2009:0187

LACTOSE MONOHYDRATÉ

Lactosum monohydricum



$C_{12}H_{22}O_{11},H_2O$ M_r 360,3

DÉFINITION

O-β-D-Galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose monohydraté.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement mais lentement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *lactose SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *eau R, méthanol R* (2:3 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de lactose monohydraté dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *lactose SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *fructose SCR*, 10 mg de *glucose SCR*, 10 mg de *lactose SCR* et 10 mg de *saccharose SCR* dans le mélange de solvants, puis complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, méthanol R, acide acétique glacial R, chlorure d'éthylène R* (10:15:25:50 *V/V/V/V*) ; mesurez les volumes avec précision car un faible excès d'eau suffit à troubler la solution.

Dépôt : 2 μL ; séchez soigneusement les dépôts.

Développement A : sur un parcours de 15 cm.

Séchage A : dans un courant d'air chaud.

Développement B : immédiatement, sur un parcours de 15 cm, après renouvellement de la phase mobile.

Séchage B : dans un courant d'air chaud.

Détection : pulvérisez une solution de 0,5 g de *thymol R* dans un mélange de 5 mL d'*acide sulfurique R* et de 95 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* ; chauffez à 130 °C pendant 10 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 4 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 0,25 g de lactose monohydraté dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*ammoniaque R*. Chauffez dans un bain-marie à 80 °C pendant 10 min. Il se développe une coloration rouge.

D. Eau (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de lactose monohydraté dans de l'*eau R* bouillante et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez en chauffant 6,0 g de lactose monohydraté dans 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Refroidissez et ajoutez 0,3 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ou rouge ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 54,4 à + 55,9 (substance anhydre).

Dissolvez 10,0 g de lactose monohydraté dans 80 mL d'*eau R* en chauffant à 50 °C. Laissez refroidir, puis ajoutez 0,2 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Laissez reposer pendant 30 min et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Absorbance (*2.2.25*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,0 g de lactose monohydraté dans de l'*eau R* bouillante et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Région spectrale : 400 nm pour la solution à examiner (a) et 210-300 nm pour la solution à examiner (b).

Résultats :

– à 400 nm : au maximum 0,04 pour la solution à examiner (a),
– de 210 nm à 220 nm : au maximum 0,25 pour la solution à examiner (b),
– de 270 nm à 300 nm : au maximum 0,07 pour la solution à examiner (b).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 5 ppm.

Dissolvez 4,0 g de lactose monohydraté dans de l'*eau R* en chauffant, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 4,5 pour cent à 5,5 pour cent, déterminé sur 0,50 g de lactose monohydraté. Utilisez un mélange de 1 volume de *formamide R* et de 2 volumes de *méthanol R* comme solvant.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lactose monohydraté.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

CONSERVATION

En récipient étanche.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le lactose monohydraté utilisé comme matière de remplissage/diluant dans les formes pharmaceutiques solides (comprimés et poudres).

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Masse volumique avant et après tassement (*2.9.34*). Déterminez la masse volumique avant tassement et après tassement. Calculez l'indice Hausner à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{V_0}{V_f}$$

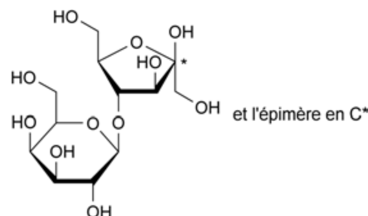
V_0 = volume de substance avant tassement,

V_f = volume de substance après tassement.

01/2009:1230

LACTULOSE

Lactulosum



$C_{12}H_{22}O_{11}$ M_r 342,3

[4618-18-2]

DÉFINITION

4-*O*-(β-D-Galactopyranosyl)-D-*arabino*-hex-2-ulofuranose.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans le toluène.

F : environ 168 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C, D, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de lactulose dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 50,0 mg de *lactulose SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R*, solution d'*acide borique R* à 50 g/L, *méthanol R*, *acétate d'éthyle R* (10:15:20:55 *V/V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à 100-105 °C pendant 5 min, puis laissez refroidir.

Détection : pulvérisez une solution de *1,3-dihydroxy-naphtalène R* à 1,0 g/L dans un mélange de 10 volumes d'*acide sulfurique R* et de 90 volumes de *méthanol R*, puis chauffez à 110 °C pendant 5 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

C. Dissolvez 50 mg de lactulose dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 3 mL de *solution cupri-tartrique R* et chauffez. Il se forme un précipité rouge.

D. Dissolvez 0,125 g de lactulose dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*ammoniaque R*. Chauffez au bain-marie à 80 °C pendant 10 min. Il se développe une coloration rouge.

E. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 3,0 g de lactulose dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 7,0.

A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL d'une solution saturée de *chlorure de potassium R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 46,0 à – 50,0 (substance anhydre).

Dissolvez 1,25 g de lactulose dans de l'*eau R*, ajoutez 0,2 mL d'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de lactulose dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 12,5 mL d'*acétonitrile R* en chauffant légèrement et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). A 3 mL de solution à examiner, ajoutez 47,5 mL d'*acétonitrile R* en chauffant légèrement et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 1,00 g de *lactulose SCR* dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 12,5 mL d'*acétonitrile R* en chauffant légèrement et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *lactulose pour conformité du système SCR* dans 1 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*.

Précolonne :

– *dimensions* : l = 0,05 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice aminopropylsilylé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 38 ± 1 °C.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice aminopropylsilylé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 38 ± 1 °C.

Phase mobile : dissolvez 0,253 g de *phosphate monosodique R* dans 220 mL d'*eau R* et ajoutez 780 mL d'*acétonitrile R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : réfractomètre maintenu à température constante.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du lactulose.

Rétention relative par rapport au lactulose (temps de rétention = environ 18,3 min) : impureté E = environ 0,38 ; impureté D = environ 0,42 ; impureté B = environ 0,57 ; impureté A = environ 0,90 ; impureté C = environ 1,17.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,3 entre les pics dus au lactulose et à l'impureté A ; si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile entre 75,0 pour cent *V/V* et 82,0 pour cent *V/V* ;
– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *lactulose pour conformité du système SCR*.

Limite :

– *somme des impuretés A, B, C, D et E* : au maximum la surface du pic dû au lactulose dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (3 pour cent).

Méthanol. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Mélangez 0,5 mL de *propanol R* et 100,0 mL d'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Placez 79 mg de lactulose dans un flacon de 20 mL et ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et 5 µL d'une solution à 0,1 pour cent *V/V* de *méthanol R*.

Solution témoin. A 1,0 mL de solution d'étalon interne dans un flacon de 20 mL, ajoutez 5 µL d'une solution à 0,1 pour cent *V/V* de *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 2 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R* (180 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

– *température d'équilibrage* : 60 °C,
– *durée d'équilibrage* : 1 h,
– *durée de pressurisation* : 1 min.

Température :

– *colonne* : 140 °C,
– *chambre à injection* : 200 °C,
– *détecteur* : 220 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 mL de phase gazeuse.

Calculez la teneur en méthanol en prenant 0,79 g/mL comme valeur de sa masse volumique (*2.2.5*) à 20 °C.

Limite :

– *méthanol* : calculez le rapport R entre la surface du pic dû au méthanol et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin ; calculez le rapport entre la surface du pic dû au méthanol et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner : ce rapport n'est pas supérieur à $2R$ (50 ppm).

Bore : au maximum 9 ppm.

Evitez dans la mesure du possible l'utilisation de récipients de verre.

Solution témoin. Dissolvez 50,0 mg d'*acide borique R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R. Conservez dans un récipient de polyéthylène bien fermé.*

Dans 4 fioles de polyéthylène de 25 mL, introduisez séparément :

– 0,50 g de lactulose dissous dans 2,0 mL d'*eau R* (solution A),
– 0,50 g de lactulose dissous dans 1,0 mL de solution témoin et 1,0 mL d'*eau R* (solution B),
– 1,0 mL de solution témoin et 1,0 mL d'*eau R* (solution C),
– 2,0 mL d'*eau R* (solution D).

Ajoutez dans chacune des fioles 4,0 mL de *solution tampon acétate-édétate pH 5,5 R*. Mélangez et ajoutez 4,0 mL de *solution d'azométhine H R* récemment préparée. Mélangez et laissez reposer pendant 1 h. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des solutions A, B et C à 420 nm, en utilisant la solution D comme liquide de compensation. L'essai n'est valable que si l'absorbance de la solution C n'est pas inférieure à 0,25. L'absorbance de la solution B n'est pas inférieure à 2 fois celle de la solution A.

Plomb (*2.4.10*) : au maximum 0,5 ppm.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g de lactulose.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lactulose.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

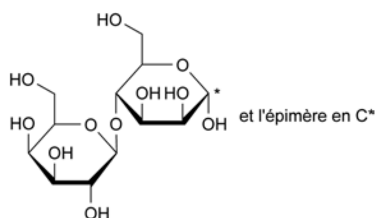
DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

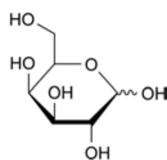
Injection : solution à examiner et solution témoin (b).

Calculez la teneur pour cent en $C_{12}H_{22}O_{11}$ en tenant compte de la teneur déclarée du *lactulose SCR*.

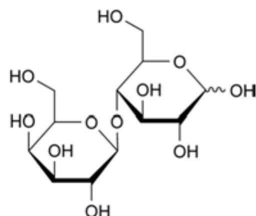
IMPURETÉS



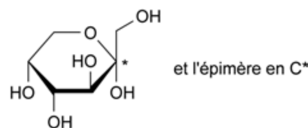
A. 4-*O*-(β-D-galactopyranosyl)-D-mannopyranose (épilactose),



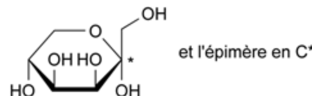
B. D-galactopyranose (galactose),



C. *O*-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranose ou mélange de *O*-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose et de *O*-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranose (lactose),



D. (-)-D-*arabino*-hex-2-ulopyranose (fructose),



E. D-*lyxo*-hex-2-ulopyranose (tagatose).

01/2009:0924

LACTULOSE LIQUIDE

Lactulosum liquidum

DÉFINITION

Solution aqueuse de 4-*O*-(β-D-galactopyranosyl)-D-*arabino*-hex-2-ulofuranose normalement préparée par isomérisation alcaline du lactose. Il peut contenir de moindres quantités d'autres sucres tels que le lactose, l'épilactose, le galactose, le tagatose et le fructose.

Teneur : au minimum 620 g/L de lactulose ($C_{12}H_{22}O_{11}$; M_r 342,3) et 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la quantité de lactulose indiquée sur l'étiquette.

Le lactulose liquide peut contenir un conservateur antimicrobien approprié.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, visqueux, incolore à jaune-brun pâle.

Solubilité : miscible à l'eau. Le lactulose liquide peut être sursaturée ou peut contenir des cristaux qui disparaissent en chauffant.

Une solution de lactulose liquide à 10 pour cent *V/V* est lévogyre.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Diluez 0,50 g de lactulose liquide dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 60 mg de *lactulose SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R*, solution d'*acide borique R* à 50 g/L, *méthanol R*, *acétate d'éthyle R* (10:15:20:55 *V/V/V/V*).

Dépôt : 2 μL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à 100-105 °C pendant 5 min et laissez refroidir.

Détection : pulvérisez une solution de *1,3-dihydroxy-naphtalène R* à 1,0 g/L dans un mélange de 10 volumes d'*acide sulfurique R* et de 90 volumes de *méthanol R*, puis chauffez à 110 °C pendant 5 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Monographies I-L

C. A 0,1 g de lactulose liquide, ajoutez 10 mL d'*eau R* et 3 mL de *solution cupri-tartrique R*, puis chauffez. Il se forme un précipité rouge.

D. A 0,25 g de lactulose liquide, ajoutez 5 mL d'*eau R* et 5 mL d'*ammoniaque R*. Chauffez dans un bain-marie à 80 °C pendant 10 min. Il se développe une coloration rouge.

ESSAI

Solution S. Diluez 10 g de lactulose liquide dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 7,0.

A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL d'une solution saturée de *chlorure de potassium R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Mélangez 4,00 g de lactulose liquide avec 20 mL d'*eau R*. Ajoutez 25,0 mL d'*acétonitrile R* en chauffant légèrement et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). A 5 mL de solution à examiner, ajoutez 47,5 mL d'*acétonitrile R* en chauffant légèrement et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 2,00 g de *lactulose SCR* dans 20 mL d'*eau R*. Ajoutez 25,0 mL d'*acétonitrile R* en chauffant légèrement et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *lactulose pour conformité du système SCR* dans 1 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*.

Précolonne :

– *dimensions* : *l* = 0,05 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice aminopropylsilylé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 38 ± 1 °C.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice aminopropylsilylé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 38 ± 1 °C.

Phase mobile : dissolvez 0,253 g de *phosphate monosodique R* dans 220 mL d'*eau R* et ajoutez 780 mL d'*acétonitrile R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : réfractomètre maintenu à température constante.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du lactulose.

Rétention relative par rapport au lactulose (temps de rétention = environ 18 min) : impureté E = environ 0,38 ; impureté D = environ 0,42 ; impureté B = environ 0,57 ; impureté A = environ 0,90 ; impureté C = environ 1,17.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,3 entre les pics dus au lactulose et à l'impureté A ; si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile entre 75,0 pour cent *V/V* et 82,0 pour cent *V/V* ;
– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *lactulose pour conformité du système SCR*.

Limites :

– *impureté B* : au maximum 3 fois la surface du pic dû au lactulose dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (15 pour cent),
– *impuretés A, C* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic dû au lactulose dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (10 pour cent),
– *impureté E* : au maximum 0,8 fois la surface du pic dû au lactulose dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (4 pour cent),
– *impureté D* : au maximum 0,2 fois la surface du pic dû au lactulose dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent).

Méthanol. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Mélangez 0,5 mL de *propanol R* et 100,0 mL d'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Placez 0,13 g de lactulose liquide dans un flacon de 20 mL et ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et 5 µL d'une solution à 0,1 pour cent *V/V* de *méthanol R*.

Solution témoin. A 1,0 mL de solution d'étalon interne dans un flacon de 20 mL, ajoutez 5 µL d'une solution à 0,1 pour cent *V/V* de *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 2 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R* (180 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

– *température d'équilibrage* : 60 °C,
– *durée d'équilibrage* : 1 h,
– *durée de pressurisation* : 1 min.

Température :

– *colonne* : 140 °C,
– *chambre à injection* : 200 °C,
– *détecteur* : 220 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 mL de phase gazeuse.

Calculez la teneur en méthanol en prenant 0,79 g/mL comme valeur de sa masse volumique (*2.2.5*) à 20 °C.

Limite :

– *méthanol* : calculez le rapport *R* entre la surface du pic dû au méthanol et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin ; calculez le rapport entre la surface du pic dû au méthanol et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner : ce rapport n'est pas supérieur à 2*R* (30 ppm).

Sulfites : au maximum 30 ppm.

Mélangez 5,0 g de lactulose liquide avec 40 mL d'*eau R*, ajoutez 2,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. A 10,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique R1*, 2,0 mL de *solution de fuchsine décolorée R1* et 2,0 mL d'une solution de *formaldéhyde R* à 0,5 pour cent *V/V*. Laissez reposer pendant 30 min et mesurez l'absorbance (*2.2.25*) à 583 nm en utilisant comme liquide de compensation une solution préparée simultanément et de la même manière à partir de 10,0 mL d'*eau R*, au lieu de la solution de lactulose liquide. L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle d'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière à partir de 10,0 mL de *solution à 1,5 ppm de sulfite (SO_2) R* au lieu de la solution de lactulose liquide.

Bore : au maximum 5 ppm.

Evitez dans toute la mesure du possible d'utiliser un appareillage de verre.

Solution témoin. Dissolvez 56,0 mg d'*acide borique R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. *Conservez dans un flacon de polyéthylène bien fermé.*

Dans 4 fioles de polyéthylène de 25 mL, introduisez séparément :

– 1,00 g de lactulose liquide et 1 mL d'*eau R* (Solution A),
– 1,00 g de lactulose liquide et 1 mL de solution témoin (Solution B),
– 1 mL de solution témoin et 1 mL d'*eau R* (Solution C),
– 2 mL d'*eau R* (Solution D).

Ajoutez dans chacune des fioles, 4,0 mL de *solution tampon acétate-édétate pH 5,5 R*. Mélangez et ajoutez 4,0 mL de *solution d'azométhine H R* récemment préparée. Mélangez et laissez reposer pendant 1 h. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des solutions A, B et C à 420 nm, en utilisant la solution D comme liquide de compensation. L'essai n'est valable que si l'absorbance de la solution C n'est pas inférieure à 0,25. L'absorbance de la solution B n'est pas inférieure à 2 fois celle de la solution A.

Plomb (*2.4.10*) : au maximum 0,5 ppm, calculé par rapport à la teneur déclarée en lactulose.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,5 g de lactulose liquide et calculé par rapport à la teneur déclarée en lactulose.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^1 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (b).

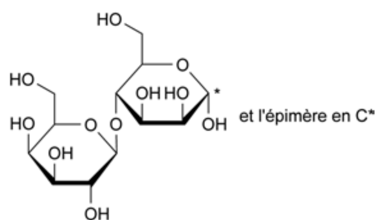
Calculez la teneur pour cent en $C_{12}H_{22}O_{11}$ en tenant compte de la teneur déclarée du *lactulose SCR*.

ÉTIQUETAGE

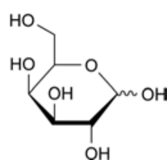
L'étiquette indique la teneur déclarée en lactulose.

IMPURETÉS

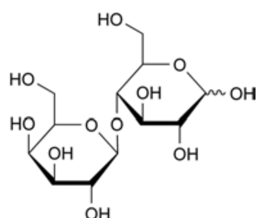
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



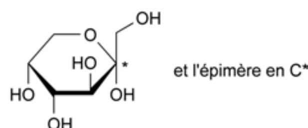
A. 4-*O*-(β-D-galactopyranosyl)-D-mannopyranose (épilactose),



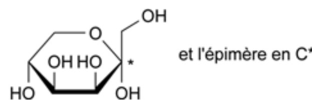
B. D-galactopyranose (galactose),



C. *O*-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranose ou mélange de *O*-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose et de *O*-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranose (lactose),



D. (-)-D-*arabino*-hex-2-ulopyranose (fructose),

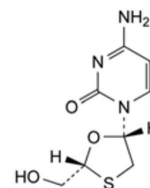


E. D-*lyxo*-hex-2-ulopyranose (tagatose).

01/2008:2217

LAMIVUDINE

Lamivudinum



$C_8H_{11}N_3O_3S$ M_r 229,3

[134678-17-4]

DÉFINITION

4-Amino-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

La lamivudine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, B.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 97 à – 99 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de lamivudine dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *lamivudine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Pureté énantiomérique (voir Essai).

ESSAI

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,3 à 440 nm, sous une épaisseur de 4 cm.

Dissolvez 1,00 g de lamivudine dans de l'*eau R*, à l'aide d'ultrasons si nécessaire, et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de lamivudine dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*acide salicylique R* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 50,0 mg de *lamivudine SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg de *cytosine R* et 5 mg d'*uracile R* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Dissolvez 5 mg de *lamivudine pour conformité du système 1 SCR* (contenant les impuretés A et B) dans 2 mL de phase mobile. Ajoutez 1,0 mL de solution témoin (d) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm),
- *température* : 35 °C.

Phase mobile : mélangez 5 volumes de *méthanol R* et 95 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 1,9 g/L préalablement ajustée à pH 3,8 avec de l'*acide acétique glacial R.*

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 277 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la lamivudine.

Identification des impuretés : utilisez les chromatogrammes obtenus aves les solutions témoins (e) et (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, E, F et C.

Rétention relative par rapport à la lamivudine (temps de rétention = environ 9 min) : impureté E = environ 0,28 ; impureté F = environ 0,32 ; impureté A = environ 0,36 ; impureté B = environ 0,91 ; impureté J = environ 1,45 ; impureté C = environ 2,32.

Conformité du système : solution témoin (e) :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté F et à l'impureté A ; au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté B et à la lamivudine.

Limites :

- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté E = 0,6 ; impureté F = 2,2 ; impureté J = 2,2 ;
- *impureté A* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
- *impureté B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
- *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
- *total* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de lamivudine dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'une ampoule de *lamivudine pour conformité du système 2 SCR* (contenant l'impureté D) dans 1,0 mL d'*eau R.*

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice BC pour séparation des composés chiraux R,*
- *température* : maintenez la température constante entre 15 °C et 30 °C ; la température peut être ajustée pour optimiser la résolution entre la lamivudine et l'impureté D ; une température basse améliore la résolution.

Phase mobile : mélangez 5 volumes de *méthanol R* et 95 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 7,7 g/L.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 270 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la lamivudine.

Rétention relative par rapport à la lamivudine (temps de rétention = environ 8 min) : impureté D = environ 1,2 ; impureté B et énantiomère = environ 1,3 et 1,5.

Conformité du système : solution témoin :

- *rapport pic/vallée* : au minimum 15, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la lamivudine.

Calculez la somme des teneurs pour cent correspondant à tous les pics d'impureté dont la rétention relative est de 1,2 à 1,5. Soustrayez la teneur pour cent en impureté B obtenue dans l'essai des substances apparentées.

Limite :

- *impureté D* : au maximum 0,3 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de lamivudine satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de lamivudine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lamivudine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_8H_{11}N_3O_3S$ en utilisant les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin (c) et la teneur déclarée en $C_8H_{11}N_3O_3S$ de la *lamivudine SCR.*

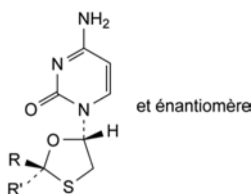
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

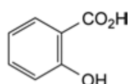
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *E, F, G, H, I, J.*

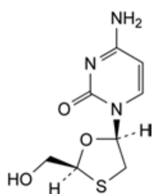


A. R = H, R′ = CO_2H : acide (2*RS*,5*SR*)-5-(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2*H*)-yl)-1,3-oxathiolane-2-carboxylique,

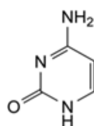
B. R = CH_2OH, R′ = H : 4-amino-1-[(2*RS*,5*RS*)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one ((±)-*trans*-lamivudine),



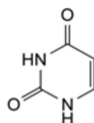
C. acide 2-hydroxybenzènecarboxylique (acide salicylique),



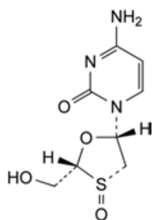
D. 4-amino-1-[(2*S*,5*R*)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one,



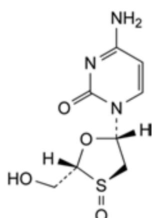
E. 4-aminopyrimidin-2(1*H*)-one (cytosine),



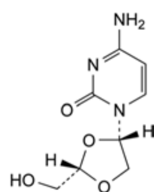
F. pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (uracil),



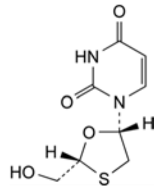
G. *S*-oxyde de 4-amino-1-[(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one,



H. *S*-oxyde de 4-amino-1-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one,



I. 4-amino-1-[(2*S*,4*S*)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-dioxolan-4-yl]pyrimidin-2(1*H*)-one,

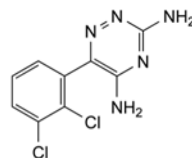


J. 1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione.

01/2009:1756
corrigé 6.6

LAMOTRIGINE

Lamotriginum



$C_9H_7Cl_2N_5$ M_r 256,1
[84057-84-1]

DÉFINITION

6-(2,3-Dichlorophényl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *lamotrigine SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de lamotrigine dans 5 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *lamotrigine pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté G) dans 2,5 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté E de lamotrigine SCR* dans un mélange de 0,25 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 45 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide*

chlorhydrique R à 10,3 g/L. A 4,0 mL de cette solution, ajoutez 5 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L.

Solution témoin (d). Dissolvez 10 mg de *lamotrigine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, E et F) dans 2,5 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L.

Solution à blanc. Mélangez 5 volumes de *méthanol R* et 95 volumes d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 μm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 1 volume de *triéthylamine R* et 150 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 2,7 g/L ; ajustez à pH 2,0 avec de l'*acide phosphorique R* ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4	85	15
4 - 14	85 → 20	15 → 80

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 270 nm.

Injection : 10 μL de solution à examiner, des solutions témoins (a), (b) et (d) et de solution à blanc.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *lamotrigine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés A, E et F ; utilisez le chromatogramme fourni avec la *lamotrigine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté G.

Rétention relative par rapport à la lamotrigine (temps de rétention = environ 7 min) : impureté G = environ 1,1 ; impureté A = environ 1,3 ; impureté E = environ 1,7 ; impureté F = environ 1,8.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,2, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté G et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la lamotrigine.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté F par 1,3,
– *impureté F* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés A, G* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus au blanc ou à l'impureté E.

Impureté E. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : *acétonitrile pour chromatographie R*, phase mobile A (35:65 *V/V*).

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : solution à examiner et solutions témoins (d) et (c).

Enregistrement : 10 min.

Temps de rétention : impureté E = environ 5,5 min ; impureté F = environ 8,5 min.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec la *lamotrigine pour identification des pics SCR*.

Limite :

– *impureté E* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Au résidu obtenu dans l'essai des cendres sulfuriques, ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique R* et évaporez lentement à siccité au bain-marie. Humectez le résidu avec 0,05 mL d'*acide chlorhydrique R*, ajoutez 10 mL d'*eau R* bouillante et chauffez le mélange pendant 10 min au bain-marie. Laissez refroidir à température ambiante, filtrez si nécessaire et ajustez le volume du filtrat et des produits de rinçage à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 3 h sur 2,000 g de lamotrigine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 2,0 g de lamotrigine.

Monographies I-L

DOSAGE

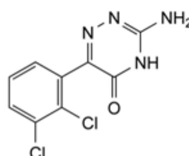
Dissolvez 0,200 g de lamotrigine dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 25,61 mg de $C_9H_7Cl_2N_5$.

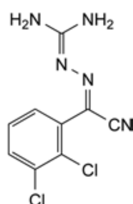
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, E, F, G.

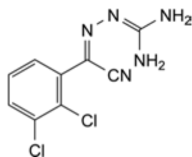
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C, D.*



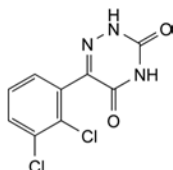
A. 3-amino-6-(2,3-dichlorophényl)-1,2,4-triazin-5(4*H*)-one,



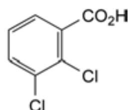
B. (2*E*)-[2-(diaminométhylidène)diazanylidène](2,3-dichlorophényl)acétonitrile,



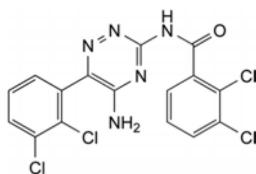
C. (2*Z*)-[2-(diaminométhylidène)diazanylidène](2,3-dichlorophényl)acétonitrile,



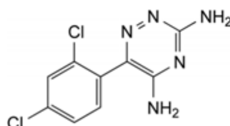
D. 6-(2,3-dichlorophényl)-1,2,4-triazine-3,5(2*H*,4*H*)-dione,



E. acide 2,3-dichlorobenzoïque,



F. *N*-[5-amino-6-(2,3-dichlorophényl)-1,2,4-triazin-3-yl]-2,3-dichlorobenzamide,

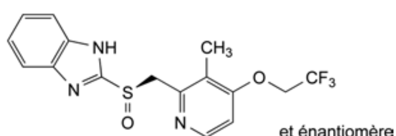


G. 6-(2,4-dichlorophényl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine.

01/2010:2219

LANSOPRAZOLE

Lansoprazolum



$C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$ M_r 369,4
[103577-45-3]

DÉFINITION

2-[(*RS*)-[[3-Méthyl-4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridin-2-yl]méthyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazole.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou brunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydre, très peu soluble dans l'acétonitrile.

Le lansoprazole présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *lansoprazole SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol anhydre R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_2 ou JB_2 (*2.2.2, Méthode II*).

Dissolvez 1,0 g de lansoprazole dans du *diméthylformamide R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et protégez-les de la lumière.*

Mélange de solvants : mélangez 1 volume de *triéthylamine R* et 60 volumes d'*eau R*, et ajustez à pH 10,5 avec de l'*acide phosphorique R*. Mélangez cette solution avec 40 volumes d'*acétonitrile R1*.

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de lansoprazole dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *lansoprazole pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A et B) dans 1,0 mL de mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *2-hydroxybenzimidazole R* (impureté D) et 5 mg de *2-mercaptobenzimidazole R* (impureté E) dans le mélange de solvants et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice amidohexadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 1 volume de *triéthylamine R* et 60 volumes d'*eau R*, et ajustez à pH 6,2 avec de l'*acide phosphorique R*. Mélangez cette solution avec 40 volumes d'*acétonitrile R1*.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 285 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du lansoprazole.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *lansoprazole pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés D et E.

Rétention relative par rapport au lansoprazole (temps de rétention = environ 7 min) : impureté D = environ 0,4 ; impureté A = environ 0,5 ; impureté E = environ 0,6 ; impureté B = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus au lansoprazole et à l'impureté B.

Monographies I-L

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté E par 0,4,
– *impureté B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent),
– *impuretés A, D, E* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,6 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 0,150-0,200 g de lansoprazole par la technique d'évaporation :

– *température* : 50-70 °C,
– *durée de chauffage* : 15 min,
– *débit* : 150 mL/min.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lansoprazole.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de lansoprazole dans 40 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 36,94 mg de $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$.

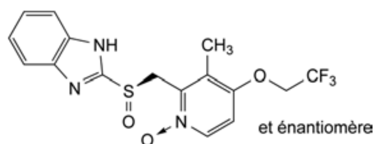
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

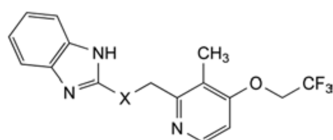
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, D, E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C, F.*

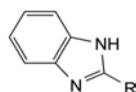


A. 2-[(*RS*)-[[3-méthyl-1-oxydo-4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridin-2-yl]méthyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazole,



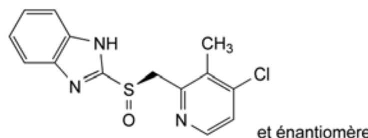
B. X = SO_2 : 2-[[[3-méthyl-4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridin-2-yl]méthyl]sulfonyl]-1*H*-benzimidazole,

C. X = S : 2-[[[3-méthyl-4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridin-2-yl]méthyl]sulfanyl]-1*H*-benzimidazole,



D. R = OH : 1*H*-benzimidazol-2-ol,

E. R = SH : 1*H*-benzimidazole-2-thiol,



F. 2-[(*RS*)-[(4-chloro-3-méthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazole.

01/2009:2046
corrigé 7.0

LAUROMACROGOL 400

Lauromacrogolum 400

DÉFINITION

Mélange de monoéthers de différents macrogols et d'alcool laurique (dodécanol). Le lauromacrogol 400 peut contenir des macrogols libres et contient des quantités variables d'alcool laurique libre. Le nombre de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole d'alcool laurique est de 9. Le nom de la substance est suivi par le nombre 400 correspondant approximativement à la masse moléculaire moyenne de la partie macrogol.

Cette monographie s'applique au lauromacrogol 400 utilisé comme substance active.

CARACTÈRES

Aspect : masse hygroscopique blanche ou sensiblement blanche, onctueuse, fondant à 24 °C en un liquide visqueux, incolore ou jaunâtre.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

B. Indice de saponification (voir Essai).

C. Chauffez le lauromacrogol 400 à 50 °C dans un incubateur pendant 1 h jusqu'à ce qu'il soit totalement fondu et transparent. Transvasez 50 mL de substance fondue dans un tube à point de trouble chauffé (tube de verre à fond plat d'un diamètre intérieur de 30-33,5 mm et d'une longueur de 115-125 mm). Insérez le tube dans un bain de refroidissement de sorte que la surface externe du tube soit en contact avec de l'air refroidi, contenu dans un récipient métallique cylindrique (diamètre intérieur supérieur de 9,5-12,5 mm au diamètre extérieur du tube à point de trouble et longueur de 115 mm) lui-même placé dans de l'eau glacée. La base du tube de verre repose sur un disque de liège d'une épaisseur de 6 mm, évitant ainsi le contact thermique direct avec le récipient métallique froid. Mélangez de manière continue la substance à examiner avec un thermomètre de sorte que la température soit homogène dans l'échantillon. Retirez périodiquement le tube de verre du bain de refroidissement afin de surveiller l'apparition d'un trouble à la base du tube ; en l'examinant contre une source de lumière vive. Lorsqu'un trouble commence à apparaître, effectuez des contrôles plus fréquents jusqu'à ce que le trouble obtenu soit complet et que le thermomètre, qui se trouve au milieu de la substance, soit à peine visible lorsqu'on regarde horizontalement. Notez la température. Elle est comprise entre 20 °C et 25 °C.

ESSAI

Aspect de la substance : le lauromacrogol 400 fondu est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin JV_6 (*2.2.2, Procédé I*).

Alcalinité. Dissolvez 2,0 g de lauromacrogol 400 dans un mélange chaud de 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et de 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 1,0, déterminé sur 5,0 g de lauromacrogol 400.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 90 à 105, déterminé sur 0,35 g de lauromacrogol 400.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 2,0.

Indice de peroxyde : au maximum 5,0.

Introduisez 10,0 g de lauromacrogol 400 dans un vase à précipiter de 100 mL, dissolvez dans de l'*acide acétique glacial R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Ajoutez 1 mL de *solution saturée d'iodure de potassium R*, agitez et laissez reposer pendant 1 min. Ajoutez 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,01 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

Déterminez l'indice de peroxyde à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(n_1 - n_2) \times M \times 1000}{m}$$

n_1 = volume de *thiosulfate de sodium 0,01 M* nécessaire pour la substance à examiner, en millilitres,

n_2 = volume de *thiosulfate de sodium 0,01 M* nécessaire pour le titrage à blanc, en millilitres,

M = molarité de la solution de thiosulfate de sodium, en moles par litre,

m = masse de substance à examiner, en grammes.

Indice de saponification (*2.5.6*) : au maximum 3,0.

Alcool laurique (dodécanol) libre. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de lauromacrogol 400 dans de l'*acétone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 2,00 g d'*alcool laurique R* dans de l'*acétone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétone R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 0,1 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 50:1.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 1	120
	1 - 23	120 → 350
	23 - 33	350
Chambre à injection		300
Détecteur		350

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1,0 µL.

Temps de rétention : alcool laurique = environ 5 min.

Limite :

– *alcool laurique libre* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (2,0 pour cent).

Macrogols libres. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 g de lauromacrogol 400 dans la phase mobile et complétez à 250,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez environ 0,4 g de *macrogol 1000 R* dans la phase mobile et complétez à 250,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 50,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Précolonnes (2) :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques, présentant un diamètre de pores de 10 nm.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de polyméthacrylate hydroxylé R* (6 µm), présentant un diamètre de pores de 12 nm.

Raccordez les 2 précolonnes à la colonne principale à l'aide d'un robinet à 3 voies et permutez le courant de la phase mobile selon le programme suivant :

– 0-114 s : précolonne 1 et colonne,
– 115 s jusqu'à la fin : précolonne 2 et colonne,
– 115 s à 8 min : dans la précolonne 1.

Phase mobile : *eau R, méthanol R* (2:8 *V/V*).

Débit : 1,1 mL/min.

Détection : réfractomètre.

Injection : 20 µL.

Calculez la teneur pour cent en macrogols libres à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_1 \times m_2 \times 200}{m_1 \times (A_2 + 2A_3)}$$

m_1 = masse de lauromacrogol 400 dans la solution à examiner, en grammes,

m_2 = masse de *macrogol 1000 R* dans la solution témoin (a), en grammes,

A_1 = surface du pic dû aux macrogols libres dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

A_2 = surface du pic dû au macrogol 1000 dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

A_3 = surface du pic dû au macrogol 1000 dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limite :

– *macrogols libres* : au maximum 3,0 pour cent.

Longueur de chaîne moyenne de l'alcool gras et nombre moyen de moles d'oxyde d'éthylène. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (*2.2.33*).

Solution à examiner. Si la substance est à l'état solide à température ambiante, chauffez doucement avant de prélever l'échantillon. Dissolvez 0,4 mL de lauromacrogol 400 dans 0,3 mL d'un mélange de 1 volume de *méthanol deutérié R* et de 2 volumes de *chloroforme deutérié R*, contenant 0,1 mol/L d'*acétylacétonate de chrome(III) R* comme agent de relaxation.

Appareillage : spectromètre RMN-FT à haute résolution opérant au minimum à 300 MHz.

Acquisition des spectres RMN ^{13}C. Les paramètres suivants peuvent être utilisés :

– *largeur de balayage* : 250 ppm (– 15 ppm à 235 ppm),
– *décalage de la fréquence d'irradiation* : 110 ppm,

Monographies I-L

– *domaine de temps* : 64 K,
– *retard d'impulsion* : 3 s,
– *programme d'impulsion* : zgig 30 (ouverture inverse, impulsion d'excitation à 30°),
– *balayage à vide* : 4,
– *nombre de balayages* : 2048.

Traitement et restitution graphique. Les paramètres suivants peuvent être utilisés :

– *dimensions* : 64 K (*zero-filling* : ajouts de points au signal initial),
– *multiplication de la fenêtre* : exponentielle,
– *facteur d'élargissement de Lorentz* : 1 Hz.

Utilisez le signal CD_3OD pour le référencement des déplacements. Le déplacement du pic central du multiplet est fixé à 49,0 ppm.

Restituez la région spectrale δ 0,0-80,0 ppm. Comparez le spectre avec le spectre de la figure 2046.-1. Les valeurs de déplacement sont proches de celles qui figurent dans le tableau 2046.-1.

Tableau 2046.-1. – *Valeurs de déplacement*

Signal	Déplacement (ppm)	Intégrale normalisée
CH_3	14,4	0,989
CH_2 (chaîne alkyl)	23,2	1.000
CH_2 (chaîne alkyl)	25,5	1,001
CH_2's (chaîne alkyl)	30	7,410
CH_2 (chaîne alkyl)	32,5	0,963
CH_2 (-CH_2-OH) (groupe CH_2 final du macrogol)	61,6	1,001
CH_2's (macrogol)	70,7	16,25
CH_2 (R-CH_2-O-macrogol) (CH_2 en position alpha)	72,6	0,998
CH_2 (macrogol)	73,1	0,929

Conformité du système :

– *rapport signal/bruit* : au minimum 150, pour le pic pertinent le plus petit (CH_2 à 73,1 ppm),
– *largeur à mi-hauteur du pic* : au maximum 0,05 ppm, pour le pic relatif au signal central $CDCl_3$ (à δ 78,6 ppm).

Calcul de la longueur de chaîne moyenne de l'alcool gras et du nombre moyen de moles d'oxyde d'éthylène : définissez le signal à 23,2 ppm comme étant égal à 1,000 et normalisez les intégrales des autres signaux listés dans le tableau 2046.-1.

La longueur de chaîne moyenne de l'alcool gras est calculée à l'aide de l'expression suivante :

$$\Sigma_{14-33}\, I_{n,i} + I_{n,72,6}$$

$\sum_{14\text{-}33} I_{n,i}$ = somme des intégrales normalisées des signaux entre 14 ppm et 33 ppm,

$I_{n,72,6}$ = intégrale normalisée du signal à 72,6 ppm.

Le nombre moyen de moles d'oxyde d'éthylène est calculé à l'aide de l'expression suivante :

$$0,5 \times (I_{n,62} + I_{n,71} + I_{n,73})$$

$I_{n,62}$, $I_{n,71}$, $I_{n,73}$ = intégrales normalisées des signaux à 62 ppm, 71 ppm et 73 ppm, respectivement.

La somme des intégrales normalisées des signaux à 62 ppm, 71 ppm et 73 ppm correspond au nombre moyen de groupes méthylène dans la partie macrogol du lauromacrogol 400.

Limites :

– *longueur de chaîne moyenne de l'alcool gras* : 10,0 à 14,0,
– *nombre moyen de moles d'oxyde d'éthylène* : 7,0 à 11,0.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25, Procédé A*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et au maximum 10 ppm de dioxane.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de lauromacrogol 400.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 2,0 g de lauromacrogol 400.

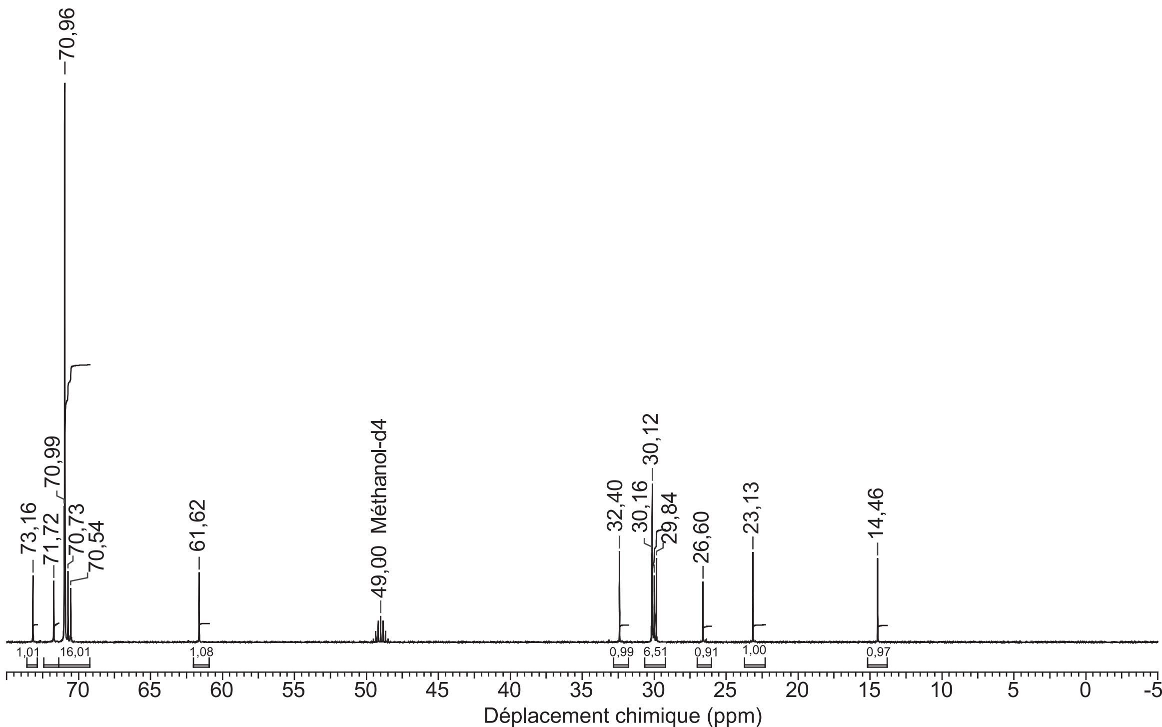
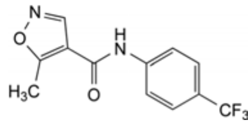


Figure 2046.-1. – *Spectre RMN ^{13}C du lauromacrogol 400*

01/2008:2330

LÉFLUNOMIDE

Leflunomidum



$C_{12}H_9F_3N_2O_2$ M_r 270,2

DÉFINITION

5-Méthyl-*N*-[4-(trifluorométhyl)phényl]isoxazole-4-carboxamide.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans le chlorure de méthylène.

Le léflunomide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : chauffez la substance à examiner et la substance de référence à 130 °C pendant 10 min.

Comparaison : *léflunomide SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Conservez toutes les solutions à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 25,0 mg de léflunomide dans 5 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,125 g de léflunomide dans 5 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 12,5 mg d'*impureté A de léflunomide SCR* dans 5 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 25,0 mg de *léflunomide SCR* dans 5 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez le contenu d'un flacon de *léflunomide pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés B et C) dans 2,0 mL de phase mobile et traitez aux ultrasons pendant 10 min.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 5 volumes de *triéthylamine R* et 650 volumes d'*eau pour chromatographie R*. Ajustez à pH 3,4 ± 0,1 avec de l'*acide phosphorique R* et ajoutez 350 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL des solutions à examiner (a) et (b) et des solutions témoins (a), (b) et (d).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du léflunomide.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *léflunomide pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés B et C.

Rétention relative par rapport au léflunomide (temps de rétention = environ 25 min) : impureté B = environ 0,2 ; impureté A = environ 0,4 ; impureté C = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 3, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au léflunomide.

Limites : solution à examiner (a) :

– *impureté B* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *somme des impuretés C et E* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *somme des impuretés autres que B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Limite : solution à examiner (b) :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,01 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de léflunomide satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 4 h sur 1,000 g de léflunomide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de léflunomide dans un creuset de platine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_{12}H_9F_3N_2O_2$ à partir de la teneur déclarée du *léflunomide SCR*.

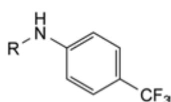
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

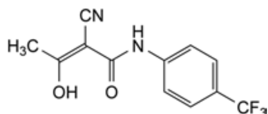
Impuretés spécifiées : A, B.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C, D, E, F, G, H.*

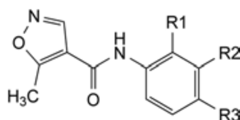


A. R = H : 4-(trifluorométhyl)aniline,

H. R = CO-CH_2-CN : 2-cyano-*N*-[4-(trifluorométhyl)phényl]-acétamide,



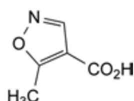
B. (2*Z*)-2-cyano-3-hydroxy-*N*-[4-(trifluorométhyl)phényl]but-2-énamide (tériflunomide),



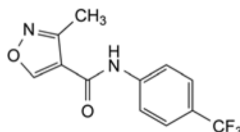
C. R1 = R3 = H, R2 = CF_3 : 5-méthyl-*N*-[3-(trifluorométhyl)-phényl]isoxazole-4-carboxamide,

F. R1 = CF_3, R2 = R3 = H : 5-méthyl-*N*-[2-(trifluorométhyl)-phényl]isoxazole-4-carboxamide,

G. R1 = R2 = H, R3 = CH_3 : 5-méthyl-*N*-(4-méthylphényl)isoxazole-4-carboxamide,



D. acide 5-méthylisoxazole-4-carboxylique,

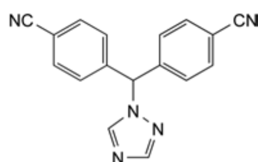


E. 3-méthyl-*N*-[4-(trifluorométhyl)phényl]isoxazole-4-carboxamide.

01/2008:2334

LÉTROZOLE

Letrozolum



$C_{17}H_{11}N_5$ M_r 285,3

[112809-51-5]

DÉFINITION

4,4′-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylméthylène)dibenzonitrile.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *létrozole SCR.*

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 25,0 mg de létrozole dans 15 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner (a), ajoutez 30 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de *létrozole SCR* (contenant les impuretés A et B) dans 3 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner (a), ajoutez 30 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution, ajoutez 6 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 25,0 mg de *létrozole SCR* dans 15 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution, ajoutez 30 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *eau R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4	70	30
4 - 29	70 → 30	30 → 70
29 - 30	30 → 70	70 → 30

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Rétention relative par rapport au létrozole (temps de rétention = environ 13 min) : impureté A = environ 0,6 ; impureté B = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus à l'impureté A et au létrozole,
– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *létrozole SCR*.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impureté B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 1,000 g de létrozole. Utilisez un réactif iodosulfureux exempt de pyridine validé.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

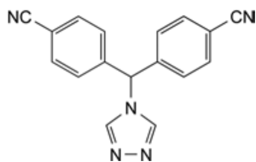
Conformité du système : solution témoin (c) :

– *facteur de symétrie* : au maximum 1,7 pour le pic dû au létrozole.

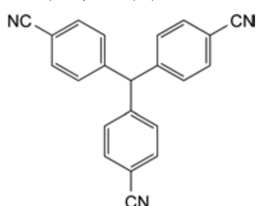
Calculez la teneur pour cent en $C_{17}H_{11}N_5$ à partir de la teneur déclarée du *létrozole SCR*.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. 4,4′-(4*H*-1,2,4-triazol-4-ylméthylène)dibenzonitrile,

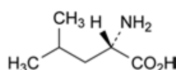


B. 4,4′,4″-méthanetriyltribenzonitrile.

01/2008:0771
corrigé 6.0

LEUCINE

Leucinum



$C_6H_{13}NO_2$ M_r 131,2
[61-90-5]

DÉFINITION

La leucine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide (*S*)-2-amino-4-méthylpentanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline ou paillettes brillantes, blanches ou sensiblement blanches, assez solubles dans l'eau, pratiquement insolubles dans l'alcool. La leucine se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Dissolvez 0,50 g de leucine dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant. La solution est lévogyre.

C. Examinez la leucine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *leucine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

D. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,5 g de leucine dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 10 mL avec le même acide. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 1,00 g de leucine dans de l'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 25,0 mL avec le même acide. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 14,5 à + 16,5.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de leucine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 10 mL avec le même acide.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *leucine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 50 mL avec le même acide.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *leucine SCR* et 10 mg de *valine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25 mL avec le même acide.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Laissez sécher la plaque à l'air. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide acétique glacial R,* de 20 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R.* Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez la *solution de ninhydrine R.* Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Dissolvez 0,25 g de leucine dans de l'*eau R* et complétez à 15 mL avec le même solvant. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (200 ppm).

Sulfates (*2.4.13*). Dissolvez 0,5 g de leucine dans 3 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R.* La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Ammonium (*2.4.1*). 50 mg de leucine satisfont à l'essai limite B de l'ammonium (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R.*

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,0 g de leucine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R.* Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 2,0 g de leucine satisfont à l'essai limite D des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de leucine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de leucine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de leucine dans 3 mL d'*acide formique anhydre R.* Ajoutez 30 mL d'*acide acétique anhydre R.* Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune-brun au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 13,12 mg de $C_6H_{13}NO_2$.

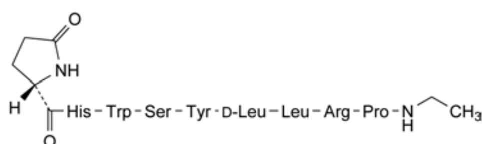
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1442

LEUPRORÉLINE

Leuprorelinum



$C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}$ M_r 1209

[53714-56-0]

DÉFINITION

5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-séryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-*N*-éthyl-L-prolinamide.

Nonapeptide synthétique analogue de la gonadoréline, un peptide hypothalamique. La leuproréline est obtenue par synthèse chimique et existe sous forme d'acétate.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance anhydre et exempte d'acide acétique).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *spectre de référence de la leuproréline de la Ph. Eur.*

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

C. Analyse des acides aminés (*2.2.56*). Pour l'hydrolyse, utilisez la méthode 1 et pour l'analyse, utilisez la méthode 1.

Exprimez la teneur de chacun des acides aminés en moles. Calculez la proportion relative des différents acides aminés en attribuant la valeur 1 à la somme divisée par 7 du nombre de moles d'histidine, d'acide glutamique, de leucine, de proline, de tyrosine et d'arginine. Les valeurs obtenues se situent dans les limites suivantes : sérine présente ; acide glutamique = 0,85 à 1,1 ; proline = 0,85 à 1,1 ; leucine = 1,8 à 2,2 ; tyrosine = 0,85 à 1,1 ; histidine = 0,85 à 1,1 ; arginine = 0,85 à 1,1. A l'exception du tryptophane, les autres acides aminés ne sont présents qu'à l'état de traces.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 38,0 à – 42,0 (substance anhydre et exempte d'acide acétique).

Dissolvez de la leuproréline dans une solution d'*acide acétique glacial R* à 1 pour cent *V/V* de façon à obtenir une concentration de 10,0 mg/mL.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner (a). Dissolvez de la leuproréline dans la phase mobile de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL.

Solution à examiner (b). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez de la *leuproréline SCR* dans la phase mobile de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL.

Solution témoin (b). Prélevez 0,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution pour essai de résolution. Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. A 5 mL de cette solution, ajoutez 100 µL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et agitez énergiquement. Chauffez à l'étuve à 100 °C pendant 60 min, refroidissez immédiatement et ajoutez 50 µL d'*acide phosphorique dilué R*. Agitez énergiquement.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile : dissolvez environ 15,2 g de *triéthylamine R* dans 800 mL d'*eau R*, ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 850 mL de cette solution à 150 mL d'un mélange de 2 volumes de *propanol R* et de 3 volumes d'*acétonitrile R*.

Débit : 1,0-1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et de solution pour essai de résolution.

Enregistrement : 90 min.

Rétention relative par rapport à la leuproréline (temps de rétention = 41-49 min) : impureté E = environ 0,7 ; impureté F = environ 0,7 ; impureté H = environ 0,78 ; impureté A = environ 0,8 ; impureté B = environ 0,9 ; impureté I = environ 0,94 ; impureté J = environ 1,09 ; impureté C = environ 1,2 ; impureté G = environ 1,3 ; impureté K = environ 1,31 ; impureté D = environ 1,5.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté B et à la leuproréline.

Limites :

– *impureté D* : au maximum 1,0 pour cent,
– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 pour cent,
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 pour cent,
– *total* : au maximum 2,5 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,1 pour cent.

Acide acétique (*2.5.34*) : 4,7 pour cent à 9,0 pour cent.

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de leuproréline dans un mélange de 5 volumes de phase mobile B et 95 volumes de phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de phases mobiles.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 5,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,3 pour cent.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14, Méthode D*) : moins de 16,7 UI/mg, si la leuproréline est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Enregistrement : 60 min.

Injection : 20 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (b).

Calculez la teneur en leuproréline ($C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}$) à partir de la surface des pics et de la teneur déclarée en $C_{59}H_{84}N_{16}O_{12}$ de la *leuproréline SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 30 °C.

Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

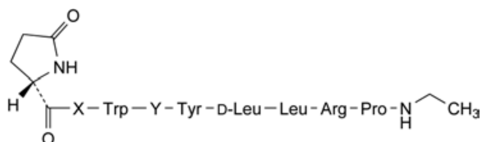
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la masse de peptide contenue dans le récipient.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

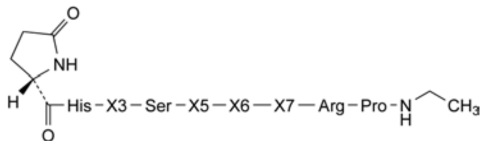
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: E, F, G, H, I, J, K.*



A. X = L-His, Y = D-Ser : [4-D-sérine]leuproréline,

B. X = D-His, Y = L-Ser : [2-D-histidine]leuproréline,

F. X = D-His, Y = D-Ser : [2-D-histidine,4-D-sérine]leuproréline,

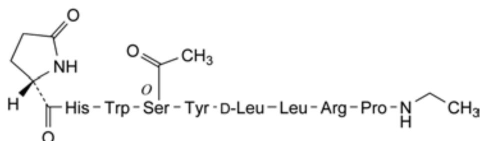


C. X3 = L-Trp, X5 = L-Tyr, X6 = X7 = L-Leu : [6-L-leucine]leuproréline,

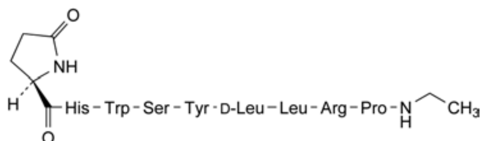
E. X3 = D-Trp, X5 = L-Tyr, X6 = D-Leu, X7 = L-Leu : [3-D-tryptophane]leuproréline,

G. X3 = L-Trp, X5 = D-Tyr, X6 = D-Leu, X7 = L-Leu : [5-D-tyrosine]leuproréline,

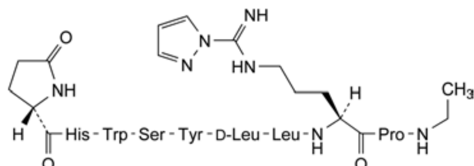
H. X3 = L-Trp, X5 = L-Tyr, X6 = X7 = D-Leu : [7-D-leucine]leuproréline,



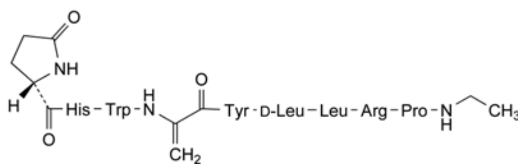
D. [4-(*O*-acétyl-L-sérine)]leuproréline,



I. [1-(5-oxo-D-proline)]leuproréline,



J. [8-[5-*N*-[imino(1*H*-pyrazol-1-yl)méthyl]-L-ornithine]]leuproréline,

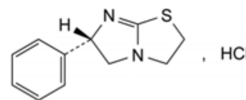


K. [4-deshydroalanine]leuproréline.

04/2009:0726

LÉVAMISOLE (CHLORHYDRATE DE)

Levamisoli hydrochloridum



$C_{11}H_{13}ClN_2S$ M_r 240,8

[16595-80-5]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (6*S*)-6-phényl-2,3,5,6-tétrahydroimidazo-[2,1-*b*]thiazole.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de lévamisole SCR*.

C. Le chlorhydrate de lévamisole donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de chlorhydrate de lévamisole dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 4,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 121 à – 128 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions juste avant leur utilisation et maintenez-les à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 25 °C.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate de lévamisole dans du *méthanol R*, ajoutez 1,0 mL d'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg de *chlorhydrate de lévamisole pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans du *méthanol R*, ajoutez 0,5 mL d'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 5,0 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec du *méthanol R.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm).

Phase mobile :
- *phase mobile A* : dissolvez 0,5 g de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* dans 90 mL d'*eau R*, ajustez à pH 6,5 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*,
- *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 8	90 → 30	10 → 70
8 - 10	30	70

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Equilibrage : au moins 4 min avec la phase mobile à la composition initiale.

Injection : 10 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *chlorhydrate de lévamisole pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pics dus aux impuretés A, B, C, D et E.

Rétention relative par rapport au lévamisole (temps de rétention = environ 3 min) : impureté A = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,4 ; impureté C = environ 1,5 ; impureté D = environ 1,6 ; impureté E = environ 2,0.

Conformité du système :
- le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) est semblable au chromatogramme fourni avec le *chlorhydrate de lévamisole pour conformité du système SCR*,
- *facteur de symétrie* : au maximum 3,5 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :
- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 2,0 ; impureté B = 1,7 ; impureté C = 2,9 ; impureté D = 1,3 ; impureté E = 2,7 ;
- *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
- *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h, sur 1,000 g de chlorhydrate de lévamisole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de lévamisole.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de lévamisole dans 30 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

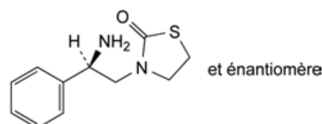
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 24,08 mg de $C_{11}H_{13}ClN_2S$.

CONSERVATION

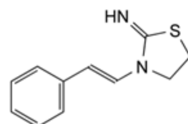
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

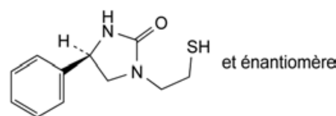
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



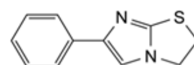
A. 3-[(2*RS*)-2-amino-2-phényléthyl]thiazolidin-2-one,



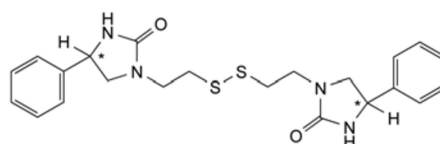
B. 3-[(*E*)-2-phényléthényl]thiazolidin-2-imine,



C. (4*RS*)-4-phényl-1-(2-sulfanyléthyl)imidazolidin-2-one,



D. 6-phényl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole,

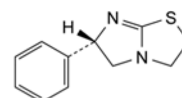


E. 1,1′-[(disulfane-1,2-diyl)bis(éthylène)]bis[(4*RS*)-4-phénylimidazolidin-2-one].

01/2008:1728
corrigé 7.0

LÉVAMISOLE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Levamisolum ad usum veterinarium



$C_{11}H_{12}N_2S$ M_r 204,3
[14769-73-4]

DÉFINITION

(6*S*)-6-Phényl-2,3,5,6-tétrahydroimidazo[2,1-*b*]thiazole.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans le méthanol.

La substance à examiner présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence du lévamisole de la Ph. Eur.*

Si les spectres présentent des différences, dissolvez la substance à examiner dans du *chlorure de méthylène R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveau le spectre à partir du résidu.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de substance à examiner dans de l'*éthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 85 à – 89 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions juste avant leur utilisation et maintenez-les à l'abri de la lumière et à une température inférieure à 25 °C.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg de *chlorhydrate de lévamisole pour conformité du système SCR* dans du *méthanol R*, ajoutez 0,5 mL d'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 5,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 μm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 0,5 g de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* dans 90 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 6,5 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 8	90 → 30	10 → 70
8 - 10	30	70

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 10 μL.

Rétention relative par rapport au lévamisole (temps de rétention = environ 3 min) : impureté A = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,4 ; impureté C = environ 1,5 ; impureté D = environ 1,6 ; impureté E = environ 2,0.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *chlorhydrate de lévamisole pour conformité du système SCR*.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 2,0 ; impureté B = 1,7 ; impureté C = 2,9 ; impureté D = 1,3 ; impureté E = 2,7 ;
– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : au maximum la moitié de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

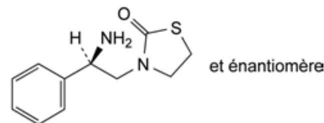
Dissolvez 0,150 g de substance à examiner dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,43 mg de $C_{11}H_{12}N_2S$.

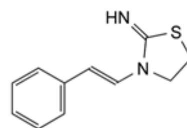
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

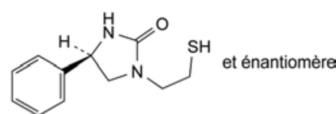
IMPURETÉS



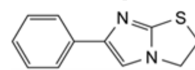
A. 3-[(2*RS*)-2-amino-2-phényléthyl]thiazolidin-2-one,



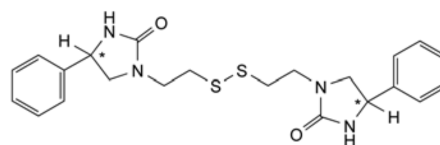
B. 3-[(*E*)-2-phényléthényl]thiazolidin-2-imine,



C. (4*RS*)-4-phényl-1-(2-sulfanyléthyl)imidazolidin-2-one,



D. 6-phényl-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole,

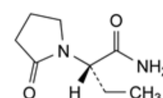


E. 1,1′-[(disulfane-1,2-diyl)bis(éthylène)]bis[(4*RS*)-4-phénylimidazolidin-2-one].

01/2011:2535

LÉVÉTIRACÉTAM

Levetiracetamum



$C_8H_{14}N_2O_2$ M_r 170,2

[102767-28-2]

DÉFINITION

(2*S*)-2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)butanamide.

Monographies I-L

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, soluble dans l'acétonitrile, pratiquement insoluble dans l'hexane.

IDENTIFICATION

Effectuez, au choix, les identifications A, B ou les identifications B, C.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 76 à – 82.
   Dissolvez 0,500 g de lévétiracétam dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *lévétiracétam SCR*.

C. Pureté énantiomérique (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g de lévétiracétam dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de lévétiracétam dans du *2-propanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 5 mg de lévétiracétam et 5 mg d'*impureté D de lévétiracétam SCR* dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice OD pour séparation des composés chiraux R*.

Phase mobile : *2-propanol R, hexane R* (18:82 *V/V*).

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,4 fois le temps de rétention du lévétiracétam.

Rétention relative par rapport au lévétiracétam (temps de rétention = environ 12 min) : impureté D = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté D et au lévétiracétam,
– *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 pour le pic dû au lévétiracétam.

Limite :

– *impureté D* : au maximum 0,8 pour cent.

Impureté C. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *eau R, acétonitrile R1* (7:93 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de lévétiracétam dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 1 mg de lévétiracétam et 1 mg d'*impureté C de lévétiracétam SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté C de lévétiracétam SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : solution d'*acide sulfurique R* à 1,96 g/L, *acétonitrile R1* (7:93 *V/V*).

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du lévétiracétam.

Rétention relative par rapport au lévétiracétam (temps de rétention = environ 14 min) : impureté C = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus au lévétiracétam et à l'impureté C.

Limites :

– *impureté C* : au maximum 0,25 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (250 ppm).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *eau R, acétonitrile R1* (4:96 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de lévétiracétam dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de lévétiracétam et 5 mg de *2-pyrrolidone R* dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 50,0 mg de *lévétiracétam SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg d'*impureté A de lévétiracétam SCR* et 5 mg d'*impureté B de lévétiracétam SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : solution d'*acide sulfurique R* à 1,96 g/L, *acétonitrile R1* (4:96 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (c) et (d).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du lévétiracétam.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Rétention relative par rapport au lévétiracétam (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,5 ; 2-pyrrolidone = environ 1,1 ; impureté B = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus au lévétiracétam et à la 2-pyrrolidone.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté B par 0,5,
– *impureté A* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent),

– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent),
– *somme des impuretés non spécifiées* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,4 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,03 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de lévétiracétam dans 20 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g de lévétiracétam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lévétiracétam.

Monographies I-L

DOSAGE

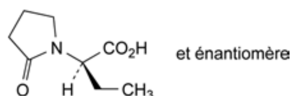
Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (b).

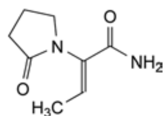
Calculez la teneur pour cent en $C_8H_{14}N_2O_2$ en tenant compte de la teneur déclarée du *lévétiracétam SCR*.

IMPURETÉS

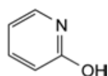
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



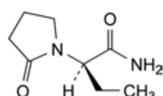
A. acide (2*RS*)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanoïque,



B. (2*Z*)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)but-2-énamide,



C. pyridin-2-ol,

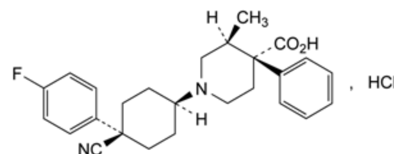


D. (2*R*)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanamide ((*R*)-étiracétam).

01/2008:1484
corrigé 6.0

LÉVOCABASTINE (CHLORHYDRATE DE)

Levocabastini hydrochloridum



$C_{26}H_{30}ClFN_2O_2$ M_r 457,0
[79547-78-7]

DÉFINITION

Monochlorhydrate d'acide (3*S*,4*R*)-1-[*cis*-4-cyano-4-(4-fluorophényl)cyclohexyl]-3-méthyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylique.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans une solution d'hydroxyde de sodium à 2 g/L.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles.
Comparaison : *chlorhydrate de lévocabastine SCR*.

B. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de lévocabastine dans un mélange de 0,4 mL d'*ammoniaque R* et de 2 mL d'*eau R*. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min, puis filtrez. Le filtrat, acidifié par l'*acide nitrique dilué R*, donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

C. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de lévocabastine dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 102 à – 106 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Electrophorèse capillaire (*2.2.47*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate de lévocabastine dans une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 2 g/L et complétez à 10,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *chlorhydrate de lévocabastine SCR* et 2,5 mg d'*impureté D de lévocabastine SCR* dans une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 2 g/L, puis complétez à 200,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 2 g/L. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 2 g/L.

Solution à blanc. Solution d'*hydroxyde de sodium R* à 2 g/L.

Capillaire :
– *matériau* : silice fondue non recouverte.
– *dimensions* : longueur utile = 0,5 m, Ø = 75 µm.

Température : 50 °C.

Solution d'électrolytes : dissolvez 1,08 g de *dodécylsulfate de sodium R* et 0,650 g d'*hydroxypropyl-β-cyclodextrine R* dans 5 mL de *2-propanol R* et complétez à 50,0 mL avec la solution tampon pH 9,0 préparée comme suit : dissolvez 1,39 g d'*acide borique R* dans de l'*eau R* et ajustez à pH 9,0 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M* (environ 9 mL). Complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Préconditionnement du capillaire : rincez le capillaire pendant 2 min avec de la solution d'*hydroxyde de sodium R* à 2 g/L, puis pendant au moins 5 min avec la solution d'électrolytes.

Injection : sous pression (3,45 kPa) pendant 5 s.

Migration :

Intervalle (min)	**Courant (μA)**
0 - 0,17	0 → 75
0,17 - 15	75 → 130
15 - 40	130
40 - 60	130 → 200

Temps de migration : lévocabastine = environ 28 min ; impureté D = environ 30 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4 entre les pics dus à la lévocabastine et à l'impureté D ; si nécessaire, ajustez le gradient du courant.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus au blanc.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de lévocabastine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé dans un creuset de platine sur 1,0 g de chlorhydrate de lévocabastine.

DOSAGE

Dissolvez 0,175 g de chlorhydrate de lévocabastine dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*) et mesurez le volume ajouté entre le 1er et le 3e point d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 22,85 mg de $C_{26}H_{30}ClFN_2O_2$.

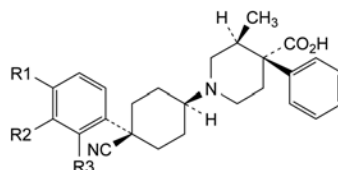
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

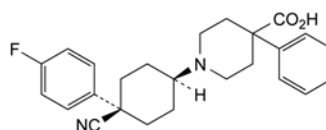
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *F, G, H, I.*



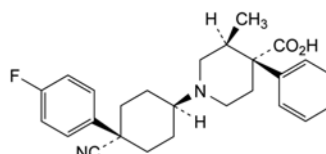
A. R1 = R2 = R3 = H : acide (3*S*,4*R*)-1-(*cis*-4-cyano-4-phénylcyclohexyl)-3-méthyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylique,

B. R1 = R2 = H, R3 = F : acide (3*S*,4*R*)-1-[*cis*-4-cyano-4-(2-fluorophényl)cyclohexyl]-3-méthyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylique,

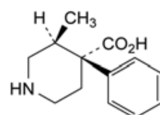
C. R1 = H, R2 = F, R3 = H : acide (3*S*,4*R*)-1-[*cis*-4-cyano-4-(3-fluorophényl)cyclohexyl]-3-méthyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylique,



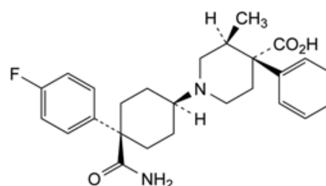
D. acide 1-[*cis*-4-cyano-4-(4-fluorophényl)cyclohexyl]-4-phénylpipéridine-4-carboxylique,



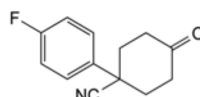
E. acide (3*S*,4*R*)-1-[*trans*-4-cyano-4-(4-fluorophényl)cyclohexyl]-3-méthyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylique,



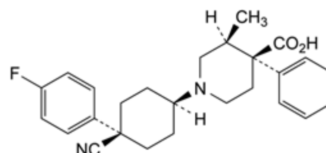
F. acide (3*S*,4*R*)-3-méthyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylique,



G. acide (3*S*,4*R*)-1-[*cis*-4-carbamoyl-4-(4-fluorophényl)cyclohexyl]-3-méthyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylique,



H. 1-(4-fluorophényl)-4-oxocyclohexanecarbonitrile,

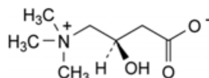


I. acide (3*S*,4*S*)-1-[*cis*-4-cyano-4-(4-fluorophényl)cyclohexyl]-3-méthyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylique.

01/2008:1339
corrigé 6.0

LÉVOCARNITINE

Levocarnitinum



$C_7H_{15}NO_3$ M_r 161,2
[541-15-1]

DÉFINITION

(3*R*)-3-Hydroxy-4-(triméthylammonio)butanoate.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores, hygroscopiques.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent chaud, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles préparées à partir de substance préalablement desséchée sous vide à 50 °C pendant 5 h.

Comparaison : *lévocarnitine SCR*.

C. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 9 mL d'*eau R*, 10 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 30 mL de *solution de reineckate d'ammonium R*. Il se forme un précipité rose. Laissez reposer pendant 30 min. Filtrez et lavez le précipité à l'*eau R*, à l'*éthanol à 96 pour cent R*, puis à l'*acétone R* et desséchez à 80 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) du précipité est de 147 °C à 150 °C.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,00 g de lévocarnitine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 8,5.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 29,0 à – 32,0 (substance anhydre), déterminé avec la solution S à 25 °C.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de lévocarnitine dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 12,5 mg d'*impureté A de lévocarnitine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté A de lévocarnitine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 0,100 g de *lévocarnitine SCR* dans la solution témoin (c) et complétez à 10,0 mL avec la même solution.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice aminopropylméthylsilylé pour chromatographie R* (10 μm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 35 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 6,81 g/L ajustée à pH 4,7 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, et 65 volumes d'*acétonitrile R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 25 μL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (b) et (d).

Temps de rétention : lévocarnitine = environ 9,6 min ; impureté A = environ 10,6 min.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 0,9 entre les pics dus à la lévocarnitine et à l'impureté A dans le chromatogramme enregistré pendant 15 min.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 300 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 2,00 g de lévocarnitine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lévocarnitine.

DOSAGE

Dissolvez 0,125 g de lévocarnitine dans un mélange de 3 volumes d'*acide formique anhydre R* et de 50 volumes d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de violet cristallisé R* jusqu'à virage du violet au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 16,12 mg de $C_7H_{15}NO_3$.

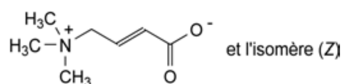
CONSERVATION

En récipient étanche.

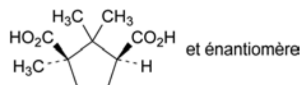
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A*.

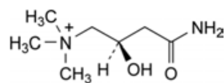
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, D*.



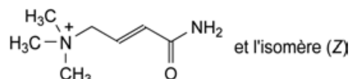
A. (*E*)- ou (*Z*)-4-(triméthylammonio)but-2-énoate,



B. acide (1*RS*,3*SR*)-1,2,2-triméthylcyclopentane-1,3-dicarboxylique (acide camphorique),



C. (2*R*)-4-amino-2-hydroxy-*N,N,N*-triméthyl-4-oxobutan-1-aminium (carnitinamide),

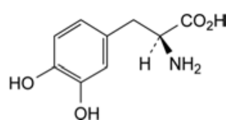


D. (*E*)- ou (*Z*)-4-amino-*N,N,N*-triméthyl-4-oxobut-2-én-1-aminium.

01/2008:0038
corrigé 7.0

LÉVODOPA

Levodopum



$C_9H_{11}NO_4$ M_r 197,2
[59-92-7]

DÉFINITION

Acide (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphényl)propanoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La lévodopa est facilement soluble dans l'*acide chlorhydrique 1 M* et assez soluble dans l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *lévodopa SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de lévodopa dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 103 g/L et complétez à 25 mL avec la même solution.

pH (*2.2.3*). 4,5 à 7,0.

Agitez 0,10 g de lévodopa avec 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 15 min.

Substances apparentées

Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez des solutions récemment préparées.*

Solution A. Solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de lévodopa dans la solution A et complétez à 25 mL avec la solution A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la solution A. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (b). Dissolvez 8 mg de *tyrosine R* (impureté B) et 4 mg de *3-méthoxy-L-tyrosine R* (isomère L de l'impureté C) dans 2 mL de solution à examiner et complétez à 50 mL avec la solution A. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec la solution A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice di-isobutyloctadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant un diamètre de pores de 8 nm.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *solution tampon phosphate pH 3,0 (0,1 M)*,
– *phase mobile B* : *méthanol R, solution tampon phosphate pH 3,0 (0,1 M)* (18:85 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 18	90	10
18 - 22	90 → 0	10 → 100
22 - 35	0	100

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport à la lévodopa (temps de rétention = environ 6 min) : impureté A = environ 0,7 ; impureté B = environ 2 ; impureté C = environ 3,5.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 10 entre les pics dus à la lévodopa et à l'impureté B.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté B par 2,2,
– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impureté B* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,03 pour cent).

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez des solutions récemment préparées.*

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de lévodopa dans la phase mobile et complétez à 25 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *D-dopa R* (impureté D) dans 10 mL de solution à examiner. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 350 m²/g et un diamètre de pores de 10 nm.

Phase mobile : dissolvez séparément 200 mg d'*acétate de cuivre R* et 387 mg de *N,N-diméthyl-L-phénylalanine R* dans de l'*eau R*. Mélangez les 2 solutions et ajustez immédiatement à pH 4,0 avec de l'*acide acétique R*. Ajoutez 50 mL de *méthanol R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*. Mélangez et filtrez.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la lévodopa.

Rétention relative par rapport à la lévodopa (temps de rétention = environ 7 min) : impureté D = environ 0,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus à l'impureté D et à la lévodopa.

Limite :

– *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de lévodopa satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g de lévodopa.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lévodopa.

DOSAGE

Dissolvez 0,180 g de lévodopa dans 5 mL d'*acide formique anhydre R*, en chauffant si nécessaire. Ajoutez 25 mL d'*acide acétique anhydre R* et 25 mL de *dioxane R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de violet cristallisé R* jusqu'à virage au vert.

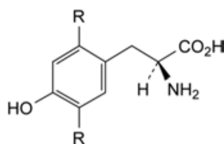
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 19,72 mg de $C_9H_{11}NO_4$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

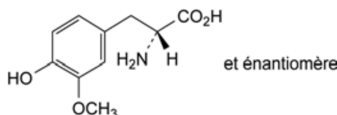
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

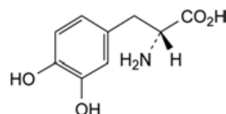


A. R = OH : acide (2*S*)-2-amino-3-(2,4,5-trihydroxyphényl)propanoïque,

B. R = H : acide (2*S*)-2-amino-3-(4-hydroxyphényl)propanoïque (tyrosine),



C. acide (2*RS*)-2-amino-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)propanoïque (3-méthoxy-DL-tyrosine),

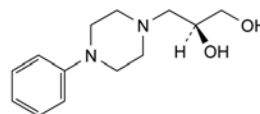


D. acide (2*R*)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphényl)propanoïque (D-dopa).

01/2011:1535

LÉVODROPROPIZINE

Levodropropizinum



$C_{13}H_{20}N_2O_2$ M_r 236,3
[99291-25-5]

DÉFINITION

(2*S*)-3-(4-Phénylpipérazin-1-yl)propane-1,2-diol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acide acétique dilué et dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Effectuez, au choix, les identifications A, B ou les identifications B, C.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 30,0 à – 33,5 (substance desséchée).
Dissolvez 1,50 g de lévodropropizine dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 21 g/L et complétez à 50,0 mL avec le même acide.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *lévodropropizine SCR*.

C. Pureté énantiomérique (voir Essai).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 9,2 à 10,2.

Mettez en suspension 2,5 g de lévodropropizine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, chauffez jusqu'à dissolution, refroidissez à température ambiante et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Impureté B et substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de lévodropropizine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg d'*impureté B de lévodropropizine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Mélangez 1,0 mL de solution à examiner et 1,0 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 12 volumes de *méthanol R* et 88 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 6,81 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Monographies I-L

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la lévodropropizine.

Rétention relative par rapport à la lévodropropizine (temps de rétention = environ 7 min) : impureté B = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la lévodropropizine et à l'impureté B.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 1,2 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Impureté C. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g de lévodropropizine dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 2,5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,20 g d'*impureté C de lévodropropizine SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 0,5 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *chlorure de méthylène R.*

Solution témoin (b). Dissolvez 0,50 g de lévodropropizine dans du *chlorure de méthylène R,* ajoutez 250 µL de solution témoin (a) et complétez à 2,5 mL avec du *chlorure de méthylène R.*

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : *poly[(cyanopropyl)(phényl)]-[diméthyl]siloxane R* (épaisseur du film 3 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Débit : 2,5 mL/min.

Rapport de division : 1:8.

Température :

– *colonne* : 140 °C,
– *chambre à injection* : 170 °C,
– *détecteur* : 250 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL de solution à examiner et de solution témoin (b).

Utilisez un tube manchon capillaire avec division approprié, par exemple, d'une longueur d'environ 1 cm, rempli de laine de verre.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'impureté C.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic dû à l'impureté C.

A la fin d'une série d'analyses, chauffez la colonne à 250 °C pendant 4-6 h.

Limite :

– *impureté C* : au maximum 0,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (5 ppm).

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *éthanol anhydre R, hexane R* (40:60 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de lévodropropizine dans 10,0 mL du mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *lévodropropizine SCR* dans 10,0 mL du mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté A de lévodropropizine SCR* dans 10,0 mL du mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Prélevez 0,5 mL de solution témoin (b) et complétez à 25 mL avec la solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice OD pour séparation des composés chiraux R.*

Phase mobile : *diéthylamine R, éthanol anhydre R, hexane R* (0,2:5:95 *V/V/V*).

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (c) et (d).

Ordre d'élution : impureté A, lévodropropizine.

Conformité du système :

– *temps de rétention* : les temps de rétention des pics principaux des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et avec la solution témoin (a) sont similaires,
– *résolution* : au minimum 1,3 entre les pics dus à l'impureté A et à la lévodropropizine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

Limite :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogamme obtenu avec la solution témoin (c) (2 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression de 0,15-0,25 kPa pendant 4 h sur 0,500 g de lévodropropizine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lévodropropizine.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de lévodropropizine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R.* Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*acide perchlorique 0,1 M* utilisé au 2e point d'inflexion.

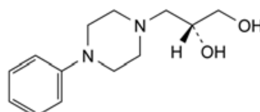
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 11,82 mg de $C_{13}H_{20}N_2O_2$.

CONSERVATION

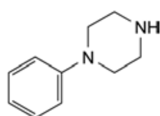
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

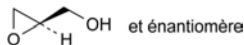
Impuretés spécifiées : *A, B, C.*



A. (2*R*)-3-(4-phénylpipérazin-1-yl)propane-1,2-diol (dextrodropropizine),



B. 1-phénylpipérazine,

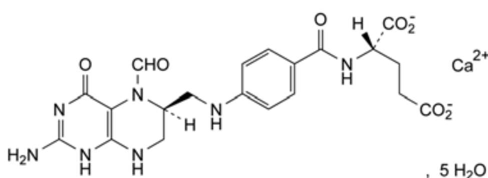


C. [(2*RS*)-oxiran-2-yl]méthanol (glycidol).

01/2008:1606
corrigé 7.0

LÉVOFOLINATE CALCIQUE PENTAHYDRATÉ

Calcii levofolinas pentahydricus



$C_{20}H_{21}CaN_7O_7,5H_2O$ M_r 511,5 (substance anhydre)
[80433-71-2]

DÉFINITION

(2*S*)-2-[[4-[[[(6*S*)-2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroptéridin-6-yl]méthyl]amino]benzoyl]amino]pentanedioate de calcium pentahydraté.

Teneur :

– *lévofolinate calcique* ($C_{20}H_{21}CaN_7O_7$; M_r 511,5) : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).
– *calcium* (Ca ; A_r 40,08) : 7,54 pour cent à 8,14 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe ou cristalline, blanche ou jaune pâle, hygroscopique.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : folinate de calcium SCR.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*eau R*, ajoutez goutte à goutte une quantité d'*acétone R* suffisante pour produire une précipitation. Laissez reposer pendant 15 min et recueillez le précipité par centrifugation. Lavez-le 2 fois avec un volume minimal d'*acétone R* et desséchez. Enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 15 mg de lévofolinate calcique pentahydraté dans une solution d'*ammoniaque R* à 3 pour cent *V/V* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 15 mg de *folinate de calcium SCR* dans une solution d'*ammoniaque R* à 3 pour cent *V/V* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : plaque recouverte de *cellulose pour chromatographie F_{254} R.*

Phase mobile : la couche inférieure d'un mélange de 1 volume d'*alcool isoamylique R* et de 10 volumes d'une solution d'*acide citrique R* à 50 g/L, préalablement ajustée à pH 8 avec de l'*ammoniaque R.*

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Le lévofolinate calcique pentahydraté donne la réaction (b) du calcium (*2.3.1*).

Effectuez les essais et le dosage aussi rapidement que possible, à l'abri d'une lumière vive.

ESSAI

Solution S. Dissolvez, en chauffant à 40 °C si nécessaire, 0,40 g de lévofolinate calcique pentahydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 420 nm est au maximum de 0,25.

pH (*2.2.3*) : 7,5 à 8,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 10 à – 15 (substance anhydre), mesuré à 25 °C.

Dissolvez 0,200 g de lévofolinate calcique pentahydraté dans la *solution de tris(hydroxyméthyl)aminométhane R* préalablement ajustée à pH 8,1 avec de la *solution d'hydroxyde de sodium R* ou de l'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Acétone et éthanol. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*) : utilisez la méthode des ajouts dosés.

Solution à examiner. Dissolvez 0,25 g de lévofolinate calcique pentahydraté dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,125 g d'*acétone R* et 0,750 g d'*éthanol anhydre R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 10 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R*.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 4 mL/min.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

– *température d'équilibrage* : 80 °C,
– *temps d'équilibrage* : 20 min,
– *durée de pressurisation* : 30 s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 14	80 → 220
Chambre à injection		110
Détecteur		270

Détection : ionisation de flamme.

Injection : au moins 3 fois.

Limites :

– *acétone* : au maximum 0,5 pour cent,
– *éthanol* : au maximum 3,0 pour cent.

Monographies I-L

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de lévofolinate calcique pentahydraté dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *folinate de calcium SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (c). Dissolvez 10,0 mg d'*acide formylfolique SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (e). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 10,0 mL avec la solution témoin (b).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 220 mL de *méthanol R* et 780 mL d'une solution contenant 2,0 mL de *solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium (400 g/L) R* et 2,2 g de *phosphate disodique R*, préalablement ajustée à pH 7,8 avec de l'*acide phosphorique R*. Si nécessaire, ajustez la concentration en *méthanol R* pour obtenir la résolution prescrite.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Conformité du système : solution témoin (e) :

– *résolution* : au minimum 2,2 entre les pics dus au folinate et à l'impureté D.

Limites :

– *impureté D* : au maximum 0,8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,8 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum 0,8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,8 pour cent),
– *somme des autres impuretés* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,05 pour cent).

Impureté H. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de lévofolinate calcique pentahydraté dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *folinate de calcium SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice recouvert d'albumine humaine pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : dissolvez 9,72 g de *phosphate monosodique R* dans 890 mL d'*eau R* et ajustez à pH 5,0 avec de la *solution d'hydroxyde de sodium R*. Ajoutez 100 mL de *2-propanol R* et 10 mL d'*acétonitrile R.*

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 286 nm.

Injection : 10 µL.

Temps de rétention : lévofolinate = environ 9 min ; impureté H = environ 19 min.

Conformité du sytème :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au lévofolinate et à l'impureté H dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). La somme de la surface des 2 pics est de 100 pour cent. La surface du pic de l'impureté H est de 48 pour cent à 52 pour cent. Le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 pics bien visibles.

Limite :

– *impureté H* : au maximum 0,5 pour cent.

Chlorures : au maximum 0,5 pour cent.

Dissolvez 0,300 g de lévofolinate calcique pentahydraté dans 50 mL d'*eau R* en chauffant à 40 °C si nécessaire. Ajoutez 10 mL d'*acide nitrique 2M* et titrez par le *nitrate d'argent 0,005 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *nitrate d'argent 0,005 M* correspond à 0,177 mg de Cl.

Platine : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Diluez 1,0 g de lévofolinate calcique pentahydraté dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 30 ppm de platine (Pt) R*, diluée si nécessaire avec un mélange de 1 volume d'*acide nitrique R* et 99 volumes d'*eau R.*

Source : lampe à cathode creuse au platine.

Longueur d'onde : 265,9 nm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

1,0 g de lévofolinate calcique pentahydraté satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Eau (*2.5.12*) : 10,0 pour cent à 17,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de lévofolinate calcique pentahydraté finement pulvérisé. Avant de titrer, agitez la substance à examiner dans le solvant de titrage pendant environ 15 min. Utilisez le *réactif iodosulfureux R* comme réactif de titrage.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,5 UI/mg si le lévofolinate calcique pentahydraté est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Calcium. Dissolvez 0,400 g de lévofolinate calcique pentahydraté dans 150 mL d'*eau R* et complétez à 300 mL avec le même solvant. Effectuez le dosage du calcium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 4,008 mg de Ca.

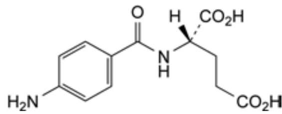
Folinate calcique. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées.

Calculez la teneur pour cent en $C_{20}H_{21}CaN_7O_7$ à partir de la surface des pics des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin (a) et de la teneur déclarée du *folinate de calcium SCR.*

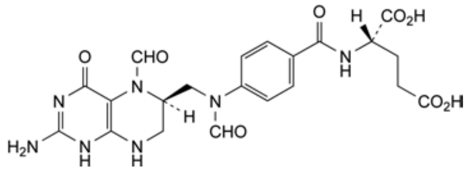
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

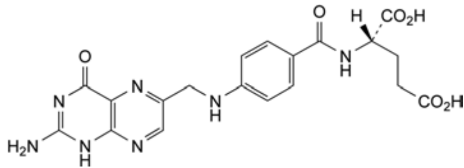
IMPURETÉS



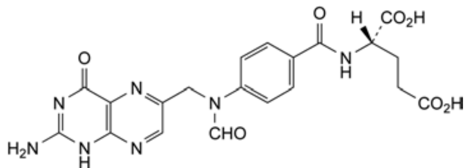
A. acide (2*S*)-2-[(4-aminobenzoyl)amino]pentanedioïque,



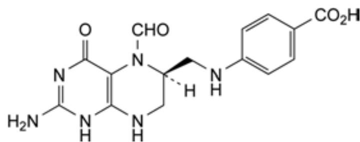
B. acide (2*S*)-2-[[4-[[[(6R)-2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroptéridin-6-yl]méthyl]-formylamino]benzoyl]amino]pentanedioïque (acide 5,10-diformyltétrahydrofolique),



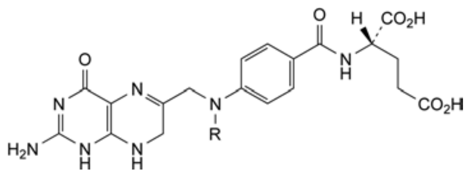
C. acide (2*S*)-2-[[4-[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydroptéridin-6-yl)méthyl]amino]benzoyl]amino]pentanedioïque (acide folique),



D. acide (2*S*)-2-[[4-[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydroptéridin-6-yl)méthyl]formylamino]benzoyl]amino]pentanedioïque (acide 10-formylfolique),

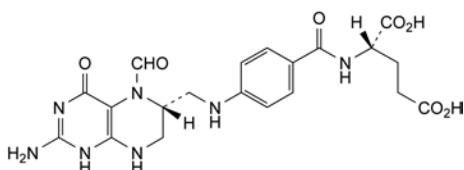


E. acide 4-[[[(6*S*)-2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroptéridin-6-yl]méthyl]amino]benzoïque (acide 5-formyltétrahydroptéroïque),



F. R = CHO : acide (2*S*)-2-[[4-[[(2-amino-4-oxo-1,4,7,8-tétrahydroptéridin-6-yl)méthyl]formylamino]benzoyl]amino]-pentanedioïque (acide 10-formyldihydrofolique)),

G. R = H : acide (2S)-2-[[4-[[(2-amino-4-oxo-1,4,7,8-tétrahydroptéridin-6-yl)méthyl]amino]benzoyl]amino]pentanedioïque (acide dihydrofolique),

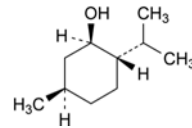


H. acide (2*S*)-2-[[4-[[[(6*R*)-2-amino-5-formyl-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroptéridin-6-yl]méthyl]amino]benzoyl]amino]-pentanedioïque,

01/2008:0619

LÉVOMENTHOL

Levomentholum



$C_{10}H_{20}O$ M_r 156,3

[2216-51-5]

DÉFINITION

(1*R*,2*S*,5*R*)-5-Méthyl-2-(1-méthyléthyl)cyclohexanol.

CARACTÈRES

Aspect : cristaux prismatiques ou aciculés, incolores, brillants.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans l'éther de pétrole, facilement soluble dans les huiles grasses et dans la paraffine liquide, très peu soluble dans le glycérol.

F : environ 43 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de lévomenthol dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *menthol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *acétate d'éthyle R, toluène R* (5:95 *V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air, jusqu'à évaporation complète des solvants.

Détection : pulvérisez de la *solution d'aldéhyde anisique R* et chauffez à 100-105 °C pendant 5-10 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions approximatives au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

D. Dissolvez 0,20 g de lévomenthol dans 0,5 mL de *pyridine anhydre R*. Ajoutez 3 mL d'une solution de *chlorure de dinitrobenzoyle R* à 150 g/L dans de la *pyridine anhydre R* et chauffez au bain-marie pendant 10 min. Ajoutez, par petites portions et en agitant, 7,0 mL d'*eau R* et placez dans un bain d'eau glacée pendant 30 min. Il se forme un précipité ; laissez reposer, décantez le surnageant et lavez le précipité avec 2 fois 5 mL d'*eau R* glacée. Recueillez le précipité et faites-le cristalliser dans 10 mL d'*acétone R*. Lavez les cristaux avec de l'*acétone R* glacée et séchez-les à 75 °C, sous une pression ne dépassant pas 2,7 kPa pendant 30 min. Le point de fusion (*2.2.14*) des cristaux est de 154 °C à 157 °C.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de lévomenthol dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Monographies I-L

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 1,0 g de lévomenthol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 48 à – 51, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g de lévomenthol dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 40,0 mg de lévomenthol et 40,0 mg d'*isomenthol R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 0,10 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 40,0 mg de *menthol SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *matériau* : verre,
– *dimensions* : *l* = 2,0 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires pour chromatographie en phase gazeuse R*, imprégnée de 15 pour cent *m/m* de *macrogol 1500 R*.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Température :

– *colonne* : 120 °C,
– *chambre à injection* : 150 °C,
– *détecteur* : 200 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du menthol.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,4 entre les pics dus au menthol et à l'isomenthol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 5 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites : solution à examiner (a) :

– *total* : au maximum 1 pour cent de la surface du pic principal,
– *limite d'exclusion* : 0,05 pour cent de la surface du pic principal.

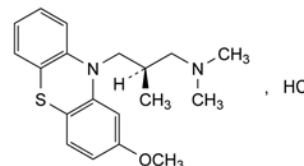
Résidu à l'évaporation : au maximum 0,05 pour cent.

Evaporez au bain-marie 2,00 g de lévomenthol, puis chauffez à l'étuve à 100-105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 1,0 mg.

01/2008:0505
corrigé 6.0

LÉVOMÉPROMAZINE (CHLORHYDRATE DE)

Levomepromazini hydrochloridum



$C_{19}H_{25}ClN_2OS$ M_r 364,9
[1236-99-3]

DÉFINITION

Le chlorhydrate de lévomépromazine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorhydrate de (2*R*)-3-(2-méthoxy-10*H*-phénothiazin-10-yl)-*N*,*N*,2-triméthylpropan-1-amine, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou très légèrement jaunâtre, faiblement hygroscopique, facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool. Le chlorhydrate de lévomépromazine s'altère à l'air et à la lumière.

Le chlorhydrate de lévomépromazine peut présenter deux formes fondant respectivement vers 142 °C et 162 °C.

IDENTIFICATION

A. *Préparez les solutions à l'abri d'une lumière vive et effectuez les mesures immédiatement.* Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de lévomépromazine dans de l'*eau R* et complétez à 500,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Examinée de 230 nm à 340 nm (*2.2.25*), la solution présente 2 maximums d'absorption respectivement à 250 nm et à 302 nm. L'absorbance spécifique au maximum à 250 nm est de 640 à 700.

B. Le chlorhydrate de lévomépromazine satisfait à l'identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince (*2.3.3*) : utilisez le *chlorhydrate de lévomépromazine SCR* pour préparer la solution témoin.

C. Dans une ampoule à décantation de 100 mL, introduisez 0,2 g de chlorhydrate de lévomépromazine. Ajoutez 5 mL d'*eau R* et 0,5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* ; agitez énergiquement avec 2 fois 10 mL d'*éther R*, réunissez les couches éthérées, séchez sur du *sulfate de sodium anhydre R* et évaporez à siccité. Maintenez à 100-105 °C pendant 15 min, puis refroidissez dans un bain d'eau glacée en amorçant, si nécessaire, la cristallisation en frottant la paroi du récipient à l'aide d'une baguette de verre. Séchez les cristaux à 60 °C pendant 2 h. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 122 °C à 128 °C.

D. Le chlorhydrate de lévomépromazine donne la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de chlorhydrate de lévomépromazine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de vert de bromocrésol R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ou de 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Déterminé avec la solution S et calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 9,5 à + 11,5.

Substances apparentées. *Effectuez l'essai à l'abri d'une lumière vive.* Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,2 g de chlorhydrate de lévomépromazine dans un mélange de 5 volumes de *diéthylamine R* et de 95 volumes de *méthanol R,* puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants. Préparez extemporanément.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec un mélange de 5 volumes de *diéthylamine R* et de 95 volumes de *méthanol R.*

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'*acétone R,* de 10 volumes de *diéthylamine R* et de 80 volumes de *cyclohexane R.* Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de chlorhydrate de lévomépromazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de lévomépromazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de lévomépromazine dans 5 mL d'*eau R* et ajoutez 50 mL de *2-propanol R.* Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 36,49 mg de $C_{19}H_{25}ClN_2OS$.

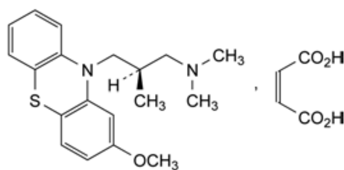
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:0925
corrigé 6.0

LÉVOMÉPROMAZINE (MALÉATE DE)

Levomepromazini maleas



$C_{23}H_{28}N_2O_5S$ M_r 444,6
[7104-38-3]

DÉFINITION

Le maléate de lévomépromazine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de (*Z*)-butènedioate de (2*R*)-3-(2-méthoxy-10*H*-phénothiazin-10-yl)-*N*,*N*,2-triméthylpropan-1-amine, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou légèrement jaunâtre, peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'alcool.

Le maléate de lévomépromazine s'altère à l'air et à la lumière.

Le maléate de lévomépromazine fond en se décomposant vers 186 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez le maléate de lévomépromazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *maléate de lévomépromazine SCR.* Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince (*2.3.3*) : utilisez le *maléate de lévomépromazine SCR* pour préparer la solution témoin.

D. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de maléate de lévomépromazine dans un mélange de 10 volumes d'*eau R* et de 90 volumes d'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg d'*acide maléique SCR* dans un mélange de 10 volumes d'*eau R* et de 90 volumes d'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Déposez séparément sur la plaque, en bandes de 10 mm sur 2 mm, 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 12 cm avec un mélange de 3 volumes d'*eau R,* de 7 volumes d'*acide formique anhydre R* et de 90 volumes d'*éther isopropylique R.* Séchez la plaque à 120 °C pendant 10 min. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente une bande sur la ligne de dépôt et une autre bande semblable quant à sa position et ses dimensions à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

pH (*2.2.3*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière vive.* Dans une fiole conique, introduisez 0,50 g de maléate de lévomépromazine et ajoutez 25,0 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R.* Agitez et laissez décanter. Le pH de la solution surnageante est de 3,5 à 5,5.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 1,25 g de maléate de lévomépromazine dans du *diméthylformamide R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de – 7,0 à – 8,5.

Substances apparentées. *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière vive et préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.* Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de maléate de lévomépromazine dans un mélange de 10 volumes d'*eau R* et de 90 volumes d'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec un mélange de 10 volumes d'*eau R* et de 90 volumes d'*acétone R.*

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'*acétone R,* de 10 volumes de *diéthylamine R* et de 80 volumes de *cyclohexane R.* Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de maléate de lévomépromazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de maléate de lévomépromazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

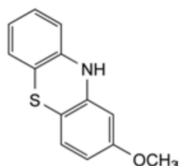
Dissolvez 0,350 g de maléate de lévomépromazine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 44,46 mg de $C_{23}H_{28}N_2O_5S$.

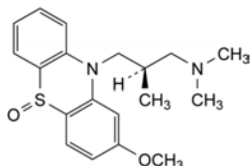
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. 2-méthoxyphénothiazine,

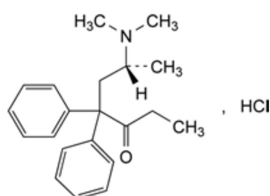


B. 5-oxyde de 10-[(2*R*)-3-(diméthylamino)-2-méthylpropyl]-2-méthoxy-10*H*-phénothiazine.

01/2008:1787
corrigé 6.5

LÉVOMÉTHADONE (CHLORHYDRATE DE)

Levomethadoni hydrochloridum



$C_{21}H_{28}ClNO$ M_r 345,9

[5967-73-7]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (6*R*)-6-(diméthylamino)-4,4-diphénylheptan-3-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C, D.

Seconde identification : A, B, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Point de fusion (*2.2.14*) : 239 °C à 242 °C.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence du chlorhydrate de méthadone de la Ph. Eur.*

D. Prélevez 1 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 5 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et filtrez. Le filtrat donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de chlorhydrate de lévométhadone dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 25 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. A 10 mL de cette solution, ajoutez 0,2 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : − 125 à − 135 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate de lévométhadone dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 12,0 mg de *chlorhydrate d'imipramine SCR* dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile. A 1 mL de solution, ajoutez 5 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 25 °C.

Phase mobile : mélangez 35 volumes d'*acétonitrile R* et 65 volumes d'une solution d'*acide phosphorique R* à 11,5 g/L ajustée à pH 3,6 avec de la *solution d'hydroxyde de tétraéthylammonium R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Equilibrage : environ 30 min.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 7 fois le temps de rétention de la lévométhadone.

Temps de rétention : lévométhadone = environ 5 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'imipramine et à la lévométhadone.

Limite :
- *toute impureté* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Dextrométhadone. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de chlorhydrate de lévométhadone dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *2-hydroxypropylbétadex pour chromatographie R* (5 μm),

– *température* : 10 °C.

Phase mobile : mélangez 1 volume de *triéthylamine R* ajusté à pH 4,0 avec de l'*acide phosphorique R*, 15 volumes d'*acétonitrile R* et 85 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 13,6 g/L.

Débit : 0,7 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Equilibrage : environ 30 min.

Injection : 10 μL.

Rétention relative par rapport à la levométhadone : dextrométhadone = environ 1,4.

Conformité du système : solution à examiner :

– *nombre de plateaux théoriques* : au minimum 2000 calculé pour le pic dû à la lévométhadone,

– *facteur de symétrie* : au maximum 3 pour le pic dû à la lévométhadone.

Limites :

– *dextrométhadone* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de lévométhadone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de lévométhadone.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de lévométhadone dans un mélange de 40 mL d'*eau R* et de 5 mL d'*acide acétique R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant une électrode indicatrice d'argent.

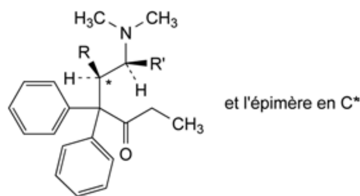
1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 34,59 mg de $C_{21}H_{28}ClNO$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

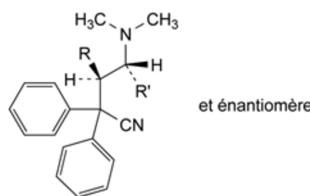
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.



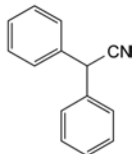
A. R = H, R′ = CH_3 : (6*S*)-6-(diméthylamino)-4,4-diphénylheptan-3-one,

D. R = CH_3, R′ = H : (5*RS*)-6-(diméthylamino)-5-méthyl-4,4-diphénylhexan-3-one,

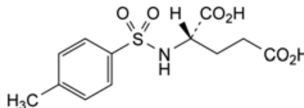


B. R = H, R′ = CH_3 : (4*RS*)-4-(diméthylamino)-2,2-diphénylpentanenitrile,

C. R = CH_3,R′ = H : (3*RS*)-4-(diméthylamino)-3-méthyl-2,2-diphénylbutanenitrile,



E. diphénylacétonitrile,

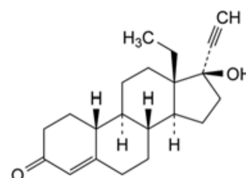


F. acide (2*S*)-2-[[(4-méthylphényl)sulfonyl]amino]-pentanedioïque (acide *N*-*p*-tosyl-L-glutamique).

01/2008:0926
corrigé 6.0

LÉVONORGESTREL

Levonorgestrelum



$C_{21}H_{28}O_2$ M_r 312,5

[797-63-7]

DÉFINITION

Le lévonorgestrel contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de 13-éthyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-prégn-4-én-20-yn-3-one, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez le lévonorgestrel par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *lévonorgestrel SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 0,200 g de lévonorgestrel dans du *chloroforme R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Le pouvoir rotatoire spécifique est de – 30 à – 35.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,2 g de lévonorgestrel dans du *chloroforme R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Monographies I-L

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R.* Prélevez 1 mL de solution et complétez à 20 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Prélevez 4 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *lévonorgestrel SCR* et 5 mg d'*éthinylestradiol SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acétate d'éthyle R* et de 80 volumes de *chlorure de méthylène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 100 g/L dans de l'*alcool R*, chauffez à 100-105 °C pendant 15 min et examinez immédiatement. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) et deux d'entre elles au plus peuvent être plus intenses que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de lévonorgestrel, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de lévonorgestrel, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

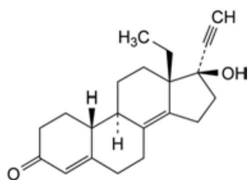
Dissolvez 0,200 g de lévonorgestrel dans 45 mL de *tétrahydrofurane R*. Ajoutez 10 mL d'une solution de *nitrate d'argent R* à 100 g/L. Après 1 min, titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 31,25 mg de $C_{21}H_{28}O_2$.

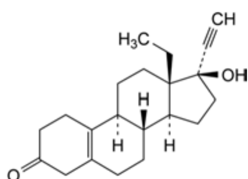
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

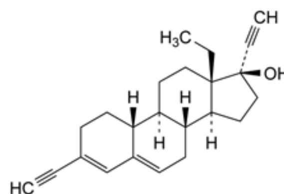
IMPURETÉS



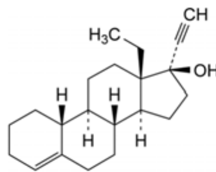
A. 13-éthyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-prégna-4,8(14)-dién-20-yn-3-one,



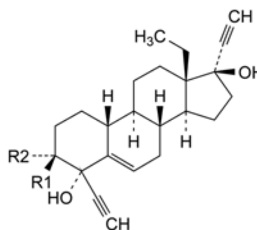
B. 13-éthyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-prégn-5(10)-én-20-yn-3-one,



C. 13-éthyl-3-éthynyl-18,19-dinor-17α-prégna-3,5-dién-20-yn-17-ol,



D. 13-éthyl-18,19-dinor-17α-prégn-4-én-20-yn-17-ol,



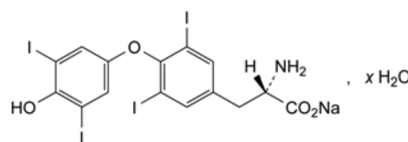
E. R1 = OH, R2 = C≡CH : 13-éthyl-3,4-diéthynyl-18,19-dinor-17α-prégn-5-én-20-yn-3β,4αa,17-triol,

F. R1 = C≡CH, R2 = OH : 13-éthyl-3,4-diéthynyl-18,19-dinor-17α-prégn-5-én-20-yn-3α,4α,17-triol.

01/2008:0401
corrigé 6.0

LÉVOTHYROXINE SODIQUE

Levothyroxinum natricum



$C_{15}H_{10}I_4NNaO_4,xH_2O$ M_r 799 (substance anhydre)
[55-03-8]

DÉFINITION

La lévothyroxine sodique contient au minimum 97,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de (2*S*)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3,5-diiodophénoxy)-3,5-diiodophényl]propanoate de sodium, calculé par rapport à la substance desséchée. La lévothyroxine sodique contient une quantité variable d'eau.

CARACTÈRES

Poudre sensiblement blanche ou faiblement jaune-brun, ou poudre cristalline, fine, très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La lévothyroxine sodique se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez la lévothyroxine sodique par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *lévothyroxine sodique SCR*.

C. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Monographies I-L

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de lévothyroxine sodique dans un mélange de 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 70 volumes de *méthanol R* puis complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *lévothyroxine sodique SCR* dans un mélange de 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 70 volumes de *méthanol R* puis complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *liothyronine sodique SCR* dans un mélange de 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 70 volumes de *méthanol R* puis complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants. Mélangez 1 mL de cette solution et 1 mL de solution à examiner.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm en utilisant un mélange de 20 volumes d'*ammoniaque concentrée R,* de 35 volumes de *2-propanol R* et de 55 volumes d'*acétate d'éthyle R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 100-105 °C jusqu'à apparition des taches. Examinez à la lumière du jour. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). L'identification n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

D. A environ 50 mg de lévothyroxine sodique, ajoutez quelques gouttes d'*acide sulfurique R* et chauffez. Il se dégage des vapeurs violettes.

E. A 200 mg de lévothyroxine sodique, ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Chauffez au bain-marie, puis prudemment à feu nu, en élevant progressivement la température jusqu'à environ 600 ± 50 °C. Continuez l'incinération jusqu'à ce que la plupart des particules noires aient disparu. Dissolvez le résidu dans 2 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,500 g de lévothyroxine sodique dans 23 mL d'un mélange porté à douce ébullition de 1 volume d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 4 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*. Refroidissez et complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants.

Aspect de la solution. La solution S récemment préparée n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_3 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Déterminé avec la solution S et calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 16 à + 20.

Liothyronine et autres substances apparentées. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage. S'il apparaît un pic dû à la liothyronine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), sa surface n'est pas supérieure à celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) et la somme de la surface de tous les pics, à l'exception du pic principal et d'un pic dû à la liothyronine, n'est pas supérieure à la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent). Ne tenez pas compte des pics dont la surface est inférieure à celle du pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 0,100 g de lévothyroxine sodique, la perte à la dessiccation est de 6,0 pour cent à 12,0 pour cent.

DOSAGE

Effectuez le dosage en maintenant les solutions à l'abri de la lumière. Opérez par chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 20,0 mg de lévothyroxine sodique dans de la *solution méthanolique d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution.

Solution à examiner (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 200 mL avec la *solution méthanolique d'hydroxyde de sodium R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *lévothyroxine sodique SCR* dans de la *solution méthanolique d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 200 mL avec la *solution méthanolique d'hydroxyde de sodium R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *liothyronine sodique SCR* dans de la *solution méthanolique d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 50,0 mL avec la même solution. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 50 mL avec la *solution méthanolique d'hydroxyde de sodium R*. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec la *solution méthanolique d'hydroxyde de sodium R*.

Solution témoin (c). Mélangez des volumes égaux de la solution témoin (a) et de la solution témoin (b).

Solution témoin (d). Prélevez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la *solution méthanolique d'hydroxyde de sodium R*.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne d'une longueur de 0,25 m et d'un diamètre intérieur de 4 mm, remplie de *gel de silice nitrilé pour chromatographie R* (5-10 µm),
- comme phase mobile, à un débit de 1 mL/min, un mélange de 1 volume d'*acide phosphorique R*, de 300 volumes d'*acétonitrile R* et de 700 volumes d'*eau R,*
- comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 225 nm,
- un injecteur à boucle.

Injectez séparément 50 µL de chaque solution. Continuez la chromatographie pendant 3,5 fois le temps de rétention du pic principal. Le dosage n'est valable que si :

- dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c), la résolution entre les pics dus à la lévothyroxine et à la liothyronine n'est pas inférieure à 4,
- le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) présente un pic principal dont le rapport signal/bruit n'est pas inférieur à 5.

Calculez la teneur pour cent en $C_{15}H_{10}I_4NNaO_4$ à partir de la teneur déclarée de la *lévothyroxine sodique SCR*.

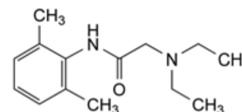
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

04/2008:0727

LIDOCAÏNE

Lidocainum



$C_{14}H_{22}N_2O$ M_r 234,3
[137-58-6]

DÉFINITION

2-(Diéthylamino)-*N*-(2,6-diméthylphényl)acétamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *lidocaïne SCR*.

B. Point de fusion (*2.2.14*) : 66 °C à 70 °C, déterminé sans séchage préalable.

C. A environ 5 mg de lidocaïne, ajoutez 0,5 mL d'*acide nitrique fumant R*. Evaporez à siccité au bain-marie, refroidissez et dissolvez le résidu dans 5 mL d'*acétone R*. Ajoutez 0,2 mL de *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R*. Il se développe une coloration verte.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de lidocaïne dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *2,6-diméthylaniline R* (impureté A) dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *2-chloro-N-(2,6-diméthylphényl)acétamide R* (impureté H) dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Mélangez 1,0 mL de solution témoin (a), 1,0 mL de solution témoin (b) et 1,0 mL de solution témoin (c) puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé à groupement polaire intercalé, postgreffé R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 70 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 4,85 g/L préalablement ajustée à pH 8,0 avec de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention de la lidocaïne.

Rétention relative par rapport à la lidocaïne (temps de rétention = environ 17 min) : impureté H = environ 0,37 ; impureté A = environ 0,40.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés H et A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,01 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à la lidocaïne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic dû à la lidocaïne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à la lidocaïne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 35 ppm.

Dissolvez 1,4 g de lidocaïne dans un mélange de 3 mL d'*acide nitrique dilué R* et de 12 mL d'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,1 pour cent.

Dissolvez 0,2 g de lidocaïne dans 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau distillée R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de lidocaïne.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lidocaïne.

DOSAGE

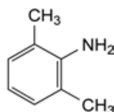
A 0,200 g de lidocaïne, ajoutez 50 mL d'*acide acétique anhydre R* et agitez jusqu'à dissolution complète. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en déterminant le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 23,43 mg de $C_{14}H_{22}N_2O$.

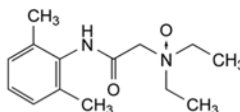
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A.*

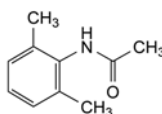
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, D, E, F, G, H, I, J.*



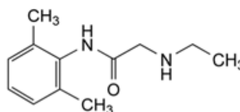
A. 2,6-diméthylaniline,



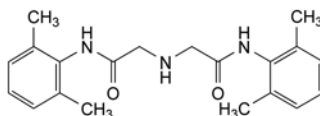
B. 2-(diéthylazinoyl)-*N*-(2,6-diméthylphényl)acétamide (*N*-oxyde de lidocaïne),



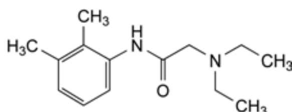
C. *N*-(2,6-diméthylphényl)acétamide,



D. *N*-(2,6-diméthylphényl)-2-(éthylamino)acétamide,

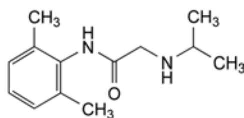


E. 2,2′-iminobis(*N*-(2,6-diméthylphényl)acétamide),

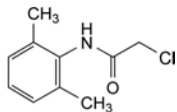


F. 2-(diéthylamino)-*N*-(2,3-diméthylphényl)acétamide,

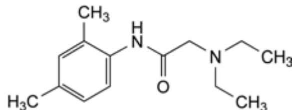
Monographies I-L



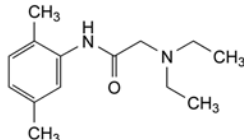
G. *N*-(2,6-diméthylphényl)-2-((1-méthyléthyl)amino) acétamide,



H. 2-chloro-*N*-(2,6-diméthylphényl)acétamide,



I. 2-(diéthylamino)-*N*-(2,4-diméthylphényl)acétamide,



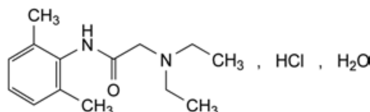
J. 2-(diéthylamino)-*N*-(2,5-diméthylphényl)acétamide.

01/2008:0227

Monographies I-L

LIDOCAÏNE (CHLORHYDRATE DE)

Lidocaini hydrochloridum



$C_{14}H_{23}ClN_2O,H_2O$ M_r 288,8
[6108-05-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 2-(diéthylamino)-*N*-(2,6-diméthylphényl)-acétamide monohydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 74 °C à 79 °C. Effectuez l'essai sans dessécher la substance au préalable.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de lidocaïne SCR*.

C. A environ 5 mg de chlorhydrate de lidocaïne, ajoutez 0,5 mL d'*acide nitrique fumant R*. Evaporez à siccité au bain-marie. Après refroidissement, dissolvez le résidu dans 5 mL d'*acétone R*. Ajoutez 0,2 mL de *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R*. Il apparaît une coloration verte.

D. Le chlorhydrate de lidocaïne donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de lidocaïne dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,5.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de lidocaïne dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *2,6-diméthylaniline R* (impureté A) dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *2-chloro-N-(2,6-diméthylphényl)acétamide R* (impureté H) dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Mélangez 1,0 mL de solution témoin (a), 1,0 mL de solution témoin (b) et 1,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé à groupement polaire intercalé, postgreffé R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 70 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 4,85 g/L ajustée à pH 8,0 avec de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention de la lidocaïne.

Rétention relative par rapport à la lidocaïne (temps de rétention = environ 17 min) : impureté H = environ 0,37 ; impureté A = environ 0,40.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés H et A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,01 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à la lidocaïne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic dû à la lidocaïne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à la lidocaïne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 5 ppm.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de lidocaïne dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant. Procédez à la préfiltration. 10 mL du préfiltrat satisfont à l'essai E. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 5,5 pour cent à 7,0 pour cent, déterminé sur 0,25 g de chlorhydrate de lidocaïne.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de lidocaïne.

DOSAGE

Dissolvez 0,220 g de chlorhydrate de lidocaïne dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 27,08 mg de $C_{14}H_{23}ClN_2O$.

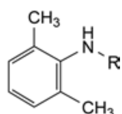
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, D, E, F, G, H, I, J, K.*



A. R = H : 2,6-diméthylaniline,

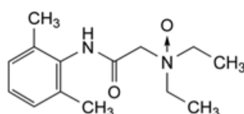
C. R = $CO\text{-}CH_3$: *N*–(2,6-diméthylphényl)acétamide,

D. R = $CO\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}C_2H_5$: *N*-(2,6-diméthylphényl)-2-(éthylamino)acétamide,

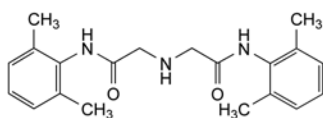
G. R = $CO\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CH(CH_3)_2$: *N*-(2,6-diméthylphényl)-2-[(1-méthyléthyl)amino]acétamide,

H. R = $CO\text{-}CH_2\text{-}Cl$: 2-chloro-*N*-(2,6-diméthylphényl)acétamide,

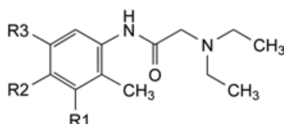
K. R=$CO\text{-}CH_2\text{-}N(CH_3)C_2H_5$: *N*-(2,6-diméthylphényl)-2-(éthylméthylamino)acétamide,



B. 2-(diéthylazinoyl)-*N*-(2,6-diméthylphényl)acétamide (N^2-oxyde de lidocaïne),



E. 2-2′-(azanediyl)bis[*N*-(2,6-diméthylphényl)acétamide],



F. R1 = CH_3, R2 = R3 = H : 2-(diéthylamino)-*N*-(2,3-diméthylphényl)acétamide,

I. R1 = R3 = H, R2 = CH_3 : 2-(diéthylamino)-*N*-(2,4-diméthylphényl)acétamide,

J. R1 = R2 = H, R3 = CH_3 : 2-(diéthylamino)-*N*-(2,5-diméthylphényl)acétamide.

01/2010:1908

LIN (HUILE DE) VIERGE

Lini oleum virginale

DÉFINITION

Huile grasse obtenue par pression à froid à partir de graines mûres de *Linum usitatissimum* L. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaune ou jaune-brun, devenant plus foncé et graduellement plus épais quand il est exposé à l'air. L'huile de lin vierge refroidie devient une masse molle à environ – 20 °C.

Solubilité : très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole.

Densité : environ 0,931.

Indice de réfraction : environ 1,480.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, B.

A. Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (*2.3.2*).

   Résultats : le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme correspondant de la figure 2.3.2.-1.

B. Indice d'iode (voir Essai).

C. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 4,5.

Indice d'iode (*2.5.4*) : 160 à 200.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 15,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 188 à 195 ; effectuez la saponification pendant 1 h.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile de lin vierge.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé C*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile de lin vierge :

– *acides gras ayant une longueur de chaîne inférieure à C_{16}* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide palmitique* : 3,0 pour cent à 8,0 pour cent,
– *acide palmitoléique* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide stéarique* : 2,0 pour cent à 8,0 pour cent,
– *acide oléique* : 11,0 pour cent à 35,0 pour cent,
– *acide linoléique* : 11,0 pour cent à 24,0 pour cent,
– *acide linolénique* : 35,0 pour cent à 65,0 pour cent,
– *acide arachidique* : au maximum 1,0 pour cent.

Cadmium (*2.4.27*) : au maximum 0,5 ppm.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'huile de lin vierge.

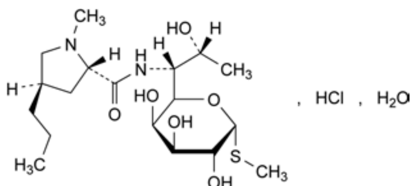
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:0583

LINCOMYCINE (CHLORHYDRATE DE)

Lincomycini hydrochloridum



$C_{18}H_{35}ClN_2O_6S,H_2O$ M_r 461,0
[7179-49-9]

DÉFINITION

Le chlorhydrate de lincomycine est constitué principalement par le chlorhydrate de 6,8-didésoxy-6-[[[(2*S*,4*R*)-1-méthyl-4-propylpyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]-1-thio-D-*érythro*-α-D-*galacto*-octopyranoside de méthyle, substance antimicrobienne produite par *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis* ou obtenue par tout autre moyen. Le chlorhydrate de lincomycine contient au minimum 89,5 pour cent et au maximum 102,0 pour cent de chlorhydrate de lincomycine ($C_{18}H_{35}ClN_2O_6S$), calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez le chlorhydrate de lincomycine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate de lincomycine SCR*.

B. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de lincomycine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de lincomycine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de lincomycine SCR* et 10 mg de *chlorhydrate de clindamycine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec la couche supérieure d'un mélange de 20 volumes de *2-propanol R*, de 40 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 150 g/L dont le pH a été préalablement ajusté à 9,6 avec de l'*ammoniaque R* et de 45 volumes d'*acétate d'éthyle R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez une solution de *permanganate de potassium R* à 1 g/L. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à celle du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). L'identification n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

C. Dissolvez 10 mg environ de chlorhydrate de lincomycine dans 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et chauffez au bain-marie pendant 3 min. Ajoutez 3 mL de *solution de carbonate de sodium R* et 1 mL d'une solution de *nitroprussiate de sodium R* à 20 g/L. Il se développe une coloration rouge-violet.

D. Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate de lincomycine dans l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate de lincomycine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 3,5 à 5,5.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 1,000 g de chlorhydrate de lincomycine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Calculé par rapport à la substance anhydre, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 135 à + 150.

Lincomycine B. Examinez le chromatogramme obtenu sous Dosage avec la solution à examiner (a). La surface du pic dû à la lincomycine B, qui est élué immédiatement avant le pic dû à la lincomycine, n'est pas supérieure à 5 pour cent de la surface du pic dû à la lincomycine.

Métaux lourds (*2.4.8*). 2,0 g de chlorhydrate de lincomycine satisfont à l'essai C des métaux lourds (5 ppm). Préparez la solution témoin avec 1,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 0,500 g de chlorhydrate de lincomycine, la teneur en eau est de 3,1 pour cent à 4,6 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de lincomycine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,5 pour cent.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,50 UI/mg, si le chlorhydrate de lincomycine est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Opérez par chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) en utilisant le *dotriacontane R* comme étalon interne.

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,200 g de *dotriacontane R* dans du *chloroforme R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate de lincomycine dans une solution d'*imidazole R* à 20 g/L dans le *chloroforme R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution. Agitez énergiquement jusqu'à dissolution complète. Transférez séparément 4,0 mL de la solution dans un tube à centrifugation de 15 mL à bouchon rodé. Ajoutez 1,0 mL d'un mélange de 1 volume de *chlorotriméthylsilane R* et de 99 volumes de *N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide R* et mélangez doucement. Obturez le tube sans enfoncer le bouchon et chauffez à 65 °C pendant 30 min.

Solution à examiner (b). Préparez selon les indications données pour la solution à examiner (a) mais en ajoutant 10,0 mL de solution d'étalon interne avant de dissoudre la substance à examiner.

Solution témoin. Préparez selon les indications données pour la solution à examiner (a) en utilisant 0,100 g de *chlorhydrate de lincomycine SCR* au lieu de la substance à examiner et en ajoutant 10,0 mL de solution d'étalon interne avant de dissoudre la substance de référence.

La chromatographie peut être réalisée à l'aide de :

– une colonne de verre d'une longueur de 1,5 m et d'un diamètre intérieur de 3 mm, remplie de *terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R* imprégnée de 3 pour cent *m/m* de *polyméthylphénylsiloxane R*,

Monographies I-L

– *hélium pour chromatographie R* comme gaz vecteur, à un débit de 45 mL/min,
– un détecteur à ionisation de flamme,

en maintenant la température de la colonne à 260 °C, celle de la chambre à injection et celle du détecteur de 260 °C à 290 °C. Injectez le volume choisi des solutions à examiner et de la solution témoin.

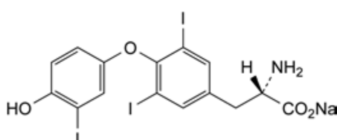
CONSERVATION

En récipient étanche, à une température ne dépassant pas 30 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

04/2008:0728
corrigé 7.0

LIOTHYRONINE SODIQUE

Liothyroninum natricum



$C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$ M_r 673
[55-06-1]

DÉFINITION

(2*S*)-2-Amino-3-[4-(4-hydroxy-3-iodophénoxy)-3,5-diiodophényl]propanoate de sodium.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou faiblement colorée, hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La liothyronine sodique se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C, E.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de liothyronine sodique dans de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 319 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 63 à 69 (substance desséchée).

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *liothyronine sodique SCR*.

D. Dans une capsule de porcelaine, introduisez environ 50 mg de liothyronine sodique. Ajoutez quelques gouttes d'*acide sulfurique R* et chauffez. Il se dégage des vapeurs violettes.

E. A 200 mg de liothyronine sodique, ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Chauffez au bain-marie, puis prudemment à feu nu, en élevant progressivement la température jusqu'à environ 600 °C. continuez l'incinération jusqu'à ce que la plupart des particules aient disparu. Dissolvez le résidu dans 2 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 18,0 à + 22,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,200 g de liothyronine sodique dans un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 4 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 20,0 mL avec le même mélange de solvants.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Protégez les solutions de la lumière pendant l'essai.*

Solution A. Mélangez 10 volumes de phase mobile A avec 90 volumes de *méthanol R*.

Solution B. Mélangez 30 volumes de phase mobile B et 70 volumes de phase mobile A. Mélangez des volumes égaux de cette solution et de solution A

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de liothyronine sodique dans 20,0 mL de solution A. Prélevez 4,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la solution B.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *lévothyroxine sodique SCR* (impureté A) et 2,5 mg de *liothyronine sodique SCR* dans la solution A et complétez à 25,0 mL avec la même solution. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la solution B.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la solution B.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *liothyronine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans la solution B et complétez à 1,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (d). Dissolvez 20,0 mg de *liothyronine sodique SCR* dans 20 mL de solution A. Prélevez 4,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la solution B.

Solution à blanc : solution B.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 9,7 g d'*acide sulfamique R* dans de l'*eau R* et complétez à 2000 mL avec le même solvant ; ajoutez 1,5 g d'*hydroxyde de sodium R* et ajustez à pH 2,0 avec de l'*hydroxyde de sodium 2 M* ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	75	25
3 - 4	75 → 70	25 → 30
4 - 14	70	30
14 - 44	70 → 20	30 → 80
44 - 54	20	80

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 25 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (b) et (c).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et E.

– *rétention relative* par rapport à la liothyronine (temps de rétention = environ 14 min) : impureté B = environ 0,2 ; impureté E = environ 0,5 ; impureté A = environ 1,4 ; impureté C = environ 2 ; impureté D = environ 2,4.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la liothyronine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Monographies I-L

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *impureté E* : au maximum 5 fois la surface du pic dû à la liothyronine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés B, C* : pour chaque impureté, au maximum 3 fois la surface du pic dû à la liothyronine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impureté D* : au maximum 2 fois la surface du pic dû à la liothyronine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à la liothyronine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic dû à la liothyronine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à la liothyronine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Chlorures : au maximum 2,0 pour cent, exprimé en NaCl (substance desséchée).

Dissolvez 0,500 g de liothyronine sodique dans une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 2 g/L et complétez à 100 mL avec la même solution. Ajoutez 15 mL d'*acide nitrique dilué R* et titrez par le *nitrate d'argent 0,05 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *nitrate d'argent 0,05 M* correspond à 2,93 mg de NaCl.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé par chauffage sous vide à 60 °C sur 0,500 g de liothyronine sodique.

Monographies I-L

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solution témoin (d).

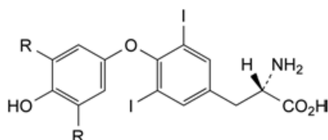
Calculez la teneur pour cent en $C_{15}H_{11}I_3NNaO_4$ en tenant compte de la teneur déclarée de la *liothyronine sodique SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

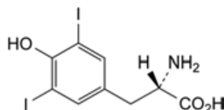
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

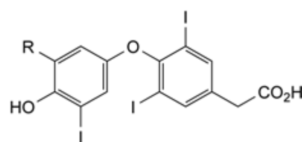


A. R = I : lévothyroxine,

E. R = H : acide (2*S*)-2-amino-3-[4-(4-hydroxyphénoxy)-3,5-diiodophényl]propanoïque (diiodothyronine),



B. acide (2*S*)-2-amino-3-(4-hydroxy-3,5-diiodophényl)-propanoïque (diiodotyrosine),



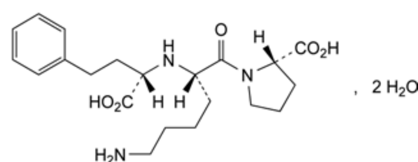
C. R = H : acide [4-(4-hydroxy-3-iodophénoxy)-3,5-diiodophényl]acétique (acide triiodothyroacétique),

D. R = I : acide [4-(4-hydroxy-3,5-diiodophénoxy)-3,5-diiodophényl]acétique (acide tétraiodothyroacétique),

01/2011:1120

LISINOPRIL DIHYDRATÉ

Lisinoprilum dihydricum



$C_{21}H_{31}N_3O_5,2H_2O$ M_r 441,5

[83915-83-7]

DÉFINITION

Acide (2*S*)-1-[(2*S*)-6-amino-2-[[(1*S*)-1-carboxy-3-phénylpropyl]amino]hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique dihydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *lisinopril dihydraté SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 43 à – 47 (substance anhydre).

Dissolvez 0,5 g de lisinopril dihydraté dans de la *solution d'acétate de zinc R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de lisinopril dihydraté dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *lisinopril pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) avec 1,0 mL de phase mobile A.

Solution témoin (b). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté F de lisinopril SCR* dans 1,0 mL de phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
– *température* : 50 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 3 volumes d'*acétonitrile R1* et 97 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 3,12 g/L ajustée à pH 5,0 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 50 g/L,

– *phase mobile B* : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R1* et 80 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 3,12 g/L ajustée à pH 5,0 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 50 g/L,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 35	100 → 70	0 → 30
35 - 45	70	30
45 - 50	70 → 100	30 → 0

Débit : 1,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *lisinopril pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et E ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté F.

Rétention relative par rapport au lisinopril (temps de rétention = environ 6 min) : impureté B = environ 0,6 ; impureté A = environ 0,7 ; impureté E = environ 1,3 ; impureté F = environ 2,7 ; impureté D = environ 3,9 ; impureté C = environ 4,3.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés B et A ;

– *rapport pic/vallée* : au minimum 7, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au lisinopril ; si nécessaire, ajustez le pH de la phase mobile à 4,5 avec de l'*acide phosphorique R* ; un ajustement supplémentaire à pH 4,0 peut s'avérer nécessaire avec certaines colonnes avant que la séparation entre l'impureté A, le lisinopril et l'impureté E ne soit satisfaisante. Si, après ajustement, le temps de rétention des pics dus aux impuretés C et D augmente à tel point que l'intégration devient difficile, augmentez la proportion de la phase mobile B en passant de 30 pour cent à 40 pour cent sur l'intervalle de 35-45 min à partir du début du chromatogramme. Maintenez cette concentration pendant 10 min et ajustez la proportion de phase mobile A de façon à la ramener à 100 pour cent en 10 min, avant l'injection suivante.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),

– *somme des impuretés autres que E* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics qui apparaissent dans les 3 premières minutes.

Eau (*2.5.12*) : 8,0 pour cent à 9,5 pour cent, déterminé sur 0,200 g de lisinopril dihydraté.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lisinopril dihydraté.

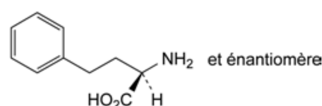
DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de lisinopril dihydraté dans 50 mL d'*eau distillée R* et titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

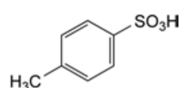
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 40,55 mg de $C_{21}H_{31}N_3O_5$.

IMPURETÉS

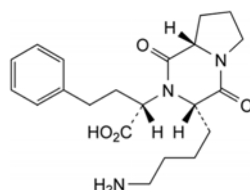
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.



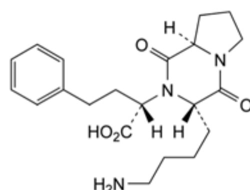
A. acide (2*RS*)-2-amino-4-phénylbutanoïque,



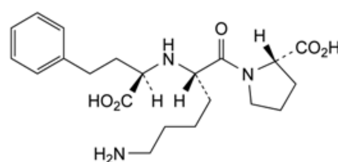
B. acide 4-méthylbenzènesulfonique,



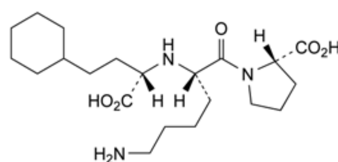
C. acide (2*S*)-2-[(3*S*,8a*S*)-3-(4-aminobutyl)-1,4-dioxohexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]-4-phénylbutanoïque (*S*,*S*,*S*-dicétopipérazine),



D. acide (2*S*)-2-[(3*S*,8a*R*)-3-(4-aminobutyl)-1,4-dioxohexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl]-4-phénylbutanoïque (*R*,*S*,*S*-dicétopipérazine),



E. acide (2*S*)-1-[(2*S*)-6-amino-2-[[(1*R*)-1-carboxy-3-phénylpropyl]amino]hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique (isomère *R*,*S*,*S* du lisinopril),



F. acide (2*S*)-1-[(2*S*)-6-amino-2-[[(1*S*)-1-carboxy-3-cyclohexylpropyl]amino]hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique (analogue cyclohexylique).

01/2008:0228
corrigé 7.0

LITHIUM (CARBONATE DE)

Lithii carbonas

Li_2CO_3 M_r 73,9
[554-13-2]

DÉFINITION

Teneur : 98,5 pour cent à 100,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Le carbonate de lithium, humidifié avec de l'*acide chlorhydrique R*, colore en rouge une flamme non lumineuse.

B. Dissolvez 0,2 g de carbonate de lithium dans 1 mL d'*acide chlorhydrique R*. Evaporez au bain-marie à siccité. Le résidu est soluble dans 3 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

C. Le carbonate de lithium donne la réaction des carbonates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Mettez en suspension 10,0 g de carbonate de lithium dans 30 mL d'*eau distillée R* et ajoutez 22 mL d'*acide nitrique R* pour dissoudre. Ajoutez de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* jusqu'à neutralisation de la solution, puis complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm.

Mettez en suspension 1,25 g de carbonate de lithium dans 5 mL d'*eau distillée R* et ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique R1* pour dissoudre. Chauffez à ébullition pendant 2 min. Refroidissez, ajoutez de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* jusqu'à neutralisation de la solution et complétez à 25 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 0,5 g de carbonate de lithium.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Magnésium (*2.4.6*) : au maximum 150 ppm.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 6,7 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Potassium : au maximum 300 ppm.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de carbonate de lithium dans 10 mL d'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir d'une solution de *chlorure de potassium R* contenant 500 µg de K par millilitre, diluée autant que nécessaire avec de l'*eau R*.

Longueur d'onde : 766,5 nm.

Sodium : au maximum 300 ppm.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de carbonate de lithium dans 10 mL d'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez des solutions de référence à partir d'une solution de *chlorure de sodium R* contenant 500 µg de Na par millilitre, diluée autant que nécessaire avec de l'*eau R*.

Longueur d'onde : 589 nm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de carbonate de lithium dans 25,0 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* en présence de *solution de méthylorange R*.

1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* correspond à 36,95 mg de Li_2CO_3.

01/2008:0621

LITHIUM (CITRATE DE)

Lithii citras

$C_6H_5Li_3O_7,4H_2O$ M_r 282,0

DÉFINITION

2-Hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate de trilithium tétrahydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Le citrate de lithium, humidifié avec de l'*acide chlorhydrique R*, colore en rouge une flamme non lumineuse.

B. Prélevez 3 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 3 mL de *solution de ferriperiodate de potassium R*. Il se forme un précipité blanc ou blanc-jaune.

C. A 1 mL de solution S, ajoutez 4 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction des citrates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de citrate de lithium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances facilement carbonisables. A 0,20 g de citrate de lithium pulvérisé, ajoutez 10 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez au bain-marie à 90 ± 1 °C pendant 60 min. Refroidissez rapidement. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_2 ou JV_2 (*2.2.2, Procédé II*).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Oxalates : au maximum 300 ppm, calculé en ion oxalate anhydre.

Dissolvez 0,50 g de citrate de lithium dans 4 mL d'*eau R*, puis ajoutez 3 mL d'*acide chlorhydrique R* et 1 g de *zinc R* en grenailles. Chauffez au bain-marie pendant 1 min. Laissez reposer pendant 2 min. Transvasez le liquide dans un tube à essai contenant 0,25 mL d'une solution de *chlorhydrate de phénylhydrazine R* à 10 g/L, puis chauffez à ébullition. Refroidissez rapidement, transvasez dans une éprouvette graduée, puis ajoutez un volume égal d'*acide chlorhydrique R* et 0,25 mL de *solution de ferricyanure de potassium R*. Agitez, puis laissez reposer pendant 30 min. La solution n'est pas plus fortement colorée en rose qu'une solution témoin préparée simultanément dans les mêmes conditions avec 4 mL d'une solution d'*acide oxalique R* à 0,05 g/L.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm.

A 3 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 17 mL avec de l'*eau distillée R*. Préparez le témoin avec 15 mL d'un mélange de 2 mL d'*acide chlorhydrique R1* et de 15 mL de *solution à 10 ppm de sulfate (SO_4) R* et comparez l'opalescence après 15 min.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solutions S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 24,0 pour cent à 27,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de citrate de lithium. Après avoir introduit la substance à examiner dans l'appareil, agitez pendant 15 min, puis titrez. Effectuez un essai à blanc.

DOSAGE

Dissolvez 80,0 mg de citrate de lithium dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*, en chauffant à environ 50 °C. Laissez refroidir. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,25 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 7,00 mg de $C_6H_5Li_3O_7$.

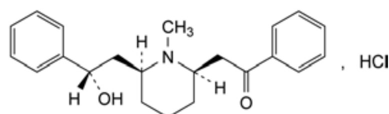
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:1988
corrigé 7.0

LOBÉLINE (CHLORHYDRATE DE)

Lobelini hydrochloridum



$C_{22}H_{28}ClNO_2$ M_r 373,9
[134-63-4]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 2-[(2*R*,6*S*)-6-[(2*S*)-2-hydroxy-2-phényléthyl]-1-méthylpipéridin-2-yl]-1-phényléthanone.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre microcristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : chlorhydrate de lobéline SCR.

B. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des alcaloïdes étrangers.
   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de lobéline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,6 à 6,4 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 55 à – 59 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Alcaloïdes étrangers. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de lobéline dans du *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Prélevez 0,1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de lobéline SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *diéthylamine R, cyclohexane R* (10:90 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à 120 °C.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Limites : dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de chlorhydrate de lobéline dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *phénytoïne SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. A 1 mL de solution ajoutez 0,1 mL de solution à examiner et complétez à 25 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* à particules sphériques (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 1,0 g de *méthanesulfonate de sodium R* et 2,50 g de *phosphate disodique dihydraté R* dans un mélange de 3 volumes d'une solution d'*acide phosphorique R* à 6,7 pour cent *V/V*, de 29 volumes d'*acétonitrile R* et de 70 volumes d'*eau R*, puis complétez à 1000 mL avec le même mélange de solvants.

Débit : 1,5 mL/min.

Monographies I-L

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la lobéline qui est d'environ 17 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à la phénytoïne et à la lobéline.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé avec la solution S.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sous vide sur 1,000 g de chlorhydrate de lobéline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur le résidu obtenu dans l'essai de perte à la dessiccation.

DOSAGE

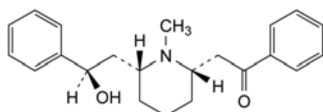
Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de lobéline dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 37,39 mg de $C_{22}H_{28}ClNO_2$.

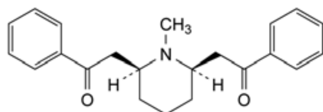
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

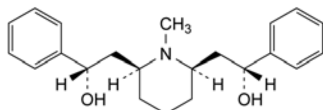
IMPURETÉS



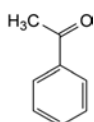
A. 2-[(2*S*,6*R*)-6-[(2*R*)-2-hydroxy-2-phényléthyl]-1-méthylpipéridin-2-yl]-1-phényléthanone ((+)-lobéline),



B. 2,2′-[(2*R*,6*S*)-1-méthylpipéridine-2,6-diyl]bis(1-phényléthanone) (lobélanine),



C. *méso*-(1*R*,1′*S*)-2,2′-[(2*R*,6*S*)-1-méthylpipéridine-2,6-diyl]bis(1-phényléthanol) (lobélanidine),

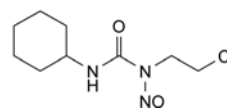


D. acétophénone.

07/2010:0928

LOMUSTINE

Lomustinum



$C_9H_{16}ClN_3O_2$ M_r 233,7

[13010-47-4]

DÉFINITION

1-(2-Chloroéthyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourée.

Teneur : 98,5 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Effectuez les essais à l'abri de la lumière et préparez toutes les solutions immédiatement avant l'emploi.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 89 °C à 91 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de lomustine dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximum d'absorption : à 230 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 250 à 270.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *lomustine SCR*.

D. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

E. Dissolvez environ 25 mg de lomustine dans 1 mL de *méthanol R*, ajoutez 0,1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 2 mL d'*eau R*. Acidifiez en ajoutant goutte à goutte de l'*acide nitrique dilué R*. Filtrez. Le filtrat donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,25 g de lomustine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 25 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *lomustine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 10 mg de *lomustine SCR* et 10 mg de *dicyclohexylurée R* (impureté C) dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, toluène R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à 110 °C pendant 1 h.

Traitement au chlore : déposez au fond d'une cuve à chromatographie un vase à précipiter contenant un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique R1*, de 1 volume d'*eau R* et de 2 volumes d'une solution de *permanganate de potassium R* à 15 g/L ; fermez la cuve et laissez reposer pendant 15 min ; introduisez la plaque desséchée dans la cuve et fermez celle-ci ; laissez la plaque en contact avec les vapeurs de chlore pendant 5 min ; retirez la plaque et exposez-la à un courant d'air froid jusqu'à ce que l'excès de réactif soit éliminé et qu'un échantillon de la couche de gel de silice située en-dessous des points d'application ne soit plus coloré en bleu par addition d'une goutte de *solution amidonnée d'iodure de potassium R*.

Détection : pulvérisez de la *solution amidonnée d'iodure de potassium R*.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Limite : solution à examiner (a) :

– *impuretés A, B, C* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent) et une seule d'entre elles peut être plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent).

B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,25 g de lomustine dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5-10 µm).

Phase mobile : *méthanol R, eau R* (50:50 *V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 500 ppm.

Dissolvez 0,24 g de lomustine dans 4 mL de *méthanol R* et ajoutez 20 mL d'*eau R*. Laissez reposer pendant 20 min et filtrez. A 10 mL de filtrat, ajoutez 5 mL de *méthanol R*. Préparez le témoin en remplaçant les 5 mL d'*eau R* par 5 mL de *méthanol R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé dans un dessiccateur sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 24 h sur 1,000 g de lomustine.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de lomustine dans environ 3 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 20 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 200 g/L. Chauffez à reflux pendant 2 h. Ajoutez 75 mL d'*eau R* et 4 mL d'*acide nitrique R*. Refroidissez et titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

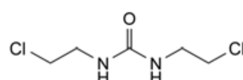
1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 23,37 mg de $C_9H_{16}ClN_3O_2$.

CONSERVATION

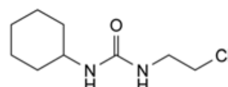
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

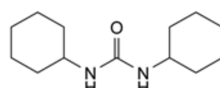
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. 1,3-bis(2-chloroéthyl)urée,



B. 1-(2-chloroéthyl)-3-cyclohexylurée,

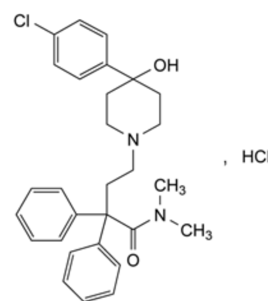


C. 1,3-dicyclohexylurée.

01/2008:0929
corrigé 7.0

LOPÉRAMIDE (CHLORHYDRATE DE)

Loperamidi hydrochloridum



$C_{29}H_{34}Cl_2N_2O_2$ M_r 513,5
[34552-83-5]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 4-[4-(4-chlorophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-*N*,*N*-diméthyl-2,2-diphénylbutanamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

Le chlorhydrate de lopéramide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

Monographies I-L

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de lopéramide SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal de *chlorure de méthylène R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate de lopéramide dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *chlorhydrate de lopéramide pour conformité du système SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 1,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 μm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R1* à 17,0 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	90 → 30	10 → 70
15 - 17	30	70

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 μL.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté G et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté H ;
– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté A ;
– le chromatogramme obtenu est concordant avec le chromatogramme fourni avec le *chlorhydrate de lopéramide pour conformité du système SCR*.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,3 ; impureté D = 1,7 ;
– *impuretés A, B, C, D, E, F, G, H* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de chlorhydrate de lopéramide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de lopéramide.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de chlorhydrate de lopéramide dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

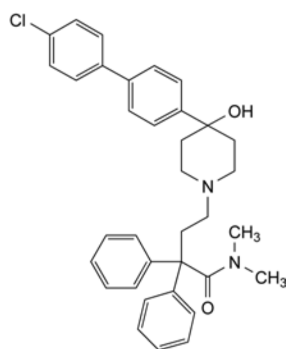
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 51,35 mg de $C_{29}H_{34}Cl_2N_2O_2$.

CONSERVATION

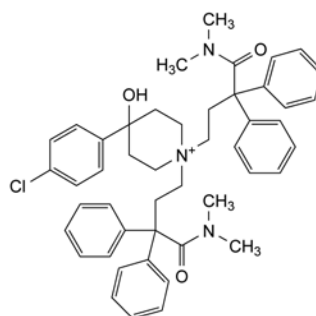
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

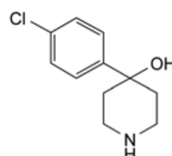
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H.



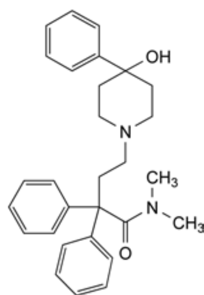
A. 4-[4-(4′-chlorobiphényl-4-yl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-*N*,*N*-diméthyl-2,2-diphénylbutanamide,



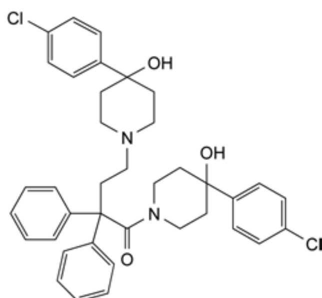
B. 4-(4-chlorophényl)-1,1-bis[4-(diméthylamino)-4-oxo-3,3-diphénylbutyl]-4-hydroxypipéridinium,



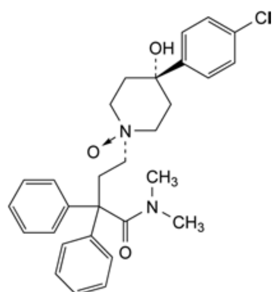
C. 4-(4-chlorophényl)pipéridin-4-ol,



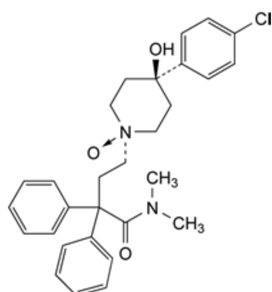
D. 4-(4-hydroxy-4-phénylpipéridin-1-yl)-*N*,*N*-diméthyl-2,2-diphénylbutanamide,



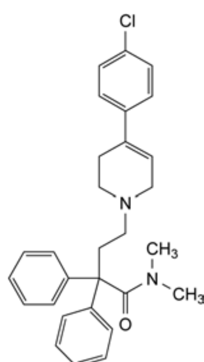
E. 4-(4-chlorophényl)-1-[4-[4-(4-chlorophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-2,2-diphénylbutanoyl]pipéridin-4-ol,



F. 4-[*trans*-4-(4-chlorophényl)-4-hydroxy-1-oxydopipéridin-1-yl]-*N*,*N*-diméthyl-2,2-diphénylbutanamide (oxyde de lopéramide),



G. 4-[*cis*-4-(4-chlorophényl)-4-hydroxy-1-oxydopipéridin-1-yl]-*N*,*N*-diméthyl-2,2-diphénylbutanamide,

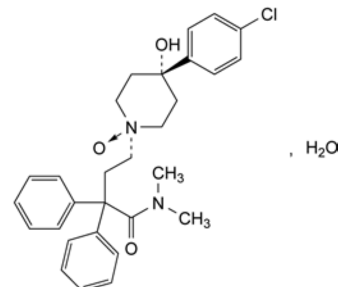


H. 4-[4-(4-chlorophényl)-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl]-*N*,*N*-diméthyl-2,2-diphénylbutanamide.

01/2008:1729
corrigé 7.0

LOPÉRAMIDE (OXYDE DE) MONOHYDRATÉ

Loperamidi oxidum monohydricum



$C_{29}H_{33}ClN_2O_3,H_2O$ — M_r 511,1

DÉFINITION

4-[*trans*-4-(4-Chlorophényl)-4-hydroxy-1-oxydopipéridin-1-yl]-*N*,*N*-diméthyl-2,2-diphénylbutanamide monohydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

F : environ 152 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *oxyde de lopéramide monohydraté SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de *chlorhydrate de lopéramide SCR* dans du *méthanol R*, ajoutez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R1* à 17,0 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	90 → 30	10 → 70
15 - 17	30	70

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µL.

Monographies I-L

Rétention relative par rapport à l'oxyde de lopéramide (temps de rétention = environ 7 min) : impureté A = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,11 ; impureté C = environ 1,13.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,8 entre les pics dus à l'oxyde de lopéramide et à l'impureté A.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 3,4 pour cent à 4,2 pour cent, déterminé sur 0,500 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de substance à examiner dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

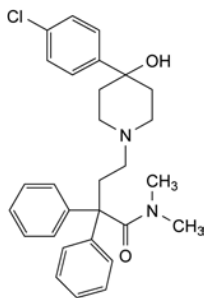
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 49,30 mg de $C_{29}H_{33}ClN_2O_3$.

CONSERVATION

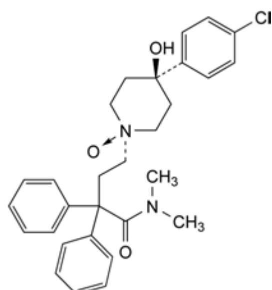
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

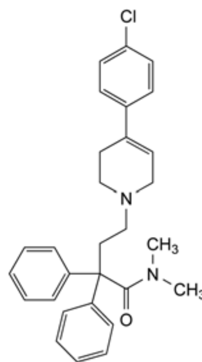
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. 4-[4-(4-chlorophényl)-4-hydroxypipéridin-1-yl]-*N*,*N*-diméthyl-2,2-diphénylbutanamide (lopéramide),



B. 4-[*cis*-4-(4-chlorophényl)-4-hydroxy-1-oxydopipéridin-1-yl]-*N*,*N*-diméthyl-2,2-diphénylbutanamide,

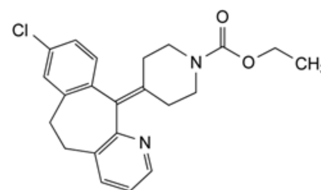


C. 4-[4-(4-chlorophényl)-3,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl]-*N*,*N*-diméthyl-2,2-diphénylbutanamide.

01/2010:2124
corrigé 6.8

LORATADINE

Loratadinum



$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ M_r 382,9
[79794-75-5]

DÉFINITION

4-(8-Chloro-5,6-dihydro-11*H*-benzo[5,6]cyclohepta-[1,2-*b*]pyridin-11-ylidène)pipéridine-1-carboxylate d'éthyle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans le méthanol.

La loratadine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *loratadine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*acétone R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de loratadine dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Impureté H. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 25 mg de *benzoate d'isoamyle R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de loratadine dans du *chlorure de méthylène R*, ajoutez 1,0 mL de solution témoin (a) et 1,0 mL de solution d'étalon interne puis complétez à 5,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg d'*impureté H de loratadine SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a), ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 5,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : l = 25 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film 0,52 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Rapport de division : 1:30.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 1	80
	1 - 23	80 → 300
	23 - 33	300
Chambre à injection		260
Détecteur		300

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL de solution à examiner et de solution témoin (b).

Rétention relative par rapport à la loratadine (temps de rétention = environ 32 min) : impureté H = environ 0,33 ; benzoate d'isoamyle = environ 0,37.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté H et au benzoate d'isoamyle,
– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic dû à l'impureté H.

Limite :

– *impureté H* : calculez le rapport (R) entre la surface du pic dû à l'impureté H et la surface du pic dû au benzoate d'isoamyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) ; calculez le rapport entre la surface du pic dû à l'impureté H et la surface du pic dû au benzoate d'isoamyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner : ce rapport n'est pas supérieur à 2 fois R (0,1 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de loratadine dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*impureté F de loratadine SCR* dans la phase mobile et complétez à 25 mL avec la phase mobile. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *loratadine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A et E) dans la phase mobile, ajoutez 0,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 5 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm) à particules sphériques avec une activité silanol très faible,
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 30 volumes de *méthanol R*, 35 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L préalablement ajustée à pH 2,80 ± 0,05 avec de l'*acide phosphorique R*, et 40 volumes d'*acétonitrile R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 μL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de la loratadine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *loratadine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A et E.

Rétention relative par rapport à la loratadine (temps de rétention = environ 12 min) : impureté D = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,4 ; impureté F = environ 0,9 ; impureté E = environ 1,1 ; impureté A = environ 2,4 ; impureté C = environ 2,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la loratadine.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,7 ; impureté F = 1,6 ; impureté E = 1,9 ;
– *impureté F* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 150 ppm.

Calcinez 1,33 g de loratadine à 800 ± 25 °C et reprenez le résidu avec 20 mL d'*eau distillée R*. Filtrez, si nécessaire, sur un filtre en papier exempt de sulfates. Répétez la filtration sur de nouveaux filtres en papier jusqu'à ce que le filtrat ne présente plus de trouble.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de loratadine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de loratadine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de loratadine dans 50 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

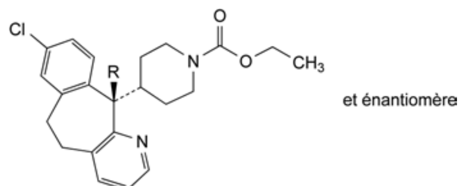
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 38,29 mg de $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, H.

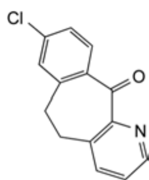
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la

monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *G.*

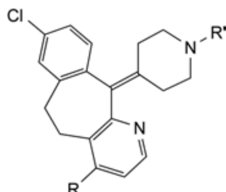


A. R = OH : 4-[(11*RS*)-8-chloro-11-hydroxy-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl]pipéridine-1-carboxylate d'éthyle,

F. R = F : 4-[(11*RS*)-8-chloro-11-fluoro-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl]pipéridine-1-carboxylate d'éthyle,



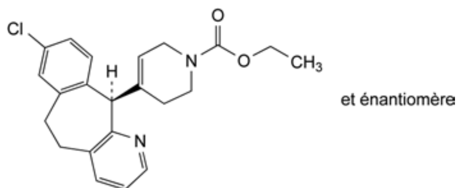
B. 8-chloro-5,6-dihydro-11*H*-benzo[5,6]cyclohepta-[1,2-*b*]pyridin-11-one,



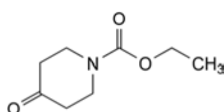
C. R = Cl, R′ = CO-OC_2H_5 : 4-(4,8-dichloro-5,6-dihydro-11*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-ylidène)pipéridine-1-carboxylate d'éthyle,

D. R = R′ = H : 8-chloro-11-(pipéridin-4-ylidène)-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridine,

G. R = H, R′ = CH_3 : 8-chloro-11-(1-méthylpipéridin-4-ylidène)-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridine,



E. 4-[(11*RS*)-8-chloro-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yl]-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate d'éthyle,

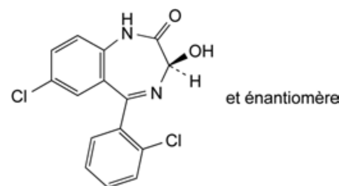


H. 4-oxopipéridine-1-carboxylate d'éthyle.

01/2008:1121
corrigé 6.0

LORAZÉPAM

Lorazepamum



$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$ M_r 321,2
[846-49-1]

DÉFINITION

(3*RS*)-7-Chloro-5-(2-chlorophényl)-3-hydroxy-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one.

Teneur : 98,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, assez soluble ou peu soluble dans le chlorure de méthylène.

Le lorazépam présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Région spectrale : 600-2000 cm^{-1}.

Comparaison : *lorazépam SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de lorazépam dans 25 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *lorazépam pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés B et D) dans 1,0 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 4,0 mg d'*impureté D de lorazépam SCR* dans 25 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques, résistant aux bases jusqu'à pH 11,5.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 3,48 g de *phosphate dipotassique R* dans un mélange de 50 mL d'*acétonitrile R1* et de 850 mL d'*eau R* ; ajustez le pH apparent à 10,5 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ;

– *phase mobile B* : *acétonitrile R1* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	80	20
5 - 35	80 → 30	20 → 70
35 - 50	30	70
50 - 60	30 → 80	70 → 20

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 20 μL.

Rétention relative par rapport au lorazépam (temps de rétention = environ 17 min) : impureté D = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,5 entre les pics dus à l'impureté D et au lorazépam ;
– *rapport pic/vallée* : au minimum 5,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au lorazépam.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide poussé à 105 °C sur 1,000 g de lorazépam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lorazépam.

DOSAGE

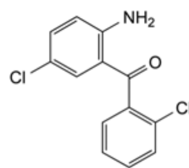
Dissolvez 0,250 g de lorazépam dans 30 mL de *diméthylformamide R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Protégez la solution du dioxyde de carbone de l'air tout au long du titrage.

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 32,12 mg de $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$.

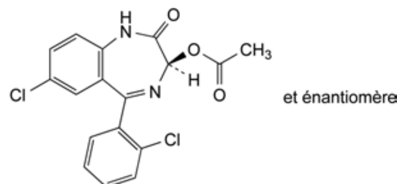
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, D.

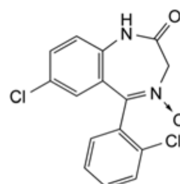
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, C, E.*



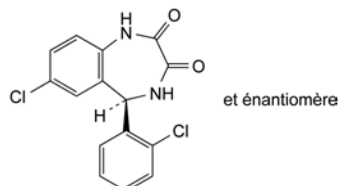
A. (2-amino-5-chlorophényl)(2-chlorophényl)méthanone,



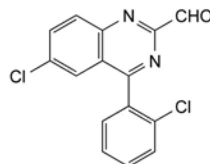
B. acétate de (3*RS*)-7-chloro-5-(2-chlorophényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-3-yle,



C. 4-oxyde de 7-chloro-5-(2-chlorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one,



D. (5*RS*)-7-chloro-5-(2-chlorophényl)-4,5-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,3-dione,

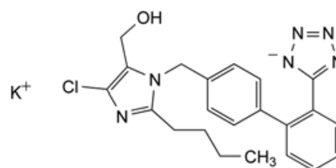


E. 6-chloro-4-(2-chlorophényl)quinazoline-2-carbaldéhyde.

04/2009:2232

LOSARTAN POTASSIQUE

Losartanum kalicum



$C_{22}H_{22}ClKN_6O$ M_r 461,0
[124750-99-8]

DÉFINITION

5-[4′-[[2-Butyl-4-chloro-5-(hydroxyméthyl)-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl]biphényl-2-yl]tétrazol-1-ide potassique.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, peu soluble dans l'acétonitrile.

Monographies I-L

Le losartan potassique présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *losartan potassique SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Dissolvez 25 mg de losartan potassique dans 3 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de losartan potassique dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 6 mg de *triphénylméthanol R* (impureté G) dans 100,0 mL de *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Utilisez 1,0 mL de cette solution pour dissoudre le contenu d'un flacon de *losartan pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés J, K, L et M), en traitant aux ultrasons pendant 5 min.

Solution témoin (c). Dissolvez 3,0 mg d'*impureté D de losartan SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,5 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : prélevez 1,0 mL d'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	75	25
5 - 30	75 → 10	25 → 90
30 - 40	10	90

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *losartan pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés G, J, K, L et M ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté D.

Rétention relative par rapport au losartan (temps de rétention = environ 14 min) : impureté D = environ 0,9 ; impureté J = environ 1,4 ; impureté K = environ 1,5 ; impureté L = environ 1,6 ; impureté M = environ 1,75 ; impureté G = environ 1,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté M et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté G.

Limites :

– *impureté D* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,15 pour cent),
– *impuretés J, K, L, M* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds : au maximum 20 ppm.

Solution prescrite. Dissolvez 1,0 g de losartan potassique dans 20 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et d'*eau R.*

Solution à examiner. 12 mL de la solution prescrite.

Solution témoin. Mélangez 1,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*, 2,0 mL de la solution prescrite et 9 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 2,0 mL de la solution prescrite avec 10 mL d'*eau R*.

A chaque solution, ajoutez 2 mL de *solution tampon pH 3,5 R*. Mélangez. La substance précipite. Complétez chaque solution à 40 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. La substance se dissout complètement. Mélangez et ajoutez à 1,2 mL de *réactif au thioacétamide R*. Mélangez immédiatement. Filtrez les solutions sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm) (*2.4.8*). Comparez les taches obtenues sur les filtres avec les différentes solutions. L'essai n'est valable que si la solution témoin montre une légère coloration noir-brun comparée à la solution à blanc. La substance à examiner est conforme à l'essai si la coloration noir-brun de la tache résultant de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle de la tache résultant de la solution témoin.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de losartan potassique.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de losartan potassique dans 75 mL d'*acide acétique anhydre R*, en traitant aux ultrasons pendant 10 min. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 23,05 mg de $C_{22}H_{22}ClKN_6O$.

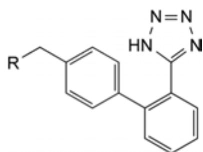
CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

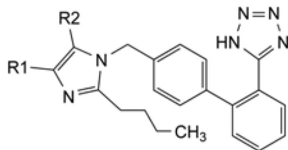
Impuretés spécifiées : *D, J, K, L, M.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, E, F, G, H, I.*



B. R = OH : [2′-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthanol,

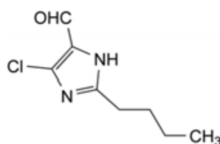
E. R = H : 5-(4′-méthylbiphényl-2-yl)-1*H*-tétrazole,



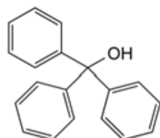
C. R1 = CH_2-OH, R2 = Cl : [2-butyl-5-chloro-1-[[2′-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1*H*-imidazol-4-yl]méthanol,

F. R1 = Cl, R2 = CH_2-O-$CH(CH_3)_2$: 5-[4′-[[2-butyl-4-chloro-5-[[(1-méthyléthyl)oxy]méthyl]-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl]biphényl-2-yl]-1*H*-tétrazole,

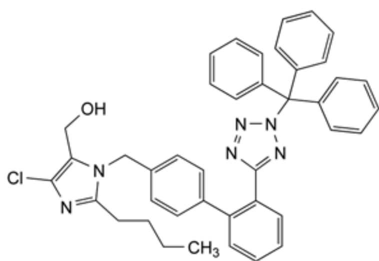
I. R1 = Cl, R2 = CH_2-O-CPh_3 : 5-[4′-[[2-butyl-4-chloro-5-[[(triphénylméthyl)oxy]méthyl]-1*H*-imidazol-1-yl]méthyl]biphényl-2-yl]-1*H*-tétrazole,



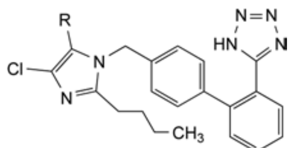
D. 2-butyl-4-chloro-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde,



G. triphénylméthanol,

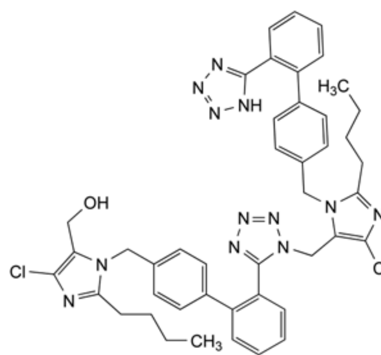


H. [2-butyl-4-chloro-1-[[2′-[2-(triphénylméthyl)-2*H*-tétrazol-5-yl]biphényl-4-yl]méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl]méthanol,

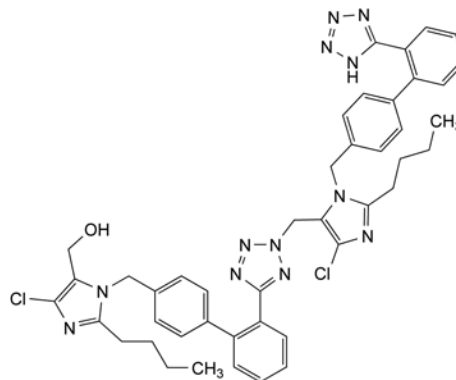


J. R = CH_2O-CO-CH_3 : acétate de [2-butyl-4-chloro-1-[[2′-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl]méthyle,

K. R = CHO : 2-butyl-4-chloro-1-[[2′-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1*H*-imidazole-5-carbaldéhyde,



L. [2-butyl-1-[[2′-[1-[[2-butyl-4-chloro-1-[[2′-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl]-1*H*-tétrazol-5-yl]biphényl-4-yl]méthyl]-4-chloro-1*H*-imidazol-5-yl]méthanol,

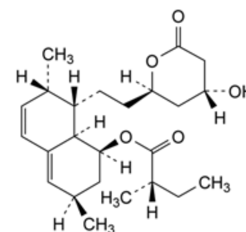


M. [2-butyl-1-[[2′-[2-[[2-butyl-4-chloro-1-[[2′-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-1*H*-imidazol-5-yl]méthyl]-2*H*-tétrazol-5-yl]biphenyl-4-yl]méthyl]-4-chloro-1*H*-imidazol-5-yl]méthanol.

07/2010:1538

LOVASTATINE

Lovastatinum



$C_{24}H_{36}O_5$ M_r 404,5

[75330-75-5]

DÉFINITION

(2*S*)-2-Méthylbutanoate de (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]éthyl]-3,7-diméthyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *lovastatine SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 325 à + 340 (substance desséchée).

Dissolvez 0,125 g de lovastatine dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Impureté E. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de lovastatine dans de l'*acétonitrile R1* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R1.* Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile R1.*

Solution témoin (b). Dissolvez 4 mg de *lovastatine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans de l'*acétonitrile R1* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 7 volumes d'*acide phosphorique R* 1,1 g/L et 13 volumes d'*acétonitrile R1.*

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 200 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la lovastatine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *lovastatine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté E.

Rétention relative par rapport à la lovastatine (temps de rétention = environ 5 min) : impureté E = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la lovastatine et à l'impureté E.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté E par 1,6,
– *impureté E* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de lovastatine dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *lovastatine SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (c). Prélevez 2,5 mL de solution témoin (a), ajoutez 1 mg de *simvastatine SCR* et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 4 mg de *lovastatine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*acide phosphorique R* à 0,1 pour cent *V/V*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 7	40	60
7 - 9	40 → 35	60 → 65
9 - 15	35 → 10	65 → 90
15 - 20	10	90

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 238 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *lovastatine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C et D.

Rétention relative par rapport à la lovastatine (temps de rétention = environ 7 min) : impureté B = environ 0,6 ; impureté A = environ 0,8 ; simvastatine = environ 1,1 ; impureté C = environ 1,6 ; impureté D = environ 2,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la lovastatine et à la simvastatine.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de lovastatine satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé dans un dessiccateur sous vide poussé à 60 °C pendant 3 h sur 1,000 g de lovastatine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lovastatine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

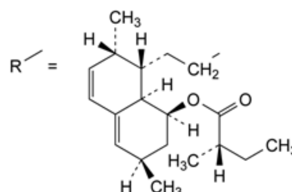
Calculez la teneur en $C_{24}H_{36}O_5$ en tenant compte de la teneur déclarée en *lovastatine SCR*.

CONSERVATION

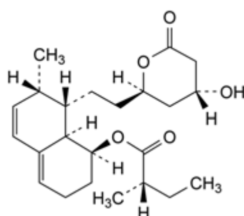
Sous azote, à une température de 2 °C à 8 °C.

IMPURETÉS

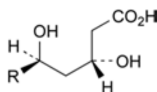
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E.*



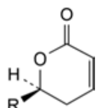
Monographies I-L



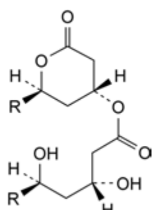
A. (2*S*)-2-méthylbutanoate de (1*S*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]éthyl]-7-méthyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yle (mévastatine),



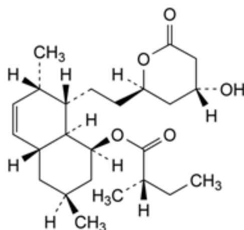
B. acide (3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-2,6-diméthyl-8-[[(2*S*)-2-méthylbutanoyl]oxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoïque (hydroxyacide de lovastatine),



C. (2*S*)-2-méthylbutanoate de (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-3,7-diméthyl-8-[2-[(2*R*)-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]éthyl]-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yle (déshydrolovastatine),



D. (3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-2,6-diméthyl-8-[[(2*S*)-2-méthylbutanoyl]oxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate de (2*R*,4*R*)-2-[2-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-2,6-diméthyl-8-[[(2*S*)-2-méthylbutanoyl]oxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yl]éthyl]-6-oxotétrahydro-2*H*-pyran-4-yle (dimère de lovastatine),

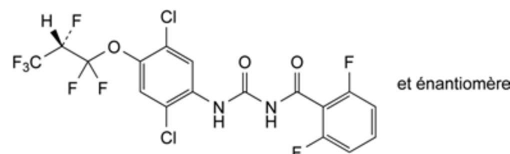


E. (2*S*)-2-méthylbutanoate de (1*S*,3*S*,4a*R*,7*S*,8*S*,8a*S*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]éthyl]-3,7-diméthyl-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydronaphtalén-1-yle (4,4a-dihydrolovastatine).

01/2011:2177

LUFÉNURONE ANHYDRE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Lufenuronum anhydricum ad usum veterinarium



$C_{17}H_8Cl_2F_8N_2O_3$ M_r 511,2
[103055-07-8]

DÉFINITION

1-[2,5-Dichloro-4-[(2*RS*)-1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy]-phényl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urée.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétonitrile, soluble dans l'éthanol anhydre.

La substance à examiner présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

F : environ 172 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *lufénurone SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *2-propanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *eau R, acétonitrile R* (30:70 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 40,0 mg de substance à examiner dans le mélange de solvants en traitant aux ultrasons pendant environ 10 min et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 7 mg d'*impureté G de lufénurone SCR* dans la solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec la solution à examiner (a).

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'une ampoule de *lufénurone pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés B et C) dans 1,0 mL du mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 40,0 mg de *lufénurone SCR* dans le mélange de solvants en traitant aux ultrasons pendant environ 10 min et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Monographies I-L

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acide phosphorique R* à 0,01 pour cent *V/V*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	30	70
5 - 15	30 → 10	70 → 90
15 - 17	10	90

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 255 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a), (b) et (c).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *lufénurone pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés B et C.

Rétention relative par rapport à la lufénurone (temps de rétention = environ 9 min) : impureté B = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,7 ; impureté G = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté G et à la lufénurone.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 1,3 ; impureté C = 1,3 ;
– *impureté C* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent) ;
– *impureté B* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,20 pour cent) ;
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans 20 mL d'un mélange de 15 volumes d'*eau R* et 85 volumes de *dioxane R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *dioxane R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de substance à examiner .

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé dans un creuset de porcelaine sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec la modification suivante.

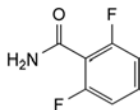
Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (d).

Calculez la teneur pour cent en $C_{17}H_8Cl_2F_8N_2O_3$ en tenant compte de la teneur déclarée de la *lufénurone SCR*.

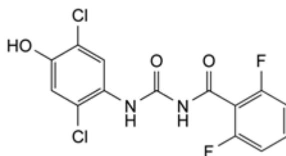
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, C.

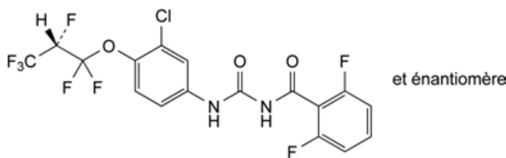
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, D, E, F, G, H.*



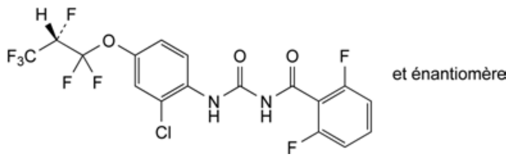
A. 2,6-difluorobenzamide,



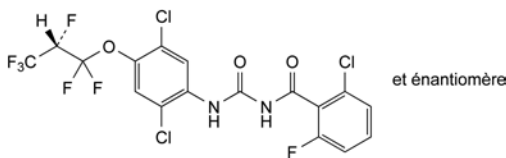
B. 1-(2,5-dichloro-4-hydroxyphényl)-3-(2,6-difluorobenzoyl)urée,



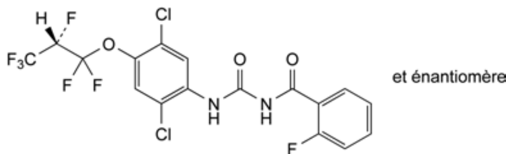
C. 1-[3-chloro-4-[(2*RS*)-1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy]phényl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urée,



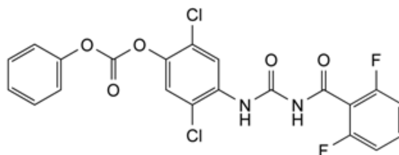
D. 1-[2-chloro-4-[(2*RS*)-1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy]phenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urée,



E. 1-(2-chloro-6-fluorobenzoyl)-3-[2,5-dichloro-4-[(2*RS*)1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy]phényl]urée,

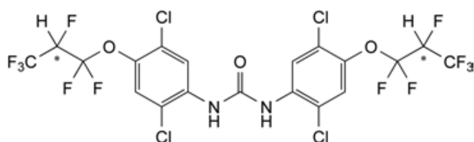


F. 1-[2,5-dichloro-4-[(2*RS*)-1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy]-phényl]-3-(2-fluorobenzoyl)urée,



G. carbonate de 2,5-dichloro-4-[[[(2,6-difluorophényl)carbonyl]-carbamoyl]amino]phényle et de phényle,

Monographies I-L

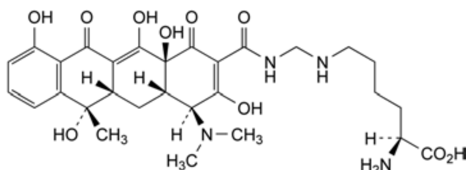


H. 1,3-bis[2,5-dichloro-4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxy)-phényl]urée.

04/2008:1654

LYMÉCYCLINE

Lymecyclinum



$C_{29}H_{38}N_4O_{10}$ M_r 603
[992-21-2]

DÉFINITION

Acide (2*S*)-2-amino-6-[[[[[(4*S*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-yl]carbonyl]amino]methyl]amino]hexanoïque (produit de la réaction entre formaldéhyde, lysine et tétracycline).

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 81,0 pour cent à 102,0 pour cent (équivalent à 60,0 pour cent à 75,0 pour cent de tétracycline) (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaune, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de lymécycline dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de tétracycline SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de tétracycline SCR*, 5 mg de *chlorhydrate de déméclocycline R* et 5 mg de *chlorhydrate d'oxytétracycline R* dans du *méthanol R* puis complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé F_{254} pour CCM R* (2-10 µm).

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R*, 20 volumes de *méthanol R* et 60 volumes d'une solution d'*acide oxalique R* à 63 g/L préalablement ajustée à pH 2,0 avec de l'*ammoniaque concentrée R*.

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur la moitié de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 3 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de lymécycline dans 50 mL d'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de lysine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*arginine SCR* et 10 mg de *chlorhydrate de lysine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R*, *2-propanol R* (30:70 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à 100-105 °C jusqu'à disparition complète de l'ammoniac.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 100-105 °C pendant 15 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 0,2 g de lymécycline dans 5 mL d'*eau R*, ajoutez 0,3 mL d'*acide phosphorique R* et distillez. A 1 mL du distillat, ajoutez 10 mL de *solution acide chromotropique-acide sulfurique R*. Il apparaît une coloration violette.

D. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 7,8 à 8,2.

Dissolvez 0,1 g de lymécycline dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 180 à – 210 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de lymécycline dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Tétracycline libre (impureté H) : au maximum 2,5 pour cent (substance anhydre et exempte de méthanol).

A 0,5 g de lymécycline, ajoutez 50 mL d'*acétate de butyle R* et laissez reposer à 25 °C pendant 1 h. Filtrez et extrayez le filtrat avec 2 fois 25 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Réunissez les extraits et complétez à 50,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. L'absorbance (*2.2.25*) mesurée à 355 nm est au maximum de 0,64.

Impuretés absorbant la lumière : l'absorbance (*2.2.25*) est au maximum de 0,50 à 430 nm (substance anhydre et exempte de méthanol).

Dissolvez 25,0 mg de lymécycline dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 10,0 mL avec le même acide.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatemment avant emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,125 g de lymécycline dans 5,0 mL d'*eau R*. Ajoutez 1,0 mL de solution de *métabisulfite de sodium R* à 40 g/L et laissez reposer à l'obscurité, sans agiter, à 20-25 °C pendant 16-24 h. Ajoutez 50 mL d'*acide chlorhydrique 0,05 M*, agitez pour dissoudre le précipité et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *chlorhydrate de tétracycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Monographies I-L

Solution témoin (b). Dissolvez 12,5 mg de *chlorhydrate de 4-épitétracycline SCR* (impureté A) dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 50,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (c). Dissolvez 10,0 mg de *chlorhydrate d'anhydrotétracycline SCR* (impureté C) dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (d). Dissolvez 10,0 mg de *chlorhydrate de 4-épianhydrotétracycline SCR* (impureté D) dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 50,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (e). Mélangez 1 mL de solution témoin (a), 2 mL de solution témoin (b) et 5 mL de solution témoin (d) puis complétez à 25 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Solution témoin (f). Mélangez 40,0 mL de solution témoin (b), 20,0 mL de solution témoin (c) et 5,0 mL de solution témoin (d) puis complétez à 200,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (8 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm,
– *température* : 60 °C.

Phase mobile : pesez et transférez 80,0 g de *2-méthyl-2-propanol R* dans une fiole jaugée de 1000 mL au moyen de 200 mL d'*eau R*. Ajoutez 100 mL de solution de *phosphate dipotassique R* à 35 g/L ajustée à pH 8,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R*, 200 mL de solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 10 g/L ajustée à pH 8,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 10 mL de solution d'*édétate de sodium R* à 40 g/L ajusté à pH 8,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* ; complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (e) et (f).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Rétention relative par rapport à la tétracycline (temps de rétention = environ 8 min) : impureté E = environ 0,50 ; impureté A = environ 0,6 ; impureté F = environ 0,68 ; impureté B (éluant sur la traînée du pic principal) = environ 1,2 ; impureté D = environ 1,45 ; impureté G = environ 1,45 ; impureté C = environ 2,95.

Conformité du système : solution témoin (e) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre le 1er pic (impureté A) et le 2e pic (tétracycline) et au minimum 5,0 entre le 2e pic et le 3e pic (impureté D) ; si nécessaire, ajustez la concentration en 2-méthyl-2-propanol de la phase mobile ;
– *facteur de symétrie* : au maximum 1,25 pour le pic dû à la tétracycline.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (5,0 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (1,0 pour cent),
– *impuretés B, E, F* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,5 pour cent),
– *somme des impuretés D et G* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,04 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 1,6 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (8,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,02 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,1 pour cent).

Méthanol (*2.4.24, Système A*) : au maximum 1,5 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 0,20 g de lymécycline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lymécycline.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Conformité du système :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après injection de la solution témoin (a) 6 fois.

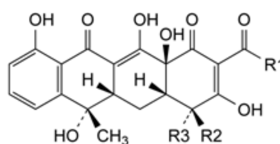
Calculez la teneur pour cent en tétracycline et multipliez-la par 1,356 pour obtenir la teneur pour cent en lymécycline.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

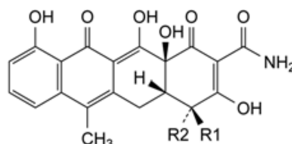
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H.



A. R1 = NH_2, R2 = H, R3 = $N(CH_3)_2$: (4*R*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (4-épitétracycline),

B. R1 = CH_3, R2 = $N(CH_3)_2$, R3 = H : (4*S*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-2-acétyl-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-4a,5a,6,12a-tétrahydrotétracène-1,11(4*H*,5*H*)-dione (2-acétyl-2-décarbamoyltétracycline),



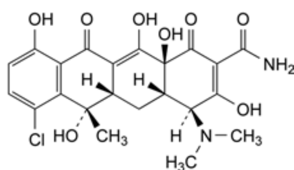
C. R1 = $N(CH_3)_2$, R2 = H : (4*S*,4a*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,10,11,12a-tétrahydroxy-6-méthyl-1,12-dioxo-1,4,4a,5,12,12a-hexahydrotétracène-2-carboxamide (anhydrotétracycline),

D. R1 = H, R2 = $N(CH_3)_2$: (4*R*,4a*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,10,11,12a-tétrahydroxy-6-méthyl-1,12-dioxo-1,4,4a,5,12,12a-hexahydrotétracène-2-carboxamide (4-épianhydrotétracycline),

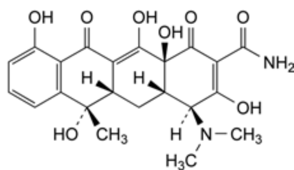
E. structure inconnue,

F. structure inconnue,

Monographies I-L



G. (4*S*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-7-chloro-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (chlortétracycline),

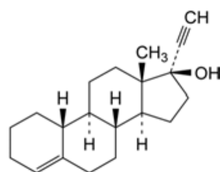


H. (4*S*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (tétracycline).

01/2009:0558

LYNESTRÉNOL

Lynestrenolum



$C_{20}H_{28}O$ M_r 284,4
[52-76-6]

DÉFINITION

19-Nor-17α-prégn-4-én-20-yn-17-ol.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *lynestrénol SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,2 g de lynestrénol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 9,5 à – 11 (substance desséchée).

Dissolvez 0,900 g de lynestrénol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g de lynestrénol dans de l'*acétate d'éthyle R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de la solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétate d'éthyle R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétate d'éthyle R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *lynestrénol pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B et C) dans 1,0 mL d'*acétate d'éthyle R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 50 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 1,0 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 3,0 mL/min.

Rapport de division : 1:34.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 30	80 → 230
	30 - 32	230 → 310
	32 - 42	310
Chambre à injection		150
Détecteur		300

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1,0 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *lynestrénol pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport au lynestrénol (temps de rétention = environ 38 min) : pic d'artefact de dégradation = environ 0,97 ; impureté A = environ 0,99 ; impureté B = environ 1,005 ; impureté C = environ 1,01.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au lynestrénol.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic d'artefact, qui peut être généré dans le système d'injection.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminée à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g de lynestrénol.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de lynestrénol dans 40 mL de *tétrahydrofurane R*. Ajoutez 5,0 mL d'une solution de *nitrate d'argent R* à 100 g/L. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant comme électrode indicatrice une électrode de verre et comme électrode de référence une électrode combinée argent-chlorure d'argent dont le pont de jonction est constitué par une solution saturée de *nitrate de potassium R*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 28,44 mg de $C_{20}H_{28}O$.

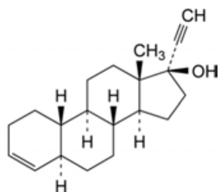
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

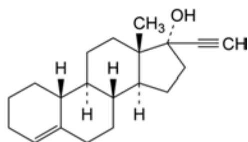
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, C.

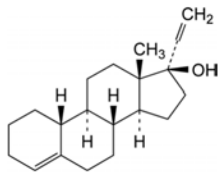
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B.*



A. 19-nor-5α,17α-prégn-3-én-20-yn-17-ol,



B. 19-norprégn-4-én-20-yn-17-ol,

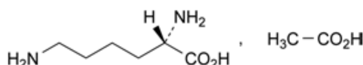


C. 19-nor-17α-prégna-4,20-dién-17-ol.

01/2008:2114

LYSINE (ACÉTATE DE)

Lysini acetas



$C_8H_{18}N_2O_4$ M_r 206,2
[57282-49-2]

DÉFINITION

Acétate de l'acide (2*S*)-2,6-diaminohexanoïque.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *acétate de lysine SCR.*
Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*eau R,* évaporez à siccité à 60 °C et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. A 0,1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 2 mL d'*eau R* et 1 mL d'une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 50 g/L. Il se forme un précipité blanc-jaune.

E. L'acétate de lysine donne la réaction (a) des acétates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'acétate de lysine dans de l'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 8,5 à + 10,0 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances décelables par la ninhydrine. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g d'acétate de lysine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*acétate de lysine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg d'*acétate de lysine SCR* et 10 mg d'*arginine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, 2-propanol R* (30:70 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à 100-105 °C jusqu'à évaporation complète de l'ammoniaque.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 100-105 °C pendant 15 min.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Limites : solution à examiner (a) :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R.*

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 300 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R.*

Ammonium (*2.4.1, Procédé B*) : au maximum 200 ppm, déterminé sur 50 mg d'acétate de lysine.

Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 30 ppm.

Dissolvez 0,33 g d'acétate de lysine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Dans une ampoule à décantation, agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* à chaque fois pendant 3 min. Agitez les phases organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La phase aqueuse satisfait à l'essai.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 60 °C pendant 3 h sur 1,000 g d'acétate de lysine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acétate de lysine.

DOSAGE

Dissolvez 80,0 mg d'acétate de lysine dans 3 mL d'*acide formique anhydre R* et ajoutez 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

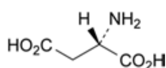
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 10,31 mg de $C_8H_{18}N_2O_4$.

CONSERVATION

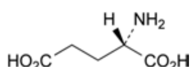
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

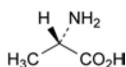
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.



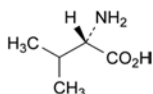
A. acide (2*S*)-2-aminobutanedioïque (acide aspartique),



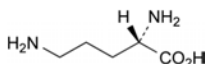
B. acide (2*S*)-2-aminopentanedioïque (acide glutamique),



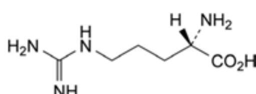
C. acide (*S*)-2-aminopropanoïque (alanine),



D. acide (*S*)-2-amino-3-méthylbutanoïque (valine),



E. acide (2*S*)-2,5-diaminopentanoïque (ornithine),

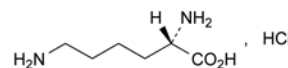


F. acide (*S*)-2-amino-5-guanidinopentanoïque (arginine).

01/2008:0930
corrigé 6.0

LYSINE (CHLORHYDRATE DE)

Lysini hydrochloridum



$C_6H_{15}ClN_2O_2$ M_r 182,7
[657-27-2]

DÉFINITION

Le chlorhydrate de lysine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorhydrate de l'acide (*S*)-2,6-diaminohexanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez le chlorhydrate de lysine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate de lysine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles. Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans le volume strictement nécessaire d'*eau R*, évaporez à siccité à 60 °C et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. A 0,1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 2 mL d'*eau R* et 1 mL d'une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 50 g/L. Il se forme un précipité blanc-jaune.

E. A 0,1 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de chlorhydrate de lysine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_7 ou JV_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 2,00 g de chlorhydrate de lysine dans de l'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 25,0 mL avec le même acide. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 21,0 à + 22,5.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de lysine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de lysine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de lysine SCR* et 10 mg d'*arginine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 30 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 70 volumes de *2-propanol R*. Séchez la plaque à 100-105 °C jusqu'à disparition complète de l'ammoniac. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches principales nettement séparées.

Sulfates (*2.4.13*). Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Ammonium (*2.4.1*). 50 mg de chlorhydrate de lysine satisfont à l'essai limite B de l'ammonium (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 0,33 g de chlorhydrate de lysine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (30 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de lysine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de lysine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de chlorhydrate de lysine dans 5 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 18,27 mg de $C_6H_{15}ClN_2O_2$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

M

Macrogol (éther cétostéarylique de).. 2575
Macrogol (éther laurique de) 2576
Macrogol (éther oléique de) 2576
Macrogol (éther stéarylique de) 2577
Macrogol 15 (hydroxystéarate de).. 2578
Macrogol (oléate de).. 2579
Macrogol 40 sorbitol (heptaoléate de).. 2579
Macrogol (stéarate de).. 2580
Macrogolglycérides caprylocapriques.. 2581
Macrogolglycérides lauriques 2582
Macrogolglycérides linoléiques 2583
Macrogolglycérides oléiques.. 2584
Macrogolglycérides stéariques.. 2584
Macrogol 6 glycérol (caprylocaprate de).. 2585
Macrogolglycérol (cocoates de) 2586
Macrogolglycérol (hydroxystéarate de).. 2586
Macrogol 20 glycérol (monostéarate de).. 2587
Macrogolglycérol (ricinoléate de).. 2588
Macrogols 2589
Magaldrate.. 2590
Magnésium (acétate de) tétrahydraté.. 2591
Magnésium (aspartate de) dihydraté.. 2592
Magnésium (carbonate de) léger.. 2593
Magnésium (carbonate de) lourd 2594
Magnésium (chlorure de) 4,5-hydraté.. 2595
Magnésium (chlorure de) hexahydraté.. 2595
Magnésium (citrate de) anhydre.. 2596
Magnésium (citrate de) dodécahydraté.. 2597
Magnésium (citrate de) nonahydraté 2597
Magnésium (gluconate de) 2598
Magnésium (glycérophosphate de).. 2599
Magnésium (hydroxyde de).. 2599
Magnésium (lactate de) dihydraté.. 2600
Magnésium (oxyde de) léger.. 2601
Magnésium (oxyde de) lourd.. 2601
Magnésium (peroxyde de).. 2602
Magnésium (pidolate de).. 2603
Magnésium (stéarate de).. 2604
Magnésium (sulfate de) heptahydraté.. 2607
Magnésium (trisilicate de).. 2607
Maïs (huile de) raffinée.. 2608
Malathion.. 2609
Maléique (acide).. 2610
Malique (acide).. 2610
Maltitol.. 2611
Maltitol liquide 2612
Maltodextrine.. 2613
Manganèse (gluconate de).. 2614
Manganèse (glycérophosphate de) hydraté 2615
Manganèse (sulfate de) monohydraté.. 2616
Mannitol.. 2616
Maprotiline (chlorhydrate de).. 2618
Marbofloxacine pour usage vétérinaire.. 2619
Mébendazole.. 2621
Méclozine (dichlorhydrate de).. 2622
Médroxyprogestérone (acétate de).. 2623
Méfénamique (acide).. 2625
Méfloquine (chlorhydrate de) 2626
Mégestrol (acétate de).. 2628
Méglumine.. 2629
Méloxicam.. 2630
Ménadione.. 2631
Menthol racémique 2632
Mépivacaïne (chlorhydrate de) 2633
Méprobamate.. 2634
Mépyramine (maléate de).. 2635
Mercaptopurine.. 2636
Mercurique (chlorure) 2637
Méropénem trihydraté.. 2637
Mésalazine.. 2638
Mesna 2641
Mestérolone.. 2642
Mestranol.. 2643
Métacrésol.. 2644
Métamizole sodique 2645
Metformine (chlorhydrate de).. 2646
Méthadone (chlorhydrate de).. 2647
Méthanol.. 2648
Méthaqualone.. 2649
Méthénamine.. 2650
Méthionine.. 2651
DL-Méthionine.. 2652
Méthotrexate.. 2653
Méthylatropine (bromure de).. 2655
Méthylatropine (nitrate de).. 2655
Méthylcellulose 2656
Méthyldopa.. 2658
Méthyle (nicotinate de).. 2659
Méthyle (parahydroxybenzoate de).. 2660
Méthyle (parahydroxybenzoate de) sodique.. 2662
Méthyle (salicylate de) 2663
Méthylène (chlorure de).. 2664
Méthylergométrine (maléate de) 2665
Méthylhydroxyéthylcellulose.. 2666
Méthylphénidate (chlorhydrate de) 2667
Méthylphénobarbital.. 2668
Méthylprednisolone.. 2669
Méthylprednisolone (acétate de).. 2671
Méthylprednisolone (hydrogénosuccinate de) 2673
N-Méthylpyrrolidone 2675
Méthylrosanilinium (chlorure de) 2676
Méthyltestostérone.. 2677
Méthylthioninium (chlorure de).. 2678
Métixène (chlorhydrate de).. 2680
Métoclopramide 2681
Métoclopramide (chlorhydrate de).. 2682
Métolazone.. 2683
Métoprolol (succinate de) 2684
Métoprolol (tartrate de).. 2685
Métrifonate.. 2687
Métronidazole.. 2688
Métronidazole (benzoate de).. 2689
Mexilétine (chlorhydrate de) 2691
Miansérine (chlorhydrate de).. 2692
Miconazole.. 2694
Miconazole (nitrate de).. 2695
Midazolam.. 2697
Miel 2698
Minocycline (chlorhydrate de) dihydraté.. 2700
Minoxidil.. 2701
Mirtazapine.. 2702
Misoprostol.. 2704
Mitomycine.. 2705
Mitoxantrone (chlorhydrate de).. 2707
Modafinil.. 2708
Molgramostim (solution concentrée de).. 2709
Molsidomine.. 2712
Mométasone (furoate de).. 2713
Morantel (hydrogénotartrate de) pour usage vétérinaire.. 2715
Morphine (chlorhydrate de) 2716
Morphine (sulfate de).. 2718
Moxidectine pour usage vétérinaire 2720
Moxifloxacine (chlorhydrate de).. 2722
Moxonidine.. 2723
Mupirocine 2724
Mupirocine calcique.. 2726

Mycophénolate mofétil.. 2727

01/2008:1123

MACROGOL (ÉTHER CÉTOSTÉARYLIQUE DE)

Macrogoli aether cetostearylicus

DÉFINITION

Mélange d'éthers de différents macrogols et d'alcools gras linéaires, principalement de l'alcool cétostéarylique. Il peut contenir des macrogols libres et contient des quantités variables d'alcool cétostéarylique libre. Le nombre de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole d'alcool cétostéarylique est de 2 à 33 (valeur nominale).

CARACTÈRES

Aspect : masse onctueuse, pastilles, micro-billes ou paillettes cireuses, blanches ou blanc-jaune.

Solubilité :

– éther cétostéarylique de macrogol pour lequel un faible nombre de moles d'oxyde d'éthylène a réagi par mole : pratiquement insoluble dans l'eau et soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène ;
– éther cétostéarylique de macrogol pour lequel un nombre élevé de moles d'oxyde d'éthylène a réagi par mole : dispersible ou soluble dans l'eau et soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

L'éther cétostéarylique de macrogol se solidifie entre 32 °C et 52 °C.

IDENTIFICATION

A. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

B. Indice d'iode (voir Essai).

C. Indice de saponification (voir Essai).

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez la quantité d'éther cétostéarylique de macrogol prescrite (voir le tableau ci-après) dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes de *méthanol R* et complétez à 75 mL avec le même mélange de solvants.

Nombre de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole	Quantité à dissoudre (g)
2 - 6	5,0
10 - 22	10,0
25 - 33	15,0

Ajoutez 60 mL d'*hexane R* et agitez pendant 3 min. Il est possible de réduire la formation de mousse en ajoutant quelques gouttes d'*éthanol à 96 pour cent R*. Filtrez la couche supérieure sur du *sulfate de sodium anhydre R*, lavez le filtre avec 3 fois 10 mL d'*hexane R* et évaporez à siccité les filtrats réunis. Dissolvez 0,05 g du résidu desséché dans 10 mL de *méthanol R* (la solution est parfois opalescente).

Solution témoin. Dissolvez 25 mg d'*alcool stéarylique SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *acétate d'éthyle R.*

Dépôt : 20 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez un réactif à la vanilline et à l'acide sulfurique préparé comme suit : dissolvez 0,5 g de *vanilline R* dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, puis complétez à 100 mL avec de l'*acide sulfurique R* ; laissez sécher à l'air ; chauffez à environ 130 °C pendant 15 min et laissez refroidir à l'air.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente plusieurs taches dont une correspond à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

E. Dissolvez ou dispersez 0,1 g d'éther cétostéarylique de macrogol dans 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, ajoutez 2 mL d'*eau R*, 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, 10 mL de *solution de chlorure de baryum R1* et 10 mL d'une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 100 g/L. Il se forme un précipité.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 5,0 g d'éther cétostéarylique de macrogol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Alcalinité. Dissolvez 2,0 g d'éther cétostéarylique de macrogol dans un mélange chaud de 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 1,0, déterminé sur 5,0 g d'éther cétostéarylique de macrogol.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*).

Nombre de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole (valeur nominale)	Indice d'hydroxyle
2	150 - 180
3	135 - 155
5 - 6	100 - 134
10	75 - 90
12	67 - 77
15	58 - 67
20 - 22	40 - 55
25	36 - 46
30 - 33	32 - 40

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 2,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : au maximum 3,0, déterminé sur 10,0 g d'éther cétostéarylique de macrogol.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et au maximum 10 ppm de dioxane.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 2,00 g d'éther cétostéarylique de macrogol.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 2,0 g d'éther cétostéarylique de macrogol.

CONSERVATION

En récipient étanche.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le nombre de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole d'alcool cétostéarylique (valeur nominale).

01/2008:1124
corrigé 6.0

MACROGOL (ÉTHER LAURIQUE DE)

Macrogoli aether laurilicus

DÉFINITION

Mélange d'éthers de différents macrogols et d'alcools gras, principalement de $C_{12}H_{26}O$. Il contient des quantités variables de $C_{12}H_{26}O$ libre et peut contenir des macrogols libres. Le nombre de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole de $C_{12}H_{26}O$ est de 3 à 23 (valeur nominale).

CARACTÈRES

– Ether laurique de macrogol ayant 3 à 5 unités d'oxyde d'éthylène par molécule.

  Aspect : liquide incolore.

  Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble ou dispersible dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole.

– Ether laurique de macrogol ayant 9 à 23 unités d'oxyde d'éthylène par molécule.

  Aspect : masse cireuse, blanche ou sensiblement blanche.

  Solubilité : soluble ou dispersible dans l'eau, soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole.

IDENTIFICATION

A. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

B. Indice d'iode (voir Essai).

C. Indice de saponification (voir Essai).

D. Dissolvez ou dispersez 0,1 g d'éther laurique de macrogol dans 5 mL d'*alcool R*, ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, 10 mL de *solution de chlorure de baryum R1* et 10 mL d'une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 100 g/L. Il se forme un précipité.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 5,0 g d'éther laurique de macrogol dans de l'*alcool R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Alcalinité. Dissolvez 2,0 g d'éther laurique de macrogol dans un mélange chaud de 10 mL d'*eau R* et de 10 mL d'*alcool R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 1,0, déterminé sur 5,0 g d'éther laurique de macrogol.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*).

Unités d'oxyde d'éthylène/molécule (valeur nominale)	Indice d'hydroxyle
3	165 - 180
4	145 - 165
5	130 - 140
9	90 - 100
10	85 - 95
12	73 - 83
15	64 - 74
20 - 23	40 - 60

Indice d'iode (*2.5.4*) : au maximum 2,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : au maximum 3,0, déterminé sur 10,0 g d'éther laurique de macrogol.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et au maximum 10 ppm de dioxane.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 2,00 g d'éther laurique de macrogol.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 2,0 g d'éther laurique de macrogol.

CONSERVATION

En récipient étanche.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le nombre de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole de $C_{12}H_{26}O$ (valeur nominale).

01/2008:1125

MACROGOL (ÉTHER OLÉIQUE DE)

Macrogoli aether oleicus

DÉFINITION

Mélange d'éthers de différents macrogols et d'alcools gras linéaires, principalement de l'alcool oléique. Il contient des quantités variables d'alcool oléique libre et peut contenir des macrogols libres. Le nombre de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole d'alcool oléique est de 2 à 20 (valeur nominale). Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

– Ether oléique de macrogol ayant 2 à 5 unités d'oxyde d'éthylène par molécule.

  Aspect : liquide jaune.

  Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole.

– Ether oléique de macrogol ayant 10 à 20 unités d'oxyde d'éthylène par molécule.

  Aspect : masse cireuse blanche à blanc-jaune.

  Solubilité : dispersible ou soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole.

IDENTIFICATION

A. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

B. Indice d'iode (voir Essai).

C. Indice de saponification (voir Essai).

D. Dissolvez ou dispersez 0,1 g d'éther oléique de macrogol dans 5 mL d'*alcool R*, ajoutez 2 mL d'*eau R*, 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, 10 mL de *solution de chlorure de baryum R1* et 10 mL d'une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 100 g/L. Il se forme un précipité.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 5,0 g d'éther oléique de macrogol dans de l'*alcool R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Alcalinité. Dissolvez 2,0 g d'éther oléique de macrogol dans un mélange chaud de 10 mL d'*eau R* et de 10 mL d'*alcool R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 1,0, déterminé sur 5,0 g d'éther oléique de macrogol.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*). Voir tableau 1125.-1.

Indice d'iode (*2.5.4*). Voir tableau 1125.-1.

Tableau 1125.-1.

Unités d'oxyde d'éthylène/molécule (valeur nominale)	Indice d'hydroxyle	Indice d'iode
2	158 - 178	48 - 74*
5	110 - 125	48 - 56
10	75 - 95	24 - 38
20	40 - 65	14 - 24

* Ces limites larges sont rendues nécessaires par l'utilisation éventuelle de 2 qualités différentes d'alcool oléique pour la synthèse. L'indice d'iode ne varie pas de plus de 5 unités de la valeur nominale et se situe à l'intérieur des limites prescrites.

Indice de peroxyde (*2.5.5*) : au maximum 10,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : au maximum 3,0.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et 10 ppm de dioxane.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 2,00 g d'éther oléique de macrogol.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 2,0 g d'éther oléique de macrogol.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le nombre de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole d'alcool oléique (valeur nominale),
– l'indice d'iode nominal pour le type à 2 unités d'oxyde d'éthylène par molécule.

01/2008:1340

MACROGOL (ÉTHER STÉARYLIQUE DE)

Macrogoli aether stearylicus

DÉFINITION

Mélange d'éthers obtenus par éthoxylation d'alcool stéarylique. Il peut contenir des macrogols libres et des quantités variables d'alcool stéarylique libre. Le nombre de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole d'alcool stéarylique est de 2 à 20 (valeur nominale).

CARACTÈRES

Aspect : masse onctueuse, pastilles, micro-billes ou paillettes cireuses, blanches ou blanc-jaune.

Solubilité :

– éther stéarylique de macrogol pour lequel 2 moles d'oxyde d'éthylène ont réagi par mole : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent en chauffant et dans le chlorure de méthylène ;
– éther stéarylique de macrogol pour lequel 10 moles d'oxyde d'éthylène ont réagi par mole : soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent ;
– éther stéarylique de macrogol pour lequel 20 moles d'oxyde d'éthylène ont réagi par mole : soluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

Après fusion, l'éther stéarylique de macrogol se solidifie à environ 45 °C.

IDENTIFICATION

A. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

B. Indice d'iode (voir Essai).

C. Indice de saponification (voir Essai).

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 g d'éther stéarylique de macrogol dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes de *méthanol R* et complétez à 75 mL avec le même mélange de solvants. Ajoutez 60 mL d'*heptane R* et agitez pendant 3 min. Il est possible de réduire la formation de mousse en ajoutant quelques gouttes d'*éthanol à 96 pour cent R*. Filtrez la couche supérieure sur du *sulfate de sodium anhydre R*, lavez le filtre avec 3 fois 10 mL d'*heptane R* et évaporez à siccité les filtrats réunis. Dissolvez 50 mg du résidu desséché dans 10 mL de *méthanol R* (la solution est parfois opalescente).

Solution témoin. Dissolvez 25 mg d'*alcool stéarylique SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *acétate d'éthyle R.*

Dépôt : 20 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez un réactif à la vanilline et à l'acide sulfurique préparé comme suit : dissolvez 0,5 g de *vanilline R* dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, puis complétez à 100 mL avec de l'*acide sulfurique R* ; laissez sécher à l'air ; chauffez à environ 130 °C pendant 15 min et laissez refroidir à l'air.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente plusieurs taches dont une correspond à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

E. Dissolvez ou dispersez 0,1 g d'éther stéarylique de macrogol dans 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, ajoutez 2 mL d'*eau R*, 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, 10 mL de *solution de chlorure de baryum R1* et 10 mL d'une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 100 g/L. Il se forme un précipité.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 5,0 g d'éther stéarylique de macrogol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Alcalinité. Dissolvez 2,0 g d'éther stéarylique de macrogol dans un mélange chaud de 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M.*

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 1,0, déterminé sur 5,0 g d'éther stéarylique de macrogol.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*).

Nombre de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole (valeur nominale)	Indice d'hydroxyle
2	150 - 180
10	75 - 90
20	40 - 60

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 2,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : au maximum 3,0, déterminé sur 10,0 g d'éther stéarylique de macrogol.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde éthylène et au maximum 10 ppm de dioxane.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'éther stéarylique de macrogol.

CONSERVATION

En récipient étanche.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le nombre de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole d'alcool stéarylique (valeur nominale).

01/2008:2052

MACROGOL 15 (HYDROXYSTÉARATE DE)

Macrogoli 15 hydroxystearas

DÉFINITION

Mélange constitué principalement de monoesters et de diesters de l'acide 12-hydroxystéarique (12-hydroxyoctadécanoïque), et de macrogols, obtenu par éthoxylation de l'acide 12-hydroxystéarique. Le nombre de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole d'acide 12-hydroxystéarique est de 15 (valeur nominale). L'hydroxystéarate de macrogol 15 contient des macrogols libres.

CARACTÈRES

Aspect : masse cireuse jaunâtre.

Solubilité : très soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, insoluble dans la paraffine liquide.

La substance à examiner se solidifie à environ 25 °C.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. A 1,0 g de substance à examiner, ajoutez 100 mL de solution d'*hydroxyde de potassium R* à 100 g/L et chauffez à reflux pendant 30 min. Acidifiez la solution chaude avec 20 mL d'*acide chlorhydrique R* et refroidissez à température ambiante. Agitez le mélange avec 50 mL d'*éther R* et laissez reposer jusqu'à ce que la séparation des phases soit visible. Prélevez la phase supérieure limpide, ajoutez 5 g de *sulfate de sodium anhydre R*, attendez 30 min, filtrez et évaporez à siccité au bain-marie. Dissolvez 50 mg de résidu dans 25 mL d'*éther R*.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg d'*acide 12-hydroxystéarique R* dans 25 mL de *chlorure de méthylène R*.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé pour CCM R*.

Phase mobile : *chlorure de méthylène R, acide acétique glacial R, acétone R* (10:40:50 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air froid.

Détection : pulvérisez une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 80 g/L dans du *2-propanol R* et chauffez à 120 °C pendant 1-2 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et sa coloration à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Dissolvez 15,0 g de substance à examiner dans 50 mL d'*eau R*. La viscosité (*2.2.9*) est au maximum de 20 mPa·s.

C. Macrogols libres (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6 ou JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 1,0, déterminé sur 2,0 g de substance à examiner.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 90 à 110.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 2,0.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 5,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 53 à 63.

Macrogols libres. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,20 g de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 250,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez environ 0,4 g de *macrogol 1000 R* dans la phase mobile et complétez à 250,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 50,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Précolonnes (2) :

- *dimensions* : l = 0,125 m, Ø = 4 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques, présentant un diamètre de pores de 10 nm.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,30 m, Ø = 7,8 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de polyméthacrylate hydroxylé R* (6 µm), présentant un diamètre de pores de 12 nm.

Raccordez les 2 précolonnes à la colonne principale à l'aide d'un robinet à 3 voies et permutez le courant de la phase mobile selon le programme suivant :

- 0-114 s : précolonne 1 et colonne,
- 115 s jusqu'à la fin : précolonne 2 et colonne,
- 115 s à 7 min : contre-courant dans la précolonne 1.

Phase mobile : *eau R, méthanol R* (2:8 *V/V*).

Débit : 1,1 mL/min.

Détection : réfractomètre.

Injection : 50 µL.

Calculez la teneur pour cent en macrogols libres à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_1 \times m_2 \times 200}{m_1 \times (A_2 + 2A_3)}$$

m_1 = masse de substance à examiner dans la solution à examiner, en grammes,

m_2 = masse de *macrogol 1000 R* dans la solution témoin (a), en grammes,

A_1 = surface du pic dû aux macrogols libres dans la substance à examiner, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

A_2 = surface du pic dû au macrogol 1000 dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

A_3 = surface du pic dû au macrogol 1000 dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limite :

- *macrogols libres* : 27,0 pour cent à 39,0 pour cent.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et au maximum 50 ppm de dioxane.

Nickel (*2.4.31*) : au maximum 1 ppm.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 2,00 g de substance à examiner.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

CONSERVATION

En récipient étanche.

Monographies M

01/2008:1618

MACROGOL (OLÉATE DE)

Macrogoli oleas

DÉFINITION

Mélange de monoesters et de diesters, principalement d'acide oléique (*cis*-9-octadécénoïque) et de macrogols, obtenu par éthoxylation de l'*Acide oléique (0799)* ou par estérification de macrogols par l'acide oléique, cet acide gras étant d'origine animale ou végétale. L'oléate de macrogol peut contenir des macrogols libres. La longueur moyenne du polymère équivaut à 5-6 ou 10 moles d'oxyde d'éthylène par mole (valeur nominale). Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : liquide visqueux, légèrement jaunâtre.

Solubilité : dispersible dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le 2-propanol, dispersible dans les huiles, miscible aux huiles grasses et aux cires.

Indice de réfraction : environ 1,466.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B.

A. Indice de saponification (voir Essai).

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. A 20 mg d'oléate de macrogol, ajoutez 10 mL de *chlorure de méthylène R* et mélangez.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : solution d'*ammoniaque concentrée R* à 25 pour cent *V/V*, *2-propanol R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution d'iodobismuthate de potassium R4* et examinez la plaque après environ 10 min.

Résultats : le chromatogramme obtenu présente 3 taches principales, correspondant, par ordre de R_F croissant, au macrogol libre, au mono-oléate de macrogol et au dioléate de macrogol.

C. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Alcalinité. Dissolvez 2,0 g d'oléate de macrogol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. A 2 mL de cette solution, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de phénol R*. La solution n'est pas rouge.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : voir tableau 1618.-1.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : voir tableau 1618.-1.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 12,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : voir tableau 1618.-1.

Tableau 1618.-1.

	5-6 moles d'oxyde d'éthylène	**10 moles d'oxyde d'éthylène**
Indice d'hydroxyle	50 - 70	65 - 90
Indice d'iode	50 - 60	27 - 34
Indice de saponification	105 - 120	68 - 85

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé A*).

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'oléate de macrogol :

– *acide myristique* : au maximum 5,0 pour cent,
– *acide stéarique* : au maximum 6,0 pour cent,
– *acide palmitique* : au maximum 16,0 pour cent,
– *acide palmitoléique* : au maximum 8,0 pour cent,
– *acide oléique* : 65,0 pour cent à 88,0 pour cent,
– *acide linoléique* : au maximum 18,0 pour cent,
– *acide linolénique* : au maximum 4,0 pour cent,
– *acides gras ayant une longueur de chaîne supérieure à C_{18}* : au maximum 4,0 pour cent.

Oxyde d'éthylène et dioxane résiduels (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène résiduel et 10 ppm de dioxane résiduel.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'oléate de macrogol. Utilisez le *méthanol anhydre R* comme solvant.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'oléate de macrogol.

CONSERVATION

En récipient étanche.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le nombre de moles d'oxyde d'éthylène par mole (valeur nominale).

01/2008:2396
corrigé 7.0

MACROGOL 40 SORBITOL (HEPTAOLÉATE DE)

Macrogol 40 sorbitoli heptaoleas

DÉFINITION

Mélange d'esters d'acides gras, principalement de l'*Acide oléique (0799)*, et de sorbitol éthoxylé par environ 40 moles d'oxyde d'éthylène par mole de sorbitol. 7 moles d'acide oléique sont utilisées par mole de sorbitol. Le mélange contient aussi des esters d'acides gras et de macrogol.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide ou légèrement opalescent, jaunâtre, visqueux, hygroscopique.

Solubilité : dispersible dans l'eau, soluble dans le myristate d'isopropyle, dans le palmitate d'isopropyle, dans les huiles minérales et dans les huiles grasses végétales.

Densité : environ 1,0.

Viscosité (*2.2.9*) : environ 175 mPa·s à 25 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *heptaoléate de macrogol 40 sorbitol SCR.*

B. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

C. Indice de saponification (voir Essai).

D. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 12,0, déterminé sur 3,0 g de substance à examiner.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 22 à 55.

Indice de peroxyde : au maximum 10,0.

Introduisez 10,0 g de substance à examiner dans un vase à précipiter de 100 mL et dissolvez dans 20 mL d'*acide acétique glacial R*. Ajoutez 1 mL de *solution saturée d'iodure de potassium R*, agitez et laissez reposer pendant 1 min. Ajoutez 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et un agitateur magnétique. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,01 M*.

Monographies M

Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

Déterminez l'indice de peroxyde à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(n_1 - n_2) \times M \times 1000}{m}$$

n_1 = volume de *thiosulfate de sodium 0,01 M* nécessaire pour le titrage de la substance à examiner, en millilitres,

n_2 = volume de *thiosulfate de sodium 0,01 M* nécessaire pour le titrage à blanc, en millilitres,

M = molarité de la solution de thiosulfate de sodium,

m = masse de substance à examiner, en grammes.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 90 à 110, déterminé sur 4,0 g de substance à examiner.

Utilisez 30,0 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M*, chauffez à reflux pendant 60 min et ajoutez 50 mL d'*éthanol anhydre R* avant le titrage.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé C*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'heptaoléate de macrogol 40 sorbitol :

– *acide myristique* : au maximum 5,0 pour cent,
– *acide palmitique* : au maximum 16,0 pour cent,
– *acide palmitoléique* : au maximum 8,0 pour cent,
– *acide stéarique* : au maximum 6,0 pour cent,
– *acide oléique* : au minimum 58,0 pour cent,
– *acide linoléique* : au maximum 18,0 pour cent,
– *acide linolénique* : au maximum 4,0 pour cent.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25, Procédé A*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et au maximum 10 ppm de dioxane.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 0,50 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques : au maximum 0,25 pour cent.

Chauffez au rouge un creuset de silice pendant 30 min. Laissez refroidir dans un dessiccateur, puis pesez. Introduisez dans le creuset 1,0 g de substance à examiner. Distribuez uniformément la prise d'essai à l'intérieur du creuset et pesez. Desséchez pendant 1 h à 100-105 °C, puis incinérez dans un four à moufle, à 600 ± 25 °C, jusqu'à ce que la substance soit parfaitement carbonisée. Effectuez l'essai des cendres sulfuriques (*2.4.14*) sur le résidu obtenu, en commençant à « Humectez la substance à examiner... ».

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:1234

MACROGOL (STÉARATE DE)

Macrogoli stearas

DÉFINITION

Mélange de monoesters et de diesters principalement d'acide stéarique (octadécanoïque) et/ou d'acide palmitique (héxadécanoïque) et de macrogols. Il peut être obtenu par éthoxylation ou par estérification de macrogols par l'acide stéarique 50 (type I) ou l'acide stéarique 95 (type II) (voir *Acide stéarique (1474)*). Le stéarate de macrogol peut contenir des macrogols libres. La longueur moyenne du polymère équivaut à 6-100 unités d'oxyde d'éthylène par molécule (valeur nominale).

CARACTÈRES

Aspect : masse cireuse blanche à légèrement jaunâtre.

Solubilité : soluble dans l'alcool et dans le 2-propanol. Le stéarate de macrogol correspondant à un produit à 6-9 unités d'oxyde d'éthylène par molécule est pratiquement insoluble mais facilement dispersible dans l'eau et miscible aux huiles grasses et aux cires. Le stéarate de macrogol correspondant à un produit à 20-100 unités d'oxyde d'éthylène par molécule est soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans les cires.

IDENTIFICATION

A. Indice de saponification (voir Essai).

B. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Alcalinité. Dissolvez 2,0 g de stéarate de macrogol dans de l'*alcool R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. A 2 mL de cette solution, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de phénol R*. La solution n'est pas colorée en rouge.

Point de fusion (*2.2.15*). Voir tableau 1234.-1.

Faites fondre environ 10 g de substance à 80-90 °C. Introduisez la substance par capillarité de façon à obtenir une colonne de la hauteur prescrite. Laissez reposer à 0 °C pendant 2 h.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0, déterminé sur 2,0 g de stéarate de macrogol.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*). Voir tableau 1234.-1.

Indice d'iode (*2.5.4*) : au maximum 2,0.

Indice de saponification (*2.5.6*). Voir tableau 1234.-1.

Tableau 1234.-1

Unités d'oxyde d'éthylène/molécule (valeur nominale)	Point de fusion (°C)	Indice d'hydroxyle	Indice de saponification
6		90 - 110	85 - 105
8 - 9	26 - 35	80 - 105	88 - 100
20	33 - 40	50 - 62	46 - 56
40 - 50	38 - 52	23 - 40	20 - 35
100	48 - 60	15 - 30	5 - 20

Substances réductrices. Dissolvez ou dispersez 2,0 g de stéarate de macrogol dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Mélangez 1,0 mL de solution avec 9 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et 0,5 mL de *solution de chlorure de triphényltétrazolium R*. Chauffez dans un bain-marie à 70 °C. Après 5 min, la solution n'est pas plus fortement colorée qu'un mélange de 0,15 mL de solution primaire jaune, de 0,9 mL de solution primaire rouge et de 8,95 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 g/L (*2.2.2, Procédé II*).

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé C*).

Composition en acides gras constitutifs du stéarate de macrogol :

	Type d'acide gras utilisé	Composition en acides gras
Stéarate de macrogol type I	Acide stéarique 50	*Acide stéarique* : 40,0 pour cent à 60,0 pour cent, *Somme des teneurs en acides palmitique et stéarique* : au minimum 90,0 pour cent.
Stéarate de macrogol type II	Acide stéarique 95	*Acide stéarique* : 90,0 pour cent à 99,0 pour cent, *Somme des teneurs en acides palmitique et stéarique* : au minimum 96,0 pour cent.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et 10 ppm de dioxane.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de stéarate de macrogol satisfont à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g de stéarate de macrogol. Utilisez comme solvant un mélange à volumes égaux de *méthanol anhydre R* et de *chlorure de méthylène R*.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 1,0 g de stéarate de macrogol.

CONSERVATION

En récipient étanche.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le nombre d'unités d'oxyde d'éthylène par molécule (valeur nominale),
– le type de stéarate de macrogol.

01/2008:1184
corrigé 6.0

MACROGOLGLYCÉRIDES CAPRYLOCAPRIQUES

Macrogolglyceridorum caprylocaprates

DÉFINITION

Mélanges de monoesters, diesters et triesters du glycérol et de monoesters et diesters de macrogols de masse moléculaire relative moyenne comprise entre 200 et 400.

Ils sont obtenus soit par alcoolyse partielle de triglycérides à chaîne moyenne au moyen de macrogol, soit par estérification de glycérol et de macrogol par des acides caprylique (octanoïque) et caprique (décanoïque), soit par mélange d'esters de glycérol et de condensat d'oxyde d'éthylène sur des acides caprylique et caprique. Ils peuvent contenir des macrogols libres.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, jaune pâle.

Solubilité : dispersible dans l'eau chaude, facilement soluble dans le chlorure de méthylène.

Densité : environ 1,0 à 20 °C.

Indice de réfraction : environ 1,4 à 20 °C.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de macrogolglycérides caprylocapriques dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *hexane R*, *éther R* (30:70 *V/V*).

Dépôt : 50 μL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *rhodamine B R* à 0,1 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats : le chromatogramme obtenu présente une tache due aux triglycérides avec un R_F voisin de 0,9 (R_{st} 1) et des taches dues aux 1,3-diglycérides (R_{st} 0,7), aux 1,2-diglycérides (R_{st} 0,6), aux monoglycérides (R_{st} 0,1) et aux esters de macrogol (R_{st} 0).

B. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

C. Indice de saponification (voir Essai).

D. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Viscosité (*2.2.9*). Effectuez la détermination à 20 ± 0,5 °C.

Unités d'oxyde d'éthylène/molécule (valeur nominale)	Type de macrogol	Viscosité (mPa·s)
4	200	30 - 50
6	300	60 - 80
8	400	80 - 110

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0, déterminé sur 2,0 g de macrogolglycérides caprylocapriques.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*). Utilisez 1,0 g de macrogolglycérides caprylocapriques.

Unités d'oxyde d'éthylène/molécule (valeur nominale)	Type de macrogol	Indice d'hydroxyle
4	200	80 - 120
6	300	140 - 180
8	400	170 - 205

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 6,0, déterminé sur 2,0 g de macrogolglycérides caprylocapriques.

Indice de saponification (*2.5.6*). Utilisez 2,0 g de macrogolglycérides caprylocapriques.

Unités d'oxyde d'éthylène/molécule (valeur nominale)	Type de macrogol	Indice de saponification
4	200	265 - 285
6	300	170 - 190
8	400	85 - 105

Impuretés à réaction alcaline. Dans un tube à essai, introduisez 5,0 g de macrogolglycérides caprylocapriques, ajoutez avec précaution un mélange, neutralisé si nécessaire avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M*, de 0,05 mL d'une solution de *bleu de bromophénol R* à 0,4 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R*, de 0,3 mL d'*eau R* et de 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Agitez et laissez reposer. Le virage de la phase supérieure au jaune ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Glycérol libre : au maximum 5,0 pour cent.

Dissolvez 1,20 g de macrogolglycérides caprylocapriques dans 25,0 mL de *chlorure de méthylène R*. Chauffez si nécessaire. Après refroidissement, ajoutez 100 mL d'*eau R*. Agitez et ajoutez 25,0 mL de *solution acétique d'acide periodique R*. Agitez et laissez reposer pendant 30 min. Ajoutez 40 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 75 g/L. Laissez reposer pendant 1 min. Titrez l'iode par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R*. Effectuez un essai à blanc.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 2,3 mg de glycérol.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*).

Composition du mélange des acides gras constitutifs des macrogolglycérides caprylocapriques :

– *acide caproïque* : au maximum 2,0 pour cent,
– *acide caprylique* : 50,0 pour cent à 80,0 pour cent,
– *acide caprique* : 20,0 pour cent à 50,0 pour cent,
– *acide laurique* : au maximum 3,0 pour cent,
– *acide myristique* : au maximum 1,0 pour cent.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et au maximum 10 ppm de dioxane.

Monographies M

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de macrogolglycérides caprylocapriques satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de macrogolglycérides caprylocapriques. Utilisez comme solvant un mélange de 30 volumes de *méthanol anhydre R* et de 70 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type de macrogol utilisé (masse moléculaire relative moyenne) ou le nombre d'unités d'oxyde d'éthylène par molécule (valeur nominale).

01/2008:1231

MACROGOLGLYCÉRIDES LAURIQUES

Macrogolglyceridorum laurates

DÉFINITION

Mélanges de monoesters, diesters et triesters du glycérol et de monoesters et diesters de macrogols de masse moléculaire relative moyenne comprise entre 300 et 1500.

Ils sont obtenus soit par alcoolyse partielle d'huiles saturées contenant principalement des triglycérides de l'acide laurique (dodécanoïque), au moyen de macrogol, soit par estérification de glycérol et de macrogol par des acides gras saturés, soit par mélange d'esters de glycérol et de condensat d'oxyde d'éthylène sur les acides gras de ces huiles hydrogénées.

CARACTÈRES

Aspect : solide cireux jaune pâle.

Solubilité : dispersible dans l'eau chaude, facilement soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de macrogolglycérides lauriques dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *hexane R, éther R* (30:70 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *rhodamine B R* à 0,1 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R*. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats : le chromatogramme présente une tache due aux triglycérides à un R_F d'environ 0,9 (R_{st} 1) et des taches dues aux 1,3-diglycérides (R_{st} 0,7), aux 1,2-diglycérides (R_{st} 0,6), aux monoglycérides (R_{st} 0,1) et aux esters de macrogol (R_{st} 0).

B. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

C. Indice de saponification (voir Essai).

D. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Point de goutte (*2.2.17*). Introduisez dans la cupule le produit préalablement fondu par chauffage à l'étuve à 100 ± 2 °C pendant 1 h et laissez reposer pendant 5 h à environ 5 °C.

Unités d'oxyde d'éthylène/molécule (valeur nominale)	Type de macrogol	Point de goutte
6	300	33 - 38
8	400	36 - 41
12	600	38 - 43
32	1500	42,5 - 47,5

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0, déterminé sur 2,0 g de macrogolglycérides lauriques.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*). Utilisez 1,0 g de macrogolglycérides lauriques.

Unités d'oxyde d'éthylène/molécule (valeur nominale)	Type de macrogol	Indice d'hydroxyle
6	300	65 - 85
8	400	60 - 80
12	600	50 - 70
32	1500	36 - 56

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 6,0, déterminé sur 2,0 g de macrogolglycérides lauriques.

Indice de saponification (*2.5.6*). Utilisez 2,0 g de macrogolglycérides lauriques.

Unités d'oxyde d'éthylène/molécule (valeur nominale)	Type de macrogol	Indice de saponification
6	300	190 - 204
8	400	170 - 190
12	600	150 - 170
32	1500	79 - 93

Impuretés à réaction alcaline. Dans un tube à essai, introduisez 5,0 g de macrogolglycérides lauriques, ajoutez avec précaution un mélange, neutralisé si nécessaire avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M*, de 0,05 mL d'une solution de *bleu de bromophénol R* à 0,4 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R*, de 0,3 mL d'*eau R* et de 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Agitez et laissez reposer. Le virage au jaune de la phase supérieure ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Glycérol libre : au maximum 3,0 pour cent.

Dissolvez 1,20 g de macrogolglycérides lauriques dans 25,0 mL de *chlorure de méthylène R*. Chauffez si nécessaire. Après refroidissement, ajoutez 100 mL d'*eau R*. Agitez et ajoutez 25,0 mL de *solution acétique d'acide periodique R*. Agitez et laissez reposer pendant 30 min. Ajoutez 40 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 75 g/L. Laissez reposer pendant 1 min. Titrez l'iode par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R*. Effectuez un essai à blanc.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 2,3 mg de glycérol.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*).

Composition du mélange des acides gras constitutifs des macrogolglycérides lauriques :

– *acide caprylique* : au maximum 15,0 pour cent,
– *acide caprique* : au maximum 12,0 pour cent,
– *acide laurique* : 30,0 pour cent à 50,0 pour cent,
– *acide myristique* : 5,0 pour cent à 25,0 pour cent,

– *acide palmitique* : 4,0 pour cent à 25,0 pour cent,
– *acide stéarique* : 5,0 pour cent à 35,0 pour cent.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et au maximum 10 ppm de dioxane.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de macrogolglycérides lauriques satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de macrogolglycérides lauriques. Utilisez comme solvant un mélange de 30 volumes de *méthanol anhydre R* et de 70 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type de macrogol utilisé (masse moléculaire relative moyenne) ou le nombre d'unités d'oxyde d'éthylène par molécule (valeur nominale).

01/2008:1232

MACROGOLGLYCÉRIDES LINOLÉIQUES

Macrogolglyceridorum linoleates

DÉFINITION

Mélanges de monoesters, diesters et triesters du glycérol et de monoesters et diesters de macrogols.

Ils sont obtenus soit par alcoolyse partielle d'huile insaturée contenant principalement des triglycérides de l'acide linoléique (*cis,cis*-9,12-octadécadiénoïque), au moyen de macrogol de masse moléculaire relative moyenne comprise entre 300 et 400, soit par estérification de glycérol et de macrogol par des acides gras insaturés, soit par mélange d'esters de glycérol et de condensat d'oxyde d'éthylène sur les acides gras de cette huile insaturée.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux de couleur ambrée, pouvant donner lieu à un dépôt après séjour prolongé à 20 °C.

Solubilité : pratiquement insoluble mais dispersible dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène.

Viscosité : environ 35 mPa·s à 40 °C.

Densité : environ 0,95 à 20 °C.

Indice de réfraction : environ 1,47 à 20 °C.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de macrogolglycérides linoléiques dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *hexane R, éther R* (30:70 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *rhodamine B R* à 0,1 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R*. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats : le chromatogramme présente une tache due aux triglycérides avec un R_F d'environ 0,9 (R_{st} 1) et des taches dues aux 1,3-diglycérides (R_{st} 0,7), aux 1,2-diglycérides (R_{st} 0,6), aux monoglycérides (R_{st} 0,1) et aux esters de macrogol (R_{st} 0).

B. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

C. Indice de saponification (voir Essai).

D. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0, déterminé sur 2,0 g de macrogolglycérides linoléiques.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 45 à 65, déterminé sur 1,0 g de macrogolglycérides linoléiques.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : 90 à 110.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 12,0, déterminé sur 2,0 g de macrogolglycérides linoléiques.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 150 à 170, déterminé sur 2,0 g de macrogolglycérides linoléiques.

Impuretés à réaction alcaline. Dans un tube à essai, introduisez 5,0 g de macrogolglycérides linoléiques, ajoutez avec précaution un mélange, neutralisé si nécessaire avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M,* de 0,05 mL d'une solution de *bleu de bromophénol R* à 0,4 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R*, de 0,3 mL d'*eau R* et de 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Agitez et laissez reposer. Le virage au jaune de la phase supérieure ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Glycérol libre : au maximum 3,0 pour cent.

Dissolvez 1,20 g de macrogolglycérides linoléiques dans 25,0 mL de *chlorure de méthylène R*. Chauffez si nécessaire. Après refroidissement, ajoutez 100 mL d'*eau R*. Agitez et ajoutez 25,0 mL de *solution acétique d'acide périodique R*. Agitez et laissez reposer pendant 30 min. Ajoutez 40 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 75 g/L. Laissez reposer pendant 1 min. Titrez l'iode par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R*. Effectuez un essai à blanc.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 2,3 mg de glycérol.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*).

Composition du mélange des acides gras constitutifs des macrogolglycérides linoléiques :

– *acide palmitique* : 4,0 pour cent à 20,0 pour cent,
– *acide stéarique* : au maximum 6,0 pour cent,
– *acide oléique* : 20,0 pour cent à 35,0 pour cent,
– *acide linoléique* : 50,0 pour cent à 65,0 pour cent,
– *acide linolénique* : au maximum 2,0 pour cent,
– *acide arachidique* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide eicosénoïque* : au maximum 1,0 pour cent.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et au maximum 10 ppm de dioxane.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de macrogolglycérides linoléiques satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de macrogolglycérides linoléiques. Utilisez comme solvant un mélange de 30 volumes de *méthanol anhydre R* et de 70 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type de macrogol utilisé (masse moléculaire relative moyenne) ou le nombre d'unités d'oxyde d'éthylène par molécule (valeur nominale).

01/2008:1249

MACROGOLGLYCÉRIDES OLÉIQUES

Macrogolglyceridorum oleates

DÉFINITION

Mélanges de monoesters, diesters et triesters du glycérol et de monoesters et diesters de macrogols.

Ils sont obtenus soit par alcoolyse partielle d'huile insaturée contenant principalement des triglycérides de l'acide oléique (*cis*-9-octadécénoïque), au moyen de macrogol de masse moléculaire relative moyenne comprise entre 300 et 400, soit par estérification de glycérol et de macrogol par des acides gras insaturés, soit par mélange d'esters de glycérol et de condensat d'oxyde d'éthylène sur les acides gras de cette huile insaturée.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux de couleur ambrée, pouvant donner lieu à un dépôt après séjour prolongé à 20 °C.

Solubilité : pratiquement insoluble mais dispersible dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène.

Viscosité : environ 35 mPa·s à 40 °C.

Densité : environ 0,95 à 20 °C.

Indice de réfraction : environ 1,47 à 20 °C.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de macrogolglycérides oléiques dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *hexane R, éther R* (30:70 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *rhodamine B R* à 0,1 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R.* Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats : le chromatogramme présente une tache due aux triglycérides avec un R_F d'environ 0,9 (R_{st} 1) et des taches dues aux 1,3-diglycérides (R_{st} 0,7), aux 1,2-diglycérides (R_{st} 0,6), aux monoglycérides (R_{st} 0,1) et aux esters de macrogol (R_{st} 0).

B. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

C. Indice de saponification (voir Essai).

D. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0, déterminé sur 2,0 g de macrogolglycérides oléiques.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 45 à 65, déterminé sur 1,0 g de macrogolglycérides oléiques.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : 75 à 95.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 12,0, déterminé sur 2,0 g de macrogolglycérides oléiques.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 150 à 170, déterminé sur 2,0 g de macrogolglycérides oléiques.

Impuretés à réaction alcaline. Dans un tube à essai, introduisez 5,0 g de macrogolglycérides oléiques, ajoutez avec précaution un mélange, neutralisé si nécessaire avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M*, de 0,05 mL d'une solution de *bleu de bromophénol R* à 0,4 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R*, de 0,3 mL d'*eau R* et de 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Agitez et laissez reposer. Le virage au jaune de la couche supérieure ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Glycérol libre : au maximum 3,0 pour cent.

Dissolvez 1,20 g de macrogolglycérides oléiques dans 25,0 mL de *chlorure de méthylène R*. Chauffez si nécessaire. Après refroidissement, ajoutez 100 mL d'*eau R*. Agitez et ajoutez 25,0 mL de *solution acétique d'acide périodique R*. Agitez et laissez reposer pendant 30 min. Ajoutez 40 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 75 g/L. Laissez reposer 1 min. Titrez l'iode par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R*. Effectuez un essai à blanc.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 2,3 mg de glycérol.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*).

Composition du mélange des acides gras constitutifs des macrogolglycérides oléiques :

- *acide palmitique* : 4,0 pour cent à 9,0 pour cent,
- *acide stéarique* : au maximum 6,0 pour cent,
- *acide oléique* : 58,0 pour cent à 80,0 pour cent,
- *acide linoléique* : 15,0 pour cent à 35,0 pour cent,
- *acide linolénique* : au maximum 2,0 pour cent,
- *acide arachidique* : au maximum 2,0 pour cent,
- *acide eicosénoïque* : au maximum 2,0 pour cent.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et au maximum 10 ppm de dioxane.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de macrogolglycérides oléiques satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de macrogolglycérides oléiques. Utilisez comme solvant un mélange de 30 volumes de *méthanol anhydre R* et de 70 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type de macrogol utilisé (masse moléculaire relative moyenne) ou le nombre d'unités d'oxyde d'éthylène par molécule (valeur nominale).

01/2008:1268
corrigé 6.0

MACROGOLGLYCÉRIDES STÉARIQUES

Macrogolglyceridorum stearates

DÉFINITION

Mélanges de monoesters, diesters et triesters du glycérol et de monoesters et diesters de macrogols de masse moléculaire relative moyenne comprise entre 300 et 4000.

Ils sont obtenus soit par alcoolyse partielle d'huiles saturées contenant principalement des triglycérides de l'acide stéarique (octadécanoïque), au moyen de macrogol, soit par estérification de glycérol et de macrogol par des acides gras saturés, soit par mélange d'esters de glycérol et de condensat d'oxyde d'éthylène sur les acides gras de ces huiles hydrogénées.

L'indice d'hydroxyle ne diffère pas de plus de 15 unités de la valeur nominale. L'indice de saponification ne diffère pas de plus de 10 unités de la valeur nominale.

CARACTÈRES

Aspect : solide cireux jaune pâle.

Solubilité : dispersible dans l'eau chaude et dans l'huile de paraffine chaude, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'éthanol anhydre chaud.

Monographies M

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de macrogolglycérides stéariques dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *hexane R, éther R* (30:70 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *rhodamine B R* à 0,1 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R*. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats : le chromatogramme présente une tache due aux triglycérides avec un R_F d'environ 0,9 (R_{st} 1) et des taches dues aux 1,3-diglycérides (R_{st} 0,7), aux 1,2-diglycérides (R_{st} 0,6), aux monoglycérides (R_{st} 0,1) et aux esters de macrogol (R_{st} 0).

B. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

C. Indice de saponification (voir Essai).

D. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0, déterminé sur 2,0 g de macrogolglycérides stéariques.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : ne diffère pas de plus de 15 unités de la valeur nominale, déterminé sur 1,0 g de macrogolglycérides stéariques.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 6,0, déterminé sur 2,0 g de macrogolglycérides stéariques.

Indice de saponification (*2.5.6*) : ne diffère pas de plus de 10 unités de la valeur nominale, déterminé sur 2,0 g de macrogolglycérides stéariques.

Impuretés à réaction alcaline. Dans un tube à essai, introduisez 5,0 g de macrogolglycérides stéariques, ajoutez avec précaution un mélange, neutralisé si nécessaire avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M,* de 0,05 mL d'une solution de *bleu de bromophénol R* à 0,4 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R,* de 0,3 mL d'*eau R* et de 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Agitez et laissez reposer. Le virage de la phase supérieure au jaune ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Glycérol libre : au maximum 3,0 pour cent.

Dissolvez 1,20 g de macrogolglycérides stéariques dans 25,0 mL de *chlorure de méthylène R*. Chauffez si nécessaire. Après refroidissement, ajoutez 100 mL d'*eau R*. Agitez et ajoutez 25,0 mL de *solution acétique d'acide periodique R*. Agitez et laissez reposer pendant 30 min. Ajoutez 40 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 75 g/L. Laissez reposer pendant 1 min. Titrez l'iode par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R*. Effectuez un essai à blanc.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 2,3 mg de glycérol.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé A*).

Composition du mélange des acides gras constitutifs des macrogolglycérides stéariques :

– *acide laurique* : au maximum 5,0 pour cent,
– *acide myristique* : au maximum 5,0 pour cent,
– *acide stéarique et acide palmitique* : différentes quantités nominales et au minimum 90,0 pour cent pour la somme de $C_{18}H_{36}O_2$ et de $C_{16}H_{32}O_2$.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et au maximum 10 ppm de dioxane.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de macrogolglycérides stéariques satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de macrogolglycérides stéariques. Utilisez comme solvant un mélange de 30 volumes de *méthanol anhydre R* et de 70 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,2 pour cent.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– l'indice d'hydroxyle nominal,
– l'indice de saponification nominal,
– le type de macrogol utilisé (masse moléculaire relative moyenne) ou le nombre de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole de substance (valeur nominale).

01/2008:1443
corrigé 6.0

MACROGOL 6 GLYCÉROL (CAPRYLOCAPRATE DE)

Macrogol 6 glyceroli caprylocapras

DÉFINITION

Mélange essentiellement constitué de mono- et diesters d'éthers de glycérol polyoxyéthyléné et des acides caprylique (octanoïque) et caprique (décanoïque) principalement. Le nombre moyen de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole de substance est de 6.

Le caprylocaprate de macrogol 6 glycérol est obtenu soit par éthoxylation du glycérol et estérification par les acides gras distillés de coco ou de palme, soit par éthoxylation de mono- et de diglycérides des acides caprylique et caprique.

CARACTÈRES

Aspect : liquide jaune pâle.

Solubilité : partiellement soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'huile de ricin, dans le glycérol, dans l'isopropanol et dans le propylèneglycol.

Viscosité : environ 145 mPa·s.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans 99 g d'un mélange de 10 volumes de *2-propanol R* et de 90 volumes d'*eau R*. Chauffez la solution obtenue à environ 40 °C. Il apparaît un trouble. Laissez refroidir jusqu'à disparition de ce trouble. Le point de trouble est compris entre 15 °C et 35 °C.

B. Indice de saponification (voir Essai).

C. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la substance. La substance à examiner est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la substance de référence J_2 (*2.2.2, Procédé I*).

Alcalinité. Dissolvez 2,0 g de substance à examiner dans un mélange chaud de 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 5,0, déterminé sur 5,0 g de substance à examiner.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 165 à 225.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 85 à 105, déterminé sur 2,0 g de substance à examiner.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé A*).

Composition du mélange des acides gras constitutifs de la substance :

– *acide caproïque* : au maximum 2,0 pour cent,
– *acide caprylique* : 50,0 pour cent à 80,0 pour cent,
– *acide caprique* : 20,0 pour cent à 50,0 pour cent,
– *acide laurique* : au maximum 3,0 pour cent,
– *acide myristique* : au maximum 1,0 pour cent.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et au maximum 10 ppm de dioxane.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de substance à examiner.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,3 pour cent.

01/2008:1122
corrigé 6.0

MACROGOLGLYCÉROL (COCOATES DE)

Macrogolglyceroli cocoates

DÉFINITION

Mélanges de mono-, di- et triesters de glycérol éthoxylé et d'acides gras d'origine végétale dont la composition correspond à celle de l'huile extraite de la fraction dure et séchée de l'albumen de *Cocos nucifera* L. Le nombre moyen de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole de substance (valeur nominale) est de 7 (cocoate de macrogol 7 glycérol) ou de 23 (cocoate de macrogol 23 glycérol).

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, limpide, jaunâtre.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent et pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole (Eb : 50-70 °C) pour le cocoate de macrogol 7 glycérol et le cocoate de macrogol 23 glycérol.

Densité : environ 1,05 pour le cocoate de macrogol 7 glycérol ; environ 1,09 pour le cocoate de macrogol 23 glycérol.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 1,0 g de cocoate de macrogol 7 glycérol dans 99 g d'un mélange de 10 volumes de *2-propanol R* et de 90 volumes d'*eau R*. Chauffez la solution à environ 65 °C. Il apparaît un trouble. Laissez refroidir jusqu'à disparition de ce trouble. Le point de trouble est de 35 °C à 54 °C.

Chauffez à environ 90 °C une solution à 10 g/L de cocoate de macrogol 23 glycérol dans une solution à 100 g/L de *chlorure de sodium R*. Il apparaît un trouble. Laissez refroidir jusqu'à disparition de ce trouble. Le point de trouble est de 65 °C à 85 °C.

B. Indice d'iode (voir Essai).

C. Indice de saponification (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la substance. Le cocoate de macrogol glycérol est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin J_2 (*2.2.2, Procédé I*).

Alcalinité. Dissolvez 2,0 g de cocoate de macrogol glycérol dans un mélange chaud de 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 5,0, déterminé sur 5,0 g de cocoate de macrogol glycérol.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : voir tableau 1122.-1.

Indice de saponification (*2.5.6*) : voir tableau 1122.-1.

Tableau 1122.-1

Nombre de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole (valeur nominale)	Indice d'hydroxyle	Indice de saponification (déterminé sur 2,0 g)
7	170 - 210	85 - 105
23	80 - 100	40 - 50

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 5,0.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé A*).

Composition du mélange des acides gras constitutifs du cocoate de macrogol glycérol :

– *acide caproïque* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide caprylique* : 5,0 pour cent à 10,0 pour cent,
– *acide caprique* : 4,0 pour cent à 10,0 pour cent,
– *acide laurique* : 40,0 pour cent à 55,0 pour cent,
– *acide myristique* : 14,0 pour cent à 23,0 pour cent,
– *acide palmitique* : 8,0 pour cent à 12,0 pour cent,
– *acide stéarique* : 1,0 pour cent à 5,0 pour cent,
– *acide oléique* : 5,0 pour cent à 10,0 pour cent,
– *acide linoléique* : au maximum 3,0 pour cent.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et au maximum 10 ppm de dioxane.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de cocoate de macrogol glycérol.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,3 pour cent.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le nombre de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole de substance (valeur nominale).

01/2008:1083

MACROGOLGLYCÉROL (HYDROXYSTÉARATE DE)

Macrogolglyceroli hydroxystearas

DÉFINITION

Contient principalement du trihydroxystéarate de glycérol éthoxylé avec 7 à 60 molécules d'oxyde d'éthylène (valeur nominale), de petites quantités d'hydroxystéarate de macrogol et les glycols libres correspondants. L'hydroxystéarate de macrogolglycérol résulte de la réaction de l'huile de ricin hydrogénée avec l'oxyde d'éthylène.

CARACTÈRES

Aspect :

– produit ayant moins de 10 unités d'oxyde d'éthylène par molécule : liquide jaunâtre, opalescent et visqueux ;
– produit ayant plus de 20 unités d'oxyde d'éthylène par molécule : masse blanche ou jaunâtre, semi-liquide ou pâteuse.

Solubilité :

– produit ayant moins de 10 unités d'oxyde d'éthylène par molécule : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, dispersible dans l'éthanol à 96 pour cent ;
– produit ayant plus de 20 unités d'oxyde d'éthylène par molécule : facilement soluble dans l'eau, l'acétone et l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole.

IDENTIFICATION

A. Indice d'iode (voir Essai).

B. Indice de saponification (voir Essai).

Monographies M

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. A 1 g d'hydroxystéarate de macrogolglycérol, ajoutez 100 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 100 g/L et chauffez à reflux pendant 30 min. Laissez refroidir. Acidifiez la solution avec 20 mL d'*acide chlorhydrique R*. Agitez le mélange avec 50 mL d'*éther R* et laissez reposer jusqu'à séparation des couches. Transvasez la couche supérieure limpide dans un tube approprié, ajoutez 5 g de *sulfate de sodium anhydre R*, obturez le tube et laissez reposer pendant 30 min. Filtrez et évaporez à siccité au bain-marie. Dissolvez 50 mg du résidu dans 25 mL d'*éther R*.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg d'*acide 12-hydroxystéarique R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé pour CCM R*.

Phase mobile : *chlorure de méthylène R, acide acétique glacial R, acétone R* (10:40:50 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 8 cm.

Séchage : dans un courant d'air froid.

Détection : pulvérisez une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 80 g/L dans le *2-propanol R* et chauffez à 120 °C pendant 1-2 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et sa coloration à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dans un tube à essai, introduisez environ 2 g d'hydroxystéarate de macrogolglycérol et ajoutez 0,2 mL d'*acide sulfurique R*. Fermez le tube à l'aide d'un bouchon comportant un tube de verre coudé 2 fois à angle droit. Chauffez le tube jusqu'à l'apparition de fumées blanches. Recueillez les fumées dans 1 mL de *solution de chlorure mercurique R*. Il se forme un précipité blanc et les vapeurs font virer au noir la coloration d'un papier filtre, imprégné de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'hydroxystéarate de macrogolglycérol ayant moins de 40 unités d'oxyde d'éthylène par molécule dans un mélange de 50 volumes d'*acétone R* et de 50 volumes d'*éthanol anhydre R*. Complétez à 50 mL avec le même mélange de solvants.

Dissolvez 5,0 g d'hydroxystéarate de macrogolglycérol ayant 40 unités d'oxyde d'éthylène par molécule ou plus dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Alcalinité. A 2 mL de solution S, ajoutez 0,5 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. La solution n'est pas bleue.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0, déterminé sur 5,0 g d'hydroxystéarate de macrogolglycérol.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*). Voir tableau 1083.-1.

Indice d'iode (*2.5.4*) : au maximum 5,0.

Indice de saponification (*2.5.6*). Voir tableau 1083.-1.

Tableau 1083.-1

Unités d'oxyde d'éthylène/molécule (valeur nominale)	Indice d'hydroxyle	Indice de saponification
7	115 - 135	125 - 140
25	70 - 90	70 - 90
40	60 - 80	45 - 69
60	45 - 67	40 - 51

Oxyde d'éthylène et dioxane résiduels (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène résiduel et 10 ppm de dioxane résiduel.

Métaux lourds (*2.4.8*).

Substances solubles dans l'acétone/éthanol anhydre : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite B. Préparez la solution témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange à volumes égaux d'*acétone R* et d'*éthanol anhydre R*.

Substances solubles dans l'eau : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 2,000 g d'hydroxystéarate de macrogolglycérol.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 2,0 g d'hydroxystéarate de macrogolglycérol.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le nombre d'unités d'oxyde d'éthylène par molécule (valeur nominale).

01/2008:2044

MACROGOL 20 GLYCÉROL (MONOSTÉARATE DE)

Macrogol 20 glyceroli monostearas

DÉFINITION

Le monostéarate de macrogol 20 glycérol est obtenu par éthoxylation par l'oxyde d'éthylène de différent types de stéarate de glycérol, principalement du *Monostéarate de glycérol 40-55 (0495)*. Le nombre de moles d'oxyde d'éthylène ayant réagi par mole de stérate de glycérol est de 20 (valeur nominale).

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux ou gel, jaune pâle.

Solubilité : soluble dans l'eau à au moins 40 °C et dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans la paraffine liquide légère et les huiles grasses.

Densité : environ 1,07.

IDENTIFICATION

A. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

B. Indice de saponification (voir Essai).

C. Composition en acides gras (voir Essai).

D. Dans un tube à essai, introduisez 1 g de substance à examiner et ajoutez 0,1 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez le tube jusqu'à apparition de fumées blanches. Les fumées font virer au noir la couleur d'un papier filtre imprégné de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R*.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0, déterminé sur 5,0 g de substance à examiner.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 65 à 85, déterminé sur 0,350 g de substance à examiner.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 2,0.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 6,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 40 à 60.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé C*).

Composition des acides gras constitutifs de la substance à examiner :

Type de monostéarate de macrogol 20 glycérol	Type de stéarate de glycérol utilisé	Composition en acides gras
Type I	Type I (obtenu à partir d'acide stéarique 50)	*Acide stéarique* : 40,0 pour cent à 60,0 pour cent, *Somme des teneurs en acides palmitique et stéarique* : au minimum 90,0 pour cent.
Type II	Type II (obtenu à partir d'acide stéarique 70)	*Acide stéarique* : 60,0 pour cent à 80,0 pour cent, *Somme des teneurs en acides palmitique et stéarique* : au minimum 90,0 pour cent.
Type III	Type III (obtenu à partir d'acide stéarique 95)	*Acide stéarique* : 90,0 pour cent à 99,0 pour cent, *Somme des teneurs en acides palmitique et stéarique* : au minimum 96,0 pour cent.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25, Procédé A)* : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et au maximum 10 ppm de dioxane.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de substance à examiner satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de substance à examiner.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,2 pour cent.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type de monostéarate de macrogol 20 glycérol.

Monographies M

01/2008:1082

MACROGOLGLYCÉROL (RICINOLÉATE DE)

Macrogolglyceroli ricinoleas

DÉFINITION

Contient principalement du ricinoléate de glycérol éthoxylé avec 30-50 molécules d'oxyde d'éthylène (valeur nominale), de petites quantités de ricinoléate de macrogol et les glycols libres correspondants. Le ricinoléate de macrogolglycérol résulte de la réaction de l'huile de ricin avec l'oxyde d'éthylène.

CARACTÈRES

Aspect : liquide ou semi-solide limpide, visqueux, jaune.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Densité : environ 1,05.

Viscosité : 500 mPa·s à 800 mPa·s à 25 °C.

IDENTIFICATION

A. Indice d'iode (voir Essai).

B. Indice de saponification (voir Essai).

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. A 1 g de ricinoléate de macrogolglycérol, ajoutez 100 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 100 g/L et chauffez à reflux pendant 30 min. Laissez refroidir. Acidifiez la solution avec 20 mL d'*acide chlorhydrique R.* Agitez le mélange avec 50 mL d'*éther R* et laissez reposer jusqu'à séparation des couches. Transvasez la couche supérieure limpide dans un tube approprié, ajoutez 5 g de *sulfate de sodium anhydre R,* obturez le tube et laissez reposer pendant 30 min. Filtrez et évaporez à siccité au bain-marie. Reprenez 50 mg du résidu dans 25 mL d'*éther R.*

Solution témoin. Dissolvez 50 mg d'*acide ricinoléique R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé pour CCM R.*

Phase mobile : *chlorure de méthylène R, acide acétique glacial R, acétone R* (10:40:50 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 8 cm.

Séchage : dans un courant d'air froid.

Détection : pulvérisez une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 80 g/L dans le *2-propanol R* et chauffez à 120 °C pendant 1-2 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et sa coloration à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dans un tube à essai, introduisez environ 2 g de ricinoléate de macrogolglycérol et ajoutez 0,2 mL d'*acide sulfurique R.* Fermez le tube à l'aide d'un bouchon comportant un tube de verre coudé 2 fois à angle droit. Chauffez le tube jusqu'à l'apparition de fumées blanches. Recueillez les fumées dans 1 mL de *solution de chlorure mercurique R.* Il se forme un précipité blanc et les vapeurs font virer au noir la coloration d'un papier filtre imprégné d'une *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R.*

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de ricinoléate de macrogolglycérol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*). Si le ricinoléate de macrogolglycérol est destiné à la fabrication de préparations parentérales, la solution S n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Alcalinité. Dissolvez 2,0 g de ricinoléate de macrogolglycérol dans un mélange chaud de 10 mL d'*eau R* et de 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R.* Ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1.* Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M.*

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0, déterminé sur 5,0 g de ricinoléate de macrogolglycérol.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*). Voir tableau 1082.-1.

Indice d'iode (*2.5.4*) : 25 à 35.

Indice de saponification (*2.5.6*). Voir tableau 1082.-1.

Tableau 1082.-1

Unités d'oxyde d'éthylène/molécule (valeur nominale)	Indice d'hydroxyle	Indice de saponification
30 - 35	65 - 82	60 - 75
50	48 - 68	38 - 52

Oxyde d'éthylène et dioxane résiduels (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène résiduel et 10 ppm de dioxane résiduel.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S, filtrée si nécessaire, satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.*

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 2,000 g de ricinoléate de macrogolglycérol.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 2,0 g de ricinoléate de macrogolglycérol.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– la quantité d'oxyde d'éthylène ayant réagi avec l'huile de ricin (valeur nominale),
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

01/2008:1444

MACROGOLS

Macrogola

DÉFINITION

Mélanges de polymères de formule générale $H\text{-}(OCH_2\text{-}CH_2)_n\text{-}OH$, *n* représentant le nombre moyen d'unités oxyéthylène. Le type de macrogol est défini par un nombre qui indique la masse moléculaire relative moyenne. Un stabilisant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Type de macrogol	Aspect	Solubilité
300 400 600	liquide limpide, visqueux, hygroscopique, incolore ou presque incolore	miscible à l'eau, très soluble dans l'acétone, dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et les huiles minérales
1000	solide blanc ou sensiblement blanc, hygroscopique, ayant l'aspect de la cire ou de la paraffine	très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et les huiles minérales
1500	solide blanc ou sensiblement blanc, ayant l'aspect de la cire ou de la paraffine	très soluble dans l'eau et dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et les huiles minérales
3000 3350	solide blanc ou sensiblement blanc, ayant l'aspect de la cire ou de la paraffine	très soluble dans l'eau et dans le chlorure de méthylène, très peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et les huiles minérales
4000 6000 8000	solide blanc ou sensiblement blanc, ayant l'aspect de la cire ou de la paraffine	très soluble dans l'eau et dans le chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans l'alcool, dans les huiles grasses et les huiles minérales
20 000 35 000	solide blanc ou sensiblement blanc, ayant l'aspect de la cire ou de la paraffine	très soluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans l'alcool, dans les huiles grasses et les huiles minérales

IDENTIFICATION

A. Les macrogols satisfont à l'essai de la viscosité (voir Essai).

B. Dans un tube à essai, introduisez 1 g de macrogol et ajoutez 0,5 mL d'*acide sulfurique R*. Fermez le tube à essai avec un bouchon muni d'un tube à dégagement coudé, puis chauffez jusqu'à dégagement de vapeurs blanches. Recueillez les vapeurs au moyen du tube à dégagement dans 1 mL de *solution de chlorure mercurique R*. Il se forme un abondant précipité blanc cristallin.

C. A 0,1 g de macrogol, ajoutez 0,1 g de *thiocyanate de potassium R* et 0,1 g de *nitrate de cobalt R* puis mélangez soigneusement avec une baguette de verre. Ajoutez 5 mL de *chlorure de méthylène R* et agitez. La phase liquide devient bleue.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 12,5 g de macrogol dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 5,0 g de macrogol dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, puis ajoutez 0,15 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. La solution est colorée en jaune ou en vert. Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Viscosité (*2.2.9*). La viscosité est calculée pour une masse volumique figurant dans le tableau 1444.-1.

Tableau 1444.-1

Type de macrogol	Viscosité cinématique ($mm^2 \cdot s^{-1}$)	Viscosité dynamique (mPa·s)	Masse volumique* (g/mL)
300	71 - 94	80 - 105	1,120
400	94 - 116	105 - 130	1,120
600	13,9 - 18,5	15 - 20	1,080
1000	20,4 - 27,7	22 - 30	1,080
1500	31 - 46	34 - 50	1,080
3000	69 - 93	75 - 100	1,080
3350	76 - 110	83 - 120	1,080
4000	102 - 158	110 - 170	1,080
6000	185 - 250	200 - 270	1,080
8000	240 - 472	260 - 510	1,080
20 000	2500 - 3200	2700 - 3500	1,080
35 000	10 000 - 13 000	11 000 - 14 000	1,080

*Masse volumique de la substance pour les macrogols 300 et 400. Masse volumique de la solution à 50 pour cent *m/m* pour les autres macrogols.

Pour les macrogols ayant une masse moléculaire relative supérieure à 400, déterminez la viscosité sur une solution à 50 pour cent *m/m* de la substance à examiner.

Point de solidification (*2.2.18*). Voir tableau 1444.-2.

Tableau 1444.-2

Type de macrogol	Point de solidification (°C)
600	15 - 25
1000	35 - 40
1500	42 - 48
3000	50 - 56
3350	53 - 57
4000	53 - 59
6000	55 - 61
8000	55 - 62
20 000	au minimum 57
35 000	au minimum 57

Indice d'hydroxyle. Introduisez *m* g (voir tableau 1444.-3) de macrogol dans une fiole conique sèche munie d'un réfrigérant à reflux. Ajoutez 25,0 mL de *solution d'anhydride phtalique R*, agitez en tournant pour dissoudre et chauffez à reflux sur une

Monographies M

plaque chauffante pendant 60 min. Laissez refroidir. Rincez le réfrigérant avec 25 mL de *pyridine R*, puis avec 25 mL d'*eau R*. Ajoutez 1,5 mL de *solution de phénolphtaléine R* et titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* jusqu'à apparition d'une légère coloration rose (n_1 mL). Effectuez un essai à blanc (n_2 mL). Calculez l'indice d'hydroxyle à l'aide de l'expression :

$$\frac{56,1 \times (n_2 - n_1)}{m}$$

Tableau 1444.-3

Type de macrogol	Indice d'hydroxyle	*m* (g)
300	340 - 394	1,5
400	264 - 300	1,9
600	178 - 197	3,5
1000	107 - 118	5,0
1500	70 - 80	7,0
3000	34 - 42	12,0
3350	30 - 38	12,0
4000	25 - 32	14,0
6000	16 - 22	18,0
8000	12 - 16	24,0
20 000	-	-
35 000	-	-

Pour les macrogols ayant une masse moléculaire relative supérieure à 1000, si la teneur en eau est supérieure à 0,5 pour cent, desséchez un échantillon de masse appropriée à 100-105 °C pendant 2 h et effectuez la détermination de l'indice d'hydroxyle sur l'échantillon desséché.

Substances réductrices. Dissolvez 1 g de macrogol dans 1 mL d'une solution de *résorcinol R* à 10 g/L et chauffez doucement si nécessaire. Ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique R*. Après 5 min, la solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin R_3 (*2.2.2, Procédé I*).

Formaldéhyde : au maximum 30 ppm.

Solution à examiner. A 1,00 g de macrogol, ajoutez 0,25 mL de *solution de sel sodique d'acide chromotropique R*, refroidissez dans un bain d'eau glacée et ajoutez 5,0 mL d'*acide sulfurique R*. Laissez ensuite reposer pendant 15 min et complétez lentement à 10 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Prélevez 0,860 g de *solution de formaldéhyde R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Dans une fiole de 10 mL, mélangez 1,00 mL de cette solution et 0,25 mL de *solution de sel sodique d'acide chromotropique R*, refroidissez dans un bain d'eau glacée et ajoutez 5,0 mL d'*acide sulfurique R*. Laissez ensuite reposer pendant 15 min et complétez lentement à 10 mL avec de l'*eau R*.

Solution à blanc. Dans un flacon de 10 mL, mélangez 1,00 mL d'*eau R* et 0,25 mL de *solution de sel sodique d'acide chromotropique R*, refroidissez dans un bain d'eau glacée et ajoutez 5,0 mL d'*acide sulfurique R*. Complétez lentement à 10 mL avec de l'*eau R*.

Déterminez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à examiner à 567 nm par rapport à la solution à blanc. Elle n'est pas supérieure à celle de la solution témoin.

Si l'utilisation de macrogols ayant une teneur plus élevée en formaldéhyde peut avoir des répercussions négatives, l'autorité compétente peut imposer une limite maximale de 15 ppm.

Ethylèneglycol et diéthylèneglycol : *n'effectuez l'essai que pour les macrogols ayant une masse moléculaire relative inférieure à 1000.*

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,00 g de macrogol dans de l'*acétone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,10 g d'*éthylèneglycol R* et 0,50 g de *diéthylèneglycol R* dans de l'*acétone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétone R*.

Colonne :

- *matériau* : verre,
- *dimensions* : *l* = 1,8 m, Ø = 2 mm,
- *phase stationnaire : terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R* imprégnée de 5 pour cent *m/m* de *macrogol 20 000 R,*

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R.*

Débit : 30 mL/min.

Température :

- *colonne* : si nécessaire, conditionnez la colonne en la chauffant à 200 °C pendant environ 15 h ; ajustez la température initiale de la colonne de façon à obtenir un temps de rétention de 14-16 min pour le diéthylèneglycol ; augmentez la température de la colonne d'environ 30 °C, à raison de 2 °C/min, jusqu'à 170 °C au maximum ;
- *chambre à injection et détecteur* : 250 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 μL.

Effectuez 5 injections successives pour vérifier la répétabilité de la réponse.

Limite : au maximum 0,4 pour cent pour la somme des teneurs en éthylèneglycol et en diéthylèneglycol.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et 10 ppm de dioxane.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g de macrogol dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R.*

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent pour les macrogols de masse moléculaire nominale inférieure ou égale à 1000 et au maximum 1,0 pour cent pour les macrogols de masse moléculaire nominale supérieure à 1000, déterminé sur 2,00 g de macrogol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de macrogol.

CONSERVATION

En récipient étanche.

ÉTIQUETAGE

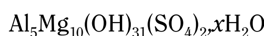
L'étiquette indique :

- le type de macrogol,
- la concentration en formaldéhyde.

01/2008:1539
corrigé 6.3

MAGALDRATE

Magaldratum


$Al_5Mg_{10}(OH)_{31}(SO_4)_2,xH_2O$ M_r 1097 (substance anhydre)

DÉFINITION

Le magaldrate se compose d'hydroxydes et de sulfates d'aluminium et de magnésium. Il correspond approximativement à la formule $Al_5Mg_{10}(OH)_{31}(SO_4)_2,xH_2O$.

Teneur : 90,0 pour cent à 105,0 pour cent (substance desséchée).

Monographies M

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. Le magaldrate est soluble dans les acides minéraux dilués.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 0,6 g de magaldrate dans 20 mL d'*acide chlorhydrique 3 M R,* ajoutez environ 30 mL d'*eau R,* puis portez à ébullition. Ajustez à pH 6,2 avec de l'*ammoniaque diluée R1,* maintenez l'ébullition pendant encore 2 min, filtrez, puis conservez le précipité et le filtrat. A 2 mL du filtrat ajoutez 2 mL de *solution de chlorure d'ammonium R* et neutralisez avec une solution préparée en dissolvant 2 g de *carbonate d'ammonium R* et 2 mL d'*ammoniaque diluée R1* dans 20 mL d'*eau R*. Il ne se forme pas de précipité. Ajoutez de la *solution de phosphate disodique R* ; il se forme un précipité cristallin blanc qui ne se dissout pas dans l'*ammoniaque diluée R1*.

B. Le précipité obtenu dans l'identification A donne la réaction de l'aluminium (*2.3.1*).

C. Le filtrat obtenu dans l'identification A donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Chlorures solubles : au maximum 3,5 pour cent.

Dispersez 1 g de magaldrate dans 50 mL d'*eau R,* portez à ébullition pendant 5 min, refroidissez, complétez à 50,0 mL ; mélangez et filtrez. A 25,0 mL du filtrat, ajoutez 0,2 mL de *solution de chromate de potassium R* et titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M* jusqu'à obtention d'une coloration rouge-violet persistante. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 5,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M*.

Sulfates solubles : au maximum 1,9 pour cent.

A 2,5 mL du filtrat obtenu dans l'essai des chlorures solubles, ajoutez 30 mL d'*eau R,* neutralisez au *papier tournesol bleu R* avec de l'*acide chlorhydrique R,* ajoutez 3 mL d'*acide chlorhydrique 1 M,* 3 mL d'une solution de *chlorure de baryum R* à 120 g/L et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Mélangez et laissez reposer pendant 10 min. Si la solution obtenue présente une opalescence, elle n'est pas plus intense que celle d'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière, à partir de 1 mL d'*acide sulfurique 0,01 M* au lieu de 2,5 mL de filtrat.

Sulfates : 16,0 pour cent à 21,0 pour cent (substance desséchée).

Dissolvez 0,875 g de magaldrate dans un mélange de 5 mL d'*acide acétique glacial R* et de 10 mL d'*eau R,* puis complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Préparez une colonne pour chromatographie d'un diamètre intérieur de 1 cm remplie de 15 mL de *résine échangeuse de cations R* (150-300 µm), préalablement lavée avec 30 mL d'*eau R*. Transférez 5,0 mL de solution à examiner dans la colonne et éluez avec 15 mL d'*eau R*. A l'éluat ajoutez 5 mL d'une solution d'*acétate de magnésium R* à 53,6 g/L, 32 mL de *méthanol R* et 0,2 mL de *solution d'alizarine S R*. A l'aide d'une burette, ajoutez environ 4,0 mL de *chlorure de baryum 0,05 M* et encore 0,2 mL de *solution d'alizarine S R,* puis terminez lentement le titrage jusqu'à disparition de la coloration jaune et apparition d'une teinte rouge-violet.

1 mL de *chlorure de baryum 0,05 M* correspond à 4,803 mg de SO_4.

Hydroxyde d'aluminium : 32,1 pour cent à 45,9 pour cent (substance desséchée).

Dissolvez 0,800 g de magaldrate dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* en chauffant sur un bain-marie. Refroidissez et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. A 10,0 mL de cette solution, ajoutez de l'*ammoniaque diluée R1* jusqu'à formation d'un précipité. Ajoutez la plus faible quantité d'*acide chlorhydrique dilué R* nécessaire à la dissolution du précipité et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. Effectuez le titrage complexométrique de l'aluminium (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 7,80 mg de $Al(OH)_3$.

Hydroxyde de magnésium : 49,2 pour cent à 66,6 pour cent (substance desséchée).

Dissolvez 0,100 g de magaldrate dans 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et effectuez le titrage complexométrique du magnésium (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 5,832 mg de $Mg(OH)_2$.

Sodium : au maximum 0,10 pour cent.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Pesez 2,00 g de magaldrate dans une fiole jaugée de 100 mL, déposez-la dans un bain de glace, ajoutez 5 mL d'*acide nitrique R* et agitez par mouvement rotatif pour mélanger. Laissez réchauffer jusqu'à température ambiante et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Filtrez si nécessaire pour obtenir une solution limpide. Prélevez 10,0 mL du fitrat et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R,* diluée avec la quantité nécessaire d'*acide nitrique dilué R*.

Source : lampe à cathode creuse au sodium.

Longueur d'onde : 589 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 30 ppm.

Dissolvez 2,0 g de magaldrate dans 30 mL d'*acide chlorhydrique R1* et agitez avec 50 mL de *méthylisobutylcétone R* pendant 2 min. Laissez reposer, séparez la phase aqueuse, puis évaporez-la à siccité. Dissolvez le résidu dans 30 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 10,0 pour cent à 20,0 pour cent, déterminé par séchage à l'étuve à 200 °C pendant 4 h sur 1,000 g de magaldrate.

DOSAGE

A 1,500 g de magaldrate ajoutez 50,0 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Titrez l'excès d'acide chlorhydrique par l'*hydroxyde de sodium 1 M* jusqu'à pH 3,0. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* correspond à 35,40 mg de $Al_5Mg_{10}(OH)_{31}(SO_4)_2$.

01/2008:2035
corrigé 7.0

MAGNÉSIUM (ACÉTATE DE) TÉTRAHYDRATÉ

Magnesii acetas tetrahydricus

$Mg(CH_3COO)_2,4H_2O$ — M_r 214,5

[16674-78-5]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent d'acétate de magnésium (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : cristaux incolores ou poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool.

Monographies M

IDENTIFICATION

A. Dissolvez environ 100 mg d'acétate de magnésium tétrahydraté dans 2 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*ammoniaque dilué R1* et chauffez. Il se forme un précipité blanc qui se dissout lentement par addition de 5 mL de *solution de chlorure d'ammonium R*. Ajoutez 1 mL de *solution de phosphate disodique R*. Il se forme un précipité cristallin blanc.

B. L'acétate de magnésium tétrahydraté donne la réaction (b) des acétates (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 7,5 à 8,5.

Dissolvez 2,5 g d'acétate de magnésium tétrahydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 330 ppm.

Dissolvez 1,0 g d'acétate de magnésium tétrahydraté dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. 15 mL de solution satisfont à l'essai limite des chlorures.

Nitrates : au maximum 3 ppm.

Dissolvez 1,0 g d'acétate de magnésium tétrahydraté dans de l'*eau distillée R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Ajoutez 5 mg de *chlorure de sodium R*, 0,05 mL de *solution de carmin d'indigo R* et, en agitant, 10 mL d'*acide sulfurique exempt d'azote R*. Il apparaît une coloration bleue qui persiste pendant au moins 10 min.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 600 ppm.

Dissolvez 0,25 g d'acétate de magnésium tétrahydraté dans de l'*eau distillée R* et complétez à 15 mL avec le même solvant.

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 1 ppm.

Solution prescrite. Dissolvez 4,0 g d'acétate de magnésium tétrahydraté dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R*.

Solution de référence. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau R*.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 100 ppm.

Dissolvez 1,0 g d'acétate de magnésium tétrahydraté dans de l'*eau distillée R* et complétez à 15 mL avec le même solvant.

Potassium : au maximum 0,1 pour cent.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,5 g d'acétate de magnésium tétrahydraté dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 600 ppm de potassium (K) R*, diluée si nécessaire avec de l'*eau R*.

Longueur d'onde : 766,5 nm.

Sodium : au maximum 0,5 pour cent.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g d'acétate de magnésium tétrahydraté dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R*, diluée si nécessaire avec de l'*eau R*.

Longueur d'onde : 589,0 nm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 40 ppm.

Dissolvez 1,0 g d'acétate de magnésium tétrahydraté dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec une *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Substances facilement oxydables. Dissolvez 2,0 g d'acétate de magnésium tétrahydraté dans 100 mL d'*eau R* bouillante, ajoutez 6 mL de solution d'*acide sulfurique R* à 150 g/L et 0,3 mL de *permanganate de potassium 0,02 M*. Mélangez et faites bouillir doucement pendant 5 min. La coloration rose ne disparaît pas complètement.

Eau (*2.5.12*) : 33,0 pour cent à 35,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g d'acétate de magnésium tétrahydraté.

DOSAGE

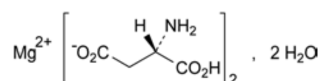
Dissolvez 0,150 g d'acétate de magnésium tétrahydraté dans 300 mL d'*eau R*. Effectuez le titrage complexométrique du magnésium (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 14,24 mg de $C_4H_6MgO_4$.

01/2008:1445
corrigé 6.0

MAGNÉSIUM (ASPARTATE DE) DIHYDRATÉ

Magnesii aspartas dihydricus



$C_8H_{12}MgN_2O_8,2H_2O$ M_r 324,5

DÉFINITION

L'aspartate de magnésium dihydraté contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de di[(*S*)-2-aminohydrogénobutane-1,4-dioate] de magnésium, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Calcinez 15 mg environ de substance à examiner jusqu'à obtention d'un résidu blanc. Dissolvez le résidu dans 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, neutralisez au *papier tournesol rouge R* par la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et filtrez si nécessaire. La solution donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore(*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 6,0 à 8,0.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 0,50 g de substance à examiner dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 515 g/L et complétez à 25,0 mL avec le même acide. Calculé par rapport à la substance anhydre, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 20,5 à + 23,0.

Monographies M

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*aspartate de magnésium dihydraté SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg d'*aspartate de magnésium dihydraté SCR* et 10 mg d'*acide glutamique SCR* dans 2 mL d'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Laissez sécher la plaque à l'air. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide acétique glacial R,* de 20 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R.* Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R.* Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches principales nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R.* La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (200 ppm).

Sulfates (*2.4.13*). Prélevez 12 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R.* La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (500 ppm). Effectuez l'évaluation de l'essai après 30 min.

Ammonium (*2.4.1*). 50 mg de substance à examiner satisfont à l'essai limite B de l'ammonium (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium* (NH_4) *R.*

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 0,20 g de substance à examiner dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R.* Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (50 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez, en chauffant légèrement, 2,0 g de substance à examiner dans 20 mL d'*eau R.* 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.*

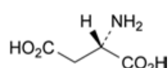
Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 0,100 g de substance à examiner, la teneur en eau est de 10,0 pour cent à 14,0 pour cent. Dissolvez la substance dans 10 mL de *formamide R1* à 50 °C à l'abri de l'humidité. Ajoutez 10 mL de *méthanol anhydre R* et laissez refroidir. Effectuez un essai à blanc.

DOSAGE

Dissolvez 0,260 g de substance à examiner dans 10 mL d'*eau R.* Effectuez le dosage du magnésium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 28,85 mg de $C_8H_{12}MgN_2O_8$.

IMPURETÉS



A. acide (2*S*)-2-aminobutanedioïque (acide aspartique).

04/2009:0042

MAGNÉSIUM (CARBONATE DE) LÉGER

Magnesii subcarbonas levis

[546-93-0]

DÉFINITION

Carbonate de magnésium basique hydraté.

Teneur : 40,0 pour cent à 45,0 pour cent, calculé en MgO (M_r 40,30).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau. La substance à examiner se dissout avec effervescence dans les acides dilués.

IDENTIFICATION

A. Masse volumique vrac (*2.9.34*) : au maximum 0,15 g/mL.

B. La substance à examiner donne la réaction des carbonates (*2.3.1*).

C. Dissolvez environ 15 mg de substance à examiner dans 2 mL d'*acide nitrique dilué R* et neutralisez par la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R.* La solution donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans 100 mL d'*acide acétique dilué R.* Dès la fin de l'effervescence, chauffez à ébullition pendant 2 min, laissez refroidir et complétez à 100 mL avec de l'*acide acétique dilué R.* Filtrez, si nécessaire, sur un filtre en matière poreuse approprié, porcelaine ou silice, préalablement calciné et taré, dont la porosité permet d'obtenir un filtrat limpide.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances solubles : au maximum 1,0 pour cent.

A 2,00 g de substance à examiner, ajoutez 100 mL d'*eau R* et chauffez à ébullition pendant 5 min. Filtrez à chaud sur un filtre de verre fritté (40) (*2.1.2*), laissez refroidir et complétez à 100 mL avec de l'*eau R.* Prélevez 50 mL du filtrat, évaporez à siccité et desséchez à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 10 mg.

Substances insolubles dans l'acide acétique : au maximum 0,05 pour cent.

Reprenez le résidu recueilli éventuellement au cours de la préparation de la solution S. Lavez, desséchez et calcinez à 600 ± 50 °C. La masse du résidu est au maximum de 2,5 mg.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 700 ppm.

Prélevez 1,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R.*

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,3 pour cent.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R.*

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 10 mL de solution S.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 0,75 pour cent.

Prélevez 2,6 mL de solution S et complétez à 150 mL avec de l'*eau distillée R.* 15 mL de solution satisfont à l'essai.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 400 ppm.

Dissolvez 0,1 g de substance à examiner dans 3 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R.* Prélevez 2,5 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R.*

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

A 20 mL de solution S, ajoutez 15 mL d'*acide chlorhydrique R1* et agitez avec 25 mL de *méthylisobutylcétone R* pendant 2 min. Laissez reposer, séparez la phase aqueuse inférieure, puis évaporez-la à siccité. Dissolvez le résidu dans 1 mL d'*acide acétique R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de substance à examiner dans un mélange de 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 20 mL d'*eau R*. Effectuez le dosage du magnésium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 4,030 mg de MgO.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

La caractéristique suivante peut être pertinente pour le carbonate de magnésium léger utilisé comme diluant dans les formes pharmaceutiques orales solides.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Masse volumique vrac et masse volumique après tassement (*2.9.34*).

07/2008:0043
corrigé 6.5

MAGNÉSIUM (CARBONATE DE) LOURD

Magnesii subcarbonas ponderosus

DÉFINITION

Carbonate de magnésium basique hydraté.

Teneur : 40,0 pour cent à 45,0 pour cent, calculé en MgO (M_r 40,30).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau. La substance à examiner se dissout avec effervescence dans les acides dilués.

IDENTIFICATION

A. Masse volumique vrac (*2.9.34*) : au minimum 0,25 g/mL.

B. La substance à examiner donne la réaction des carbonates (*2.3.1*).

C. Dissolvez environ 15 mg de substance à examiner dans 2 mL d'*acide nitrique dilué R* et neutralisez par la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. La solution donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans 100 mL d'*acide acétique dilué R*. Dès la fin de l'effervescence, chauffez à ébullition pendant 2 min, laissez refroidir et complétez à 100 mL avec de l'*acide acétique dilué R*. Filtrez, si nécessaire, sur un filtre en matière poreuse, porcelaine ou silice, préalablement calciné et taré, dont la porosité permet d'obtenir un filtrat limpide.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances solubles : au maximum 1,0 pour cent.

A 2,00 g de substance à examiner, ajoutez 100 mL d'*eau R* et chauffez à ébullition pendant 5 min. Filtrez à chaud sur un filtre de verre fritté (40) (*2.1.2*), laissez refroidir et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 50 mL du filtrat, évaporez à siccité et desséchez à 100-105 °C. La masse du résidu ne dépasse pas 10 mg.

Substances insolubles dans l'acide acétique : au maximum 0,05 pour cent.

Reprenez le résidu recueilli éventuellement au cours de la préparation de la solution S. Lavez, desséchez et calcinez à 600 ± 50 °C. La masse du résidu ne dépasse pas 2,5 mg.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 700 ppm.

Prélevez 1,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,6 pour cent.

Prélevez 0,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 10 mL de solution S.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 0,75 pour cent.

Prélevez 2,6 mL de solution S et complétez à 150 mL avec de l'*eau distillée R*. 15 mL de solution satisfont à l'essai.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 400 ppm.

Dissolvez 0,1 g de substance à examiner dans 3 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 2,5 mL de la solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

A 20 mL de solution S, ajoutez 15 mL d'*acide chlorhydrique R1* et agitez avec 25 mL de *méthylisobutylcétone R* pendant 2 min. Laissez reposer, séparez la couche aqueuse inférieure, puis évaporez-la à siccité. Dissolvez le résidu dans 1 mL d'*acide acétique R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de substance à examiner dans un mélange de 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 20 mL d'*eau R*. Effectuez le dosage du magnésium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 4,030 mg de MgO.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le carbonate de magnésium lourd utilisé comme diluant dans les comprimés.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Masse volumique vrac et masse volumique après tassement (*2.9.34*).

01/2008:1341
corrigé 7.0

MAGNÉSIUM (CHLORURE DE) 4,5-HYDRATÉ

Magnesii chloridum 4,5-hydricum

$MgCl_2,xH_2O$ avec $x \approx 4,5$ M_r 95,21 (substance anhydre)

DÉFINITION

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, granuleuse, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Eau (voir Essai).

B. La substance à examiner donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

C. La substance à examiner donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 5 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de phénol R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,3 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Bromures : au maximum 500 ppm.

Prélevez 2,0 mL de solution S et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. A 1,0 mL de solution, ajoutez 4,0 mL d'*eau R*, 2,0 mL de *solution de rouge de phénol R3* et 1,0 mL de *solution de chloramine R2* et mélangez immédiatement. Après exactement 2 min, ajoutez 0,30 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M*, mélangez et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution, mesurée à 590 nm, n'est pas supérieure à celle d'une solution préparée simultanément et dans les mêmes conditions en utilisant 5,0 mL d'une solution de *bromure de potassium R* à 3 mg/L. Utilisez l'*eau R* comme liquide de compensation.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm, déterminé avec la solution S.

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 1 ppm, si la substance à examiner est destinée à la préparation de solutions pour dialyse péritonéale, hémodialyse ou hémofiltration.

Solution prescrite. Dissolvez 4 g de substance à examiner dans 100 mL d'*eau R* et ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R*.

Solution témoin. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 0,5 g de substance à examiner.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 0,1 pour cent.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm, déterminé avec la solution S.

Potassium : au maximum 500 ppm, si la substance à examiner est destinée à la fabrication de préparations parentérales.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la solution suivante diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R* : dissolvez 1,144 g de *chlorure de potassium R*, desséché au préalable à 100-105 °C pendant 3 h, et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant (600 μg de K par millilitre).

Longueur d'onde : 766,5 nm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 44,0 pour cent à 48,0 pour cent, déterminé sur 50,0 mg de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de substance à examiner dans 50 mL d'*eau R*. Effectuez le dosage du magnésium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 9,521 mg de $MgCl_2$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour dialyse péritonéale, hémodialyse ou hémofiltration,
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

01/2008:0402
corrigé 7.0

MAGNÉSIUM (CHLORURE DE) HEXAHYDRATÉ

Magnesii chloridum hexahydricum

$MgCl_2,6H_2O$ M_r 203,3
[7791-18-6]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent de $MgCl_2,6H_2O$.

CARACTÈRES

Aspect : cristaux incolores, hygroscopiques.

Solubilité : très solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Eau (voir Essai).

B. Le chlorure de magnésium hexahydraté donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

C. Le chlorure de magnésium hexahydraté donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 5 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de phénol R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,3 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Bromures : au maximum 500 ppm.

Prélevez 2,0 mL de solution S et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 4,0 mL d'*eau R*, 2,0 mL de *solution de rouge de phénol R3* et 1,0 mL de *solution de chloramine R2* et mélangez immédiatement. Après 2 min exactement, ajoutez 0,30 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M*, mélangez et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution, mesurée à 590 nm, n'est pas supérieure à celle d'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions en utilisant 5,0 mL d'une solution de *bromure de potassium R* à 3 mg/L. Utilisez l'*eau R* comme liquide de compensation.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm, déterminé avec la solution S.

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 1 ppm, si le chlorure de magnésium hexahydraté est destiné à la préparation de solutions pour dialyse péritonéale, hémodialyse ou hémofiltration.

Solution prescrite. Dissolvez 4 g de substance à examiner dans 100 mL d'*eau R* et ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R*.

Solution témoin. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 0,5 g de substance à examiner.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 0,1 pour cent.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm, déterminé avec la solution S.

Potassium : au maximum 500 ppm, si le chlorure de magnésium hexahydraté est destiné à la fabrication de préparations parentérales. Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la solution suivante, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R* : dissolvez dans de l'*eau R* 1,144 g de *chlorure de potassium R*, desséché au préalable à 100-105 °C pendant 3 h, et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant (600 µg de K par millilitre).

Longueur d'onde : 766,5 nm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 51,0 pour cent à 55,0 pour cent, déterminé sur 50,0 mg de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de substance à examiner dans 50 mL d'*eau R*. Effectuez le dosage du magnésium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 20,33 mg de $MgCl_2,6H_2O$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

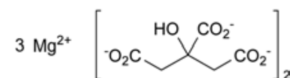
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour dialyse péritonéale, hémodialyse ou hémofiltration,
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

Monographies M

04/2009:2339

MAGNÉSIUM (CITRATE DE) ANHYDRE

Magnesii citras anhydricus



$Mg_3(C_6H_5O_7)_2$ M_r 451,1
[3344-18-1]

DÉFINITION

Bis(2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate) de trimagnésium.

Teneur : 15,0 pour cent à 16,5 pour cent de Mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La substance à examiner se dissout dans l'acide chlorhydrique dilué.

IDENTIFICATION

A. La substance à examiner donne la réaction des citrates (*2.3.1*).

B. La substance à examiner donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

C. pH (voir Essai).

D. Perte à la dessiccation (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* en chauffant à 60 °C, refroidissez et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que les solutions témoins J_7 ou JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 8,5 pour la solution S.

Oxalates : au maximum 280 ppm.

Dissolvez 0,50 g de substance à examiner dans 4 mL d'*eau R*. Ajoutez 3 mL d'*acide chlorhydrique R* et 1 g de *zinc activé R*. Laissez reposer pendant 5 min. Transférez le liquide dans un tube contenant 0,25 mL d'une solution de *chlorhydrate de phénylhydrazine R* à 10 g/L. Chauffez à ébullition. Refroidissez rapidement, transférez dans une éprouvette graduée et ajoutez un volume équivalent d'*acide chlorhydrique R* puis 0,25 mL de *solution de ferricyanure de potassium R*. Agitez et laissez reposer pendant 30 min. La solution n'est pas plus fortement colorée en rose qu'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec 4 mL d'une solution d'*acide oxalique R* à 50 mg/L.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,2 pour cent.

Prélevez 1,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 0,2 pour cent.

Prélevez 1,0 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 2,0 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans 15 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* en chauffant. Ajustez à pH 3,5 avec de l'*ammoniaque R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 180 ± 10 °C pendant 5 h sur 1,000 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de substance à examiner dans 50 mL d'*eau R*. Effectuez le dosage du magnésium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 2,431 mg de Mg.

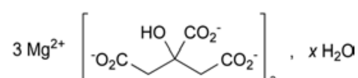
CONSERVATION

En récipient étanche, non métallique.

01/2010:2401

MAGNÉSIUM (CITRATE DE) DODÉCAHYDRATÉ

Magnesii citras dodecahydricus



$Mg_3(C_6H_5O_7)_2,xH_2O$ avec $x \approx 12$ — M_r 451,1 (substance anhydre)

DÉFINITION

Bis(2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate) de trimagnésium dodécahydraté.

Teneur : 15,0 pour cent à 16,5 pour cent de Mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La substance à examiner se dissout dans l'acide chlorhydrique dilué.

IDENTIFICATION

A. La substance à examiner donne la réaction des citrates (*2.3.1*).

B. La substance à examiner donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

C. Perte à la dessiccation (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de substance à examiner dans 15 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* en chauffant. Refroidissez et complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 8,5.

Mettez en suspension 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Centrifugez et mesurez le pH du surnageant limpide.

Oxalates : au maximum 280 ppm.

Dissolvez 0,50 g de substance à examiner dans un mélange de 3 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 4 mL d'*eau R*, et ajoutez 1 g de *zinc activé R*. Laissez reposer pendant 5 min. Transférez le liquide dans un tube contenant 0,25 mL d'une solution de *chlorhydrate de phénylhydrazine R* à 10 g/L. Chauffez à ébullition. Refroidissez rapidement, transférez dans une éprouvette graduée et ajoutez un volume équivalent d'*acide chlorhydrique R* puis 0,25 mL de *solution de ferricyanure de potassium R*. Agitez et laissez reposer pendant 30 min. La solution n'est pas plus fortement colorée en rose qu'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec 4 mL d'une solution d'*acide oxalique R* à 50 mg/L.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,2 pour cent.

Prélevez 3,0 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 0,2 pour cent.

A un mélange de 2 mL de solution S et de 8 mL d'*eau distillée R*, ajoutez environ 0,2 mL d'*ammoniaque R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 4,0 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans 15 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* en chauffant. Ajustez à pH 3,5 avec de l'*ammoniaque R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 29,0 pour cent à 36,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 180 ± 10 °C pendant 5 h sur 1,000 g de substance à examiner.

DOSAGE

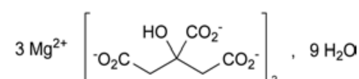
Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* en chauffant. Refroidissez et ajoutez 50 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 7,0 avec de l'*ammoniaque R*. Effectuez le dosage du magnésium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 2,431 mg de Mg.

01/2010:2402

MAGNÉSIUM (CITRATE DE) NONAHYDRATÉ

Magnesii citras nonahydricus



$Mg_3(C_6H_5O_7)_2,9H_2O$ — M_r 613

[153531-96-5]

DÉFINITION

Bis(2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate) de trimagnésium nonahydraté.

Teneur : 15,0 pour cent à 16,5 pour cent de Mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La substance à examiner se dissout dans l'acide chlorhydrique dilué.

IDENTIFICATION

A. La substance à examiner donne la réaction des citrates (*2.3.1*).

B. La substance à examiner donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

C. Perte à la dessiccation (voir Essai).

Monographies M

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de substance à examiner dans 15 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* en chauffant. Refroidissez et complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 8,5.

Mettez en suspension 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Centrifugez et mesurez le pH du surnageant limpide.

Oxalates : au maximum 280 ppm.

Dissolvez 0,50 g de substance à examiner dans un mélange de 3 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 4 mL d'*eau R*, et ajoutez 1 g de *zinc activé R*. Laissez reposer pendant 5 min. Transférez le liquide dans un tube contenant 0,25 mL d'une solution de *chlorhydrate de phénylhydrazine R* à 10 g/L. Chauffez à ébullition. Refroidissez rapidement, transférez dans une éprouvette graduée et ajoutez un volume équivalent d'*acide chlorhydrique R* puis 0,25 mL de *solution de ferricyanure de potassium R*. Agitez et laissez reposer pendant 30 min. La solution n'est pas plus fortement colorée en rose qu'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec 4 mL d'une solution d'*acide oxalique R* à 50 mg/L.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,2 pour cent.

Prélevez 3,0 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 0,2 pour cent.

A un mélange de 2 mL de solution S et de 8 mL d'*eau distillée R*, ajoutez environ 0,2 mL d'*ammoniaque R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 4,0 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans 15 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* en chauffant. Ajustez à pH 3,5 avec de l'*ammoniaque R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 24,0 à 28,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 180 ± 10 °C pendant 5 h sur 1,000 g de substance à examiner.

DOSAGE

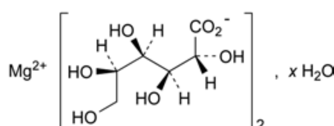
Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* en chauffant. Refroidissez et ajoutez 50 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 7,0 avec de l'*ammoniaque R*. Effectuez le dosage du magnésium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 2,431 mg de Mg.

04/2008:2161

MAGNÉSIUM (GLUCONATE DE)

Magnesii gluconas



$C_{12}H_{22}MgO_{14},xH_2O$ M_r 414,6 (substance anhydre)

DÉFINITION

D-Gluconate de magnésium anhydre ou hydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, cristalline ou granuleuse, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de gluconate de magnésium dans 1 mL d'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *gluconate de calcium SCR* dans 1 mL d'*eau R*, en chauffant si nécessaire dans un bain-marie à 60 °C.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R* (5-40 µm) [ou *plaque au gel de silice pour CCM R* (2-10 µm)].

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, acétate d'éthyle R, eau R, éthanol à 96 pour cent R* (10:10:30:50 *V/V/V/V*).

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à 100-105 °C pendant 20 min, puis laissez refroidir à température ambiante.

Détection : pulvérisez une solution contenant 25 g/L de *molybdate d'ammonium R* et 10 g/L de *sulfate de cérium R* dans de l'*acide sulfurique dilué R*. Chauffez à 100-105 °C pendant environ 10 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. A 10 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 3 mL de *solution de chlorure d'ammonium R*. Il peut apparaître une légère opalescence. Ajoutez 10 mL de *solution de phosphate disodique R*. Il se forme un précipité blanc qui ne se dissout pas après addition de 2 mL d'*ammoniaque diluée R1*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de gluconate de magnésium dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Saccharose et sucres réducteurs. Dissolvez 0,5 g de gluconate de magnésium dans un mélange de 2 mL d'*acide chlorhydrique R1* et de 10 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition pendant 5 min et laissez refroidir. Ajoutez 10 mL de *solution de carbonate de sodium R*, laissez reposer pendant 10 min, puis complétez à 25 mL avec de l'*eau R* et filtrez. A 5 mL du filtrat, ajoutez 2 mL de *solution cupri-tartrique R* et chauffez à ébullition pendant 1 min. Laissez reposer pendant 2 min. Il ne se forme pas de précipité rouge.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 500 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm.

Dissolvez 2,0 g de gluconate de magnésium dans un mélange de 10 mL d'*acide acétique R* et de 90 mL d'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de gluconate de magnésium dans 20 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 12,0 pour cent, déterminé sur 80 mg de gluconate de magnésium.

Monographies M

Contamination microbienne. Le gluconate de magnésium satisfait à une limite du nombre de germes aérobies viables totaux (*2.6.12*) de 10^3 microorganismes par gramme, déterminé par dénombrement sur plaque.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de gluconate de magnésium dans 100 mL d'*eau R* et effectuez le titrage du magnésium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 41,46 mg de $C_{12}H_{22}MgO_{14}$.

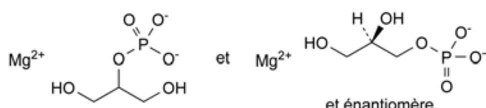
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:1446
corrigé 6.0

MAGNÉSIUM (GLYCÉROPHOSPHATE DE)

Magnesii glycerophosphas



$C_3H_7MgO_6P$ M_r 194,4

DÉFINITION

Mélange, en proportions variables, des sels de magnésium du phosphate de (*RS*)-2,3-dihydroxypropyle et du phosphate de 2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyle qui peuvent être sous forme hydratée.

Teneur : 11,0 pour cent à 12,5 pour cent de Mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La substance à examiner se dissout dans les solutions diluées d'acides.

IDENTIFICATION

A. Dans un tube à essai muni d'un tube à dégagement, mélangez 1 g de substance à examiner avec 1 g de *sulfate monopotassique R*. Chauffez fortement. Dirigez les vapeurs blanches sur un morceau de papier filtre imprégné d'une solution récemment préparée de *nitroprussiate de sodium R* à 10 g/L. Au contact de la *pipéridine R*, le papier filtre se colore en bleu.

B. Dans un creuset, calcinez 0,1 g de substance à examiner. Reprenez le résidu par 5 mL d'*acide nitrique R* et chauffez au bain-marie pendant 1 min. Filtrez. Le filtrat donne la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

C. La substance à examiner donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (*2.2.1*).

Acidité. Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Glycérol et substances solubles dans l'éthanol à 96 pour cent : au maximum 1,5 pour cent.

Agitez 1,0 g de substance à examiner avec 25 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* pendant 2 min. Filtrez et lavez le résidu avec 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Réunissez le filtrat et la solution de lavage, évaporez au bain-marie à siccité et desséchez le résidu à 70 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 15 mg.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,15 pour cent.

Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 3,5 mL de cette solution et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Phosphates (*2.4.11*) : au maximum 0,5 pour cent.

Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,1 pour cent.

Prélevez 3 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 150 ppm.

Dissolvez 67 mg de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

A 20 mL de solution S, ajoutez 15 mL d'*acide chlorhydrique R* et agitez avec 25 mL de *méthylisobutylcétone R* pendant 2 min. Laissez reposer, séparez la couche aqueuse, puis évaporez-la à siccité. Dissolvez le résidu dans 2,5 mL d'*acide acétique R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 12,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 150 °C pendant 4 h sur 1,000 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans 40 mL d'*eau R*. Effectuez le dosage du magnésium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 2,431 mg de Mg.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0039
corrigé 6.0

MAGNÉSIUM (HYDROXYDE DE)

Magnesii hydroxidum

$Mg(OH)_2$ M_r 58,32
[1309-42-8]

DÉFINITION

Teneur : 95,0 pour cent à 100,5 pour cent de $Mg(OH)_2$.

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, blanche ou sensiblement blanche, amorphe.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau. L'hydroxyde de magnésium se dissout dans les acides dilués.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 15 mg environ d'hydroxyde de magnésium dans 2 mL d'*acide nitrique dilué R* et neutralisez par la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. La solution donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

B. Perte à la calcination (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'hydroxyde de magnésium dans un mélange de 50 mL d'*acide acétique R* et de 50 mL d'*eau distillée R*. Il ne se produit pas d'effervescence appréciable. Chauffez à ébullition pendant 2 min, laissez refroidir et complétez à 100 mL avec de l'*acide acétique dilué R*. Filtrez, si nécessaire, sur un filtre en matière poreuse, porcelaine ou silice, préalablement calciné et taré, dont la porosité permet d'obtenir un filtrat limpide.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_3 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances solubles : au maximum 2,0 pour cent.

A 2,00 g d'hydroxyde de magnésium, ajoutez 100 mL d'*eau R* et chauffez à ébullition pendant 5 min. Filtrez la suspension à chaud sur un filtre de verre fritté (40) (*2.1.2*), laissez refroidir et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 50 mL du filtrat, évaporez à siccité et desséchez à 100-105 °C. La masse du résidu ne dépasse pas 20 mg.

Substances insolubles dans l'acide acétique : au maximum 0,1 pour cent.

Reprenez le résidu recueilli éventuellement au cours de la préparation de la solution S. Lavez, desséchez et calcinez à 600 ± 50 °C. La masse du résidu ne dépasse pas 5 mg.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,1 pour cent.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,5 pour cent.

Prélevez 0,6 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates.

Arsenic (*2.4.2*) : au maximum 4 ppm.

5 mL de solution S satisfont à l'essai limite A.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 1,5 pour cent.

Prélevez 1,3 mL de solution S et complétez à 150 mL avec de l'*eau distillée R*. 15 mL de la solution satisfont à l'essai limite du calcium.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 0,07 pour cent.

Dissolvez 0,15 g d'hydroxyde de magnésium dans 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite du fer.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 30 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'hydroxyde de magnésium dans 20 mL d'*acide chlorhydrique R1* et agitez avec 25 mL de *méthylisobutylcétone R* pendant 2 min. Laissez reposer, séparez la couche aqueuse, puis évaporez-la à siccité. Dissolvez le résidu dans 30 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la calcination : 29,0 pour cent à 32,5 pour cent.

Chauffez progressivement 0,5 g d'hydroxyde de magnésium jusqu'à 900 ± 50 °C et calcinez jusqu'à masse constante.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g d'hydroxyde de magnésium dans un mélange de 20 mL d'*eau R* et de 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Effectuez le dosage du magnésium par complexométrie (*2.5.11*).

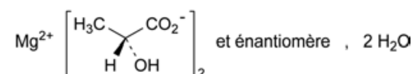
1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 5,832 mg of $Mg(OH)_2$.

Monographies M

01/2008:2160

MAGNÉSIUM (LACTATE DE) DIHYDRATÉ

Magnesii lactas dihydricus



$C_6H_{10}MgO_6,2H_2O$ M_r 238,5

DÉFINITION

Bis(2-hydroxypropanoate) de magnésium ou mélange de (2*R*)-, (2*S*)- et (2*RS*)-2-hydroxypropanoates de magnésium dihydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, cristalline ou granulée.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans l'eau bouillante, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La substance à examiner donne la réaction des lactates (*2.3.1*).

B. La substance à examiner donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez en chauffant 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R*, laissez refroidir et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 8,5 pour la solution S.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 400 ppm.

Prélevez 7,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 14,0 pour cent à 17,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 125 °C sur 0,500 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,180 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 300 mL avec le même solvant. Effectuez le dosage du magnésium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 20,25 mg de $C_6H_{10}MgO_6$.

04/2009:0040

MAGNÉSIUM (OXYDE DE) LÉGER

Magnesii oxidum leve

MgO M_r 40,30
[1309-48-4]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent de MgO (substance calcinée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, fine, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau. La substance à examiner se dissout dans les acides dilués en donnant tout au plus une légère effervescence.

IDENTIFICATION

A. Masse volumique vrac (*2.9.34*) : au maximum 0,15 g/mL.

B. Dissolvez environ 15 mg de substance à examiner dans 2 mL d'*acide nitrique dilué R* et neutralisez par la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. La solution donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

C. Perte à la calcination (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans un mélange de 30 mL d'*eau distillée R* et de 70 mL d'*acide acétique R*. Chauffez à ébullition pendant 2 min, laissez refroidir et complétez à 100 mL avec de l'*acide acétique dilué R*. Filtrez, si nécessaire, sur un filtre en matière poreuse, porcelaine ou silice, préalablement calciné et taré, dont la porosité permet d'obtenir un filtrat limpide.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_2 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances solubles : au maximum 2,0 pour cent.

A 2,00 g de substance à examiner, ajoutez 100 mL d'*eau R* et chauffez à ébullition pendant 5 min. Filtrez à chaud sur un filtre de verre fritté (40) (*2.1.2*), laissez refroidir et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 50 mL du filtrat, évaporez à siccité et desséchez à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 20 mg.

Substances insolubles dans l'acide acétique : au maximum 0,1 pour cent.

Reprenez le résidu recueilli éventuellement au cours de la préparation de la solution S. Lavez, desséchez et calcinez à 600 ± 50 °C. La masse du résidu est au maximum de 5 mg.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,15 pour cent.

Prélevez 0,7 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 1,0 pour cent.

Prélevez 0,3 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 4 ppm, déterminé sur 5 mL de solution S.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 1,5 pour cent.

Prélevez 1,3 mL de solution S et complétez à 150 mL avec de l'*eau distillée R*. 15 mL de cette solution satisfont à l'essai.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 0,1 pour cent.

Dissolvez 50 mg de substance à examiner dans 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 30 ppm.

A 20 mL de solution S, ajoutez 15 mL d'*acide chlorhydrique R1* et agitez avec 25 mL de *méthylisobutylcétone R* pendant 2 min. Laissez reposer, séparez la phase aqueuse, puis évaporez-la à siccité. Dissolvez le résidu dans 1,5 mL d'*acide acétique R* et complétez à 30 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la calcination : au maximum 8,0 pour cent, déterminé à 900 ± 25 °C sur 1,00 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,320 g de substance à examiner dans 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 20,0 mL de cette solution. Effectuez le dosage du magnésium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 4,030 mg de MgO.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour l'oxyde de magnésium léger utilisé comme diluant dans les formes pharmaceutiques orales solides.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Masse volumique vrac et masse volumique après tassement (*2.9.34*).

04/2009:0041

MAGNÉSIUM (OXYDE DE) LOURD

Magnesii oxidum ponderosum

MgO M_r 40,30
[1309-48-4]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent de MgO (substance calcinée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau. La substance à examiner se dissout dans les acides dilués en donnant tout au plus une légère effervescence.

IDENTIFICATION

A. Masse volumique vrac (*2.9.34*) : au minimum 0,25 g/mL.

B. Dissolvez environ 15 mg de substance à examiner dans 2 mL d'*acide nitrique dilué R* et neutralisez par la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. La solution donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

C. Perte à la calcination (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans un mélange de 30 mL d'*eau distillée R* et de 70 mL d'*acide acétique R*. Chauffez à ébullition pendant 2 min, laissez refroidir et complétez à 100 mL avec de l'*acide acétique dilué R*. Filtrez, si nécessaire, sur un filtre en matière poreuse approprié, porcelaine ou silice, préalablement calciné et taré, dont la porosité permet d'obtenir un filtrat limpide.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_3 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances solubles : au maximum 2,0 pour cent.

A 2,00 g de substance à examiner, ajoutez 100 mL d'*eau R* et chauffez à ébullition pendant 5 min. Filtrez à chaud sur un filtre de verre fritté (40) (*2.1.2*), laissez refroidir et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 50 mL du filtrat, évaporez à siccité et desséchez à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 20 mg.

Substances insolubles dans l'acide acétique : au maximum 0,1 pour cent.

Reprenez le résidu recueilli éventuellement au cours de la préparation de la solution S. Lavez, desséchez et calcinez à 600 ± 50 °C. La masse du résidu est au maximum de 5 mg.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,1 pour cent.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 1,0 pour cent.

Prélevez 0,3 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 4 ppm, déterminé sur 5 mL de solution S.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 1,5 pour cent.

Prélevez 1,3 mL de solution S et complétez à 150 mL avec de l'*eau distillée R*. 15 mL de cette solution satisfont à l'essai.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 0,07 pour cent.

Dissolvez 0,15 g de substance à examiner dans 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 30 ppm.

A 20 mL de solution S, ajoutez 15 mL d'*acide chlorhydrique R1* et agitez avec 25 mL de *méthylisobutylcétone R* pendant 2 min. Laissez reposer, séparez la phase aqueuse, puis évaporez-la à siccité. Dissolvez le résidu dans 1 mL d'*acide acétique R* et complétez à 30 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la calcination : au maximum 8,0 pour cent, déterminé à 900 ± 25 °C sur 1,00 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,320 g de substance à examiner dans 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 20,0 mL de cette solution. Effectuez le dosage du magnésium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 4,030 mg de MgO.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour l'oxyde de magnésium lourd comme diluant dans les formes pharmaceutiques orales solides.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Masse volumique vrac et masse volumique après tassement (*2.9.34*).

Monographies M

01/2008:1540
corrigé 6.0

MAGNÉSIUM (PEROXYDE DE)

Magnesii peroxidum

DÉFINITION

Mélange de peroxyde de magnésium et d'oxyde de magnésium.

Teneur : 22,0 pour cent à 28,0 pour cent de MgO_2 (M_r 56,30).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, légère, blanche ou faiblement jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. Le peroxyde de magnésium se dissout dans les acides minéraux dilués.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez environ 15 mg de peroxyde de magnésium dans 2 mL d'*acide nitrique dilué R* et neutralisez par la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. La solution donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

B. Dissolvez 0,1 g de peroxyde de magnésium dans 2 mL d'*acide sulfurique dilué R* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Agitez 1 mL de cette solution avec 5 mL d'*éther R* et 0,5 mL de *solution de dichromate de potassium R1*. La phase éthérée est bleue.

ESSAI

Solution S1. Dissolvez avec précaution 5,0 g de peroxyde de magnésium dans 40 mL d'*acide chlorhydrique R1*. Evaporez avec précaution la solution jusqu'à 10 mL, puis complétez à 100 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acide acétique R* et d'*eau distillée R*. Filtrez si nécessaire sur un filtre en matière poreuse, porcelaine ou silice, préalablement calciné et taré, dont la porosité permet d'obtenir un filtrat limpide. Le résidu sert à l'essai des substances insolubles dans l'acide.

Solution S2. Prélevez 5 mL de solution S1 et complétez à 25 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aspect de la solution. La solution S1 n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 2,0 g de peroxyde de magnésium, ajoutez 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et chauffez à ébullition pendant 5 min. Filtrez à chaud sur un filtre de verre fritté (40) (*2.1.2*), laissez refroidir et complétez à 100 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. A 15 mL de filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est rouge. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Le filtrat sert à l'essai des substances solubles.

Substances insolubles dans l'acide : au maximum 0,1 pour cent.

Reprenez le résidu recueilli éventuellement au cours de la préparation de la solution S1. Lavez, desséchez et calcinez à 600 ± 50 °C. La masse du résidu est au maximum de 5 mg.

Substances solubles : au maximum 1,5 pour cent.

Prélevez 50 mL du filtrat obtenu au cours de l'essai Acidité ou alcalinité, évaporez à siccité et desséchez à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 15 mg.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,1 pour cent.

Dissolvez 50 mg de peroxyde de magnésium dans 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,5 pour cent.

Prélevez 3 mL de solution S2 et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 4 ppm, déterminé sur 5 mL de solution S1.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 1,0 pour cent.

Prélevez 1 mL de solution S2 et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 500 ppm.

Prélevez 2 mL de solution S2 et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 30 ppm.

A 20 mL de solution S1, ajoutez 15 mL d'*acide chlorhydrique R1* et agitez avec 25 mL de *méthylisobutylcétone R* pendant 2 min. Laissez reposer, séparez la couche aqueuse, puis évaporez-la à siccité. Dissolvez le résidu dans 1,5 mL d'*acide acétique R* et complétez à 30 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez, en agitant prudemment, 80,0 mg de peroxyde de magnésium dans un mélange, préalablement refroidi à 20 °C, de 10 mL d'*acide sulfurique R* et de 90 mL d'*eau R*. Titrez par le *permanganate de potassium 0,02 M* jusqu'à coloration rose.

1 mL de *permanganate de potassium 0,02 M* correspond à 2,815 mg de MgO_2.

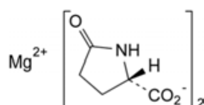
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

07/2010:1619

MAGNÉSIUM (PIDOLATE DE)

Magnesii pidolas



$C_{10}H_{12}N_2O_6Mg$ M_r 280,5

[62003-27-4]

DÉFINITION

Bis[(2*S*)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate] de magnésium.

Teneur : 8,49 pour cent à 8,84 pour cent de Mg (A_r = 24,31) (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 60 mg de pidolate de magnésium dans 2 mL d'*eau R* et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin. Dissolvez 55 mg d'*acide pidolique SCR* dans 2 mL d'*eau R* et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *méthanol R, acide acétique glacial R, chlorure de méthylène R* (15:20:65 *V/V/V*).

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à 100-105 °C pendant 15 min.

Détection : pulvérisez de la *solution concentrée d'hypochlorite de sodium R*. Laissez reposer 10 min, puis pulvérisez abondamment de l'*acide acétique glacial R*. Laissez reposer à nouveau 10 min, puis séchez à 100-105 °C pendant 2 min. Pulvérisez de la *solution amidonnée d'iodure de potassium R* jusqu'à apparition des taches.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner peut présenter 2 taches secondaires de faible intensité.

B. A 0,15 mL de solution S (voir Essai) ajoutez 1,8 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,00 g de pidolate de magnésium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_8 (*2.2.2, Procédé I*).

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 7,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 23,3 à – 26,5 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,500 g de pidolate de magnésium dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 50,0 mg d'*impureté B de pidolate SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de *solution à 100 ppm de nitrate (NO_3) R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Prélevez 6,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la solution témoin (b).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 1,56 g de *phosphate monosodique R* dans 1000 mL d'*eau R* puis ajustez à pH 2,5 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 10 pour cent *V/V*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c), (d) et (e).

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de l'acide pidolique.

Temps de rétention : acide pidolique = environ 4,5 min ; impureté B = environ 7,5 min.

Conformité du système : solution témoin (e) :

– *résolution* : au minimum 10 entre les pics dus à l'acide pidolique et à l'impureté B.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
– *total des autres impuretés* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic correspondant à l'ion nitrate (NO_3^-).

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g de pidolate de magnésium dans 4 mL d'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (a). Dissolvez 60,0 mg d'*acide glutamique R* dans 50 mL d'*eau R*, puis complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acide aspartique R* et 10 mg d'*acide glutamique R* dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, butanol R* (20:20:60 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 100-105 °C pendant 15 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Limite :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 500 ppm.

Prélevez 1,0 mL de solution S et complétez à 15,0 mL avec de l'*eau R*.

Nitrates. Examinez le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner dans l'essai des substances apparentées.

Limite :

– *nitrates* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (200 ppm).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,1 pour cent.

Prélevez 1,5 mL de solution S et complétez à 15,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 5,0 mL de solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 0,5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 8,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de pidolate de magnésium.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de pidolate de magnésium dans 50 mL d'*eau R* et effectuez le dosage du magnésium par complexométrie (*2.5.11*).

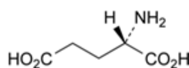
1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 2,431 mg de Mg.

CONSERVATION

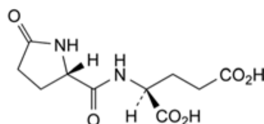
En récipient étanche.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B.*



A. acide (2*S*)-2-aminopentanedioïque (acide glutamique),



B. acide (2*S*)-2-[[[(2*S*)-5-oxopyrrolidin-2-yl]carbonyl]amino]pentanedioïque.

07/2010:0229

MAGNÉSIUM (STÉARATE DE)

Magnesii stearas

DÉFINITION

Composé du magnésium et d'un mélange d'acides organiques solides, principalement constitué de stéarate de magnésium et de palmitate de magnésium en proportions variables, d'origine animale ou végétale.

Teneur :

– *magnésium* (Mg ; A_r 24,305) : 4,0 pour cent à 5,0 pour cent (substance desséchée),
– *acide stéarique dans la fraction des acides gras* : au minimum 40,0 pour cent,
– *somme des acides stéarique et palmitique dans la fraction des acides gras* : au minimum 90,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Première identification : C, D.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de solidification (*2.2.18*) : au minimum 53 °C, déterminé avec le résidu obtenu dans la préparation de la solution S (voir Essai).
B. Indice d'acide (*2.5.1*) : 195 à 210.
Dissolvez 0,200 g du résidu obtenu dans la préparation de la solution S dans 25 mL du mélange de solvants prescrit.
C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage de l'acide stéarique et de l'acide palmitique.
Résultats : les 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention aux 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.
D. A 1 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*ammoniaque dilué R1*. Il se forme un précipité blanc qui se dissout après addition de 1 mL de *solution de chlorure d'ammonium R*. Ajoutez 1 mL d'une solution de *phosphate disodique R* à 120 g/L. Il se forme un précipité cristallin blanc.

Monographies M

ESSAI

Solution S. A 5,0 g de stéarate de magnésium, ajoutez 50 mL d'*éther exempt de peroxydes R*, 20 mL d'*acide nitrique dilué R* et 20 mL d'*eau R*. Chauffez à reflux jusqu'à dissolution complète, puis laissez refroidir. Dans une ampoule à décanter, séparez la phase aqueuse et agitez la phase éthérée avec 2 fois 4 mL d'*eau R*. Réunissez les phases aqueuses, lavez avec 15 mL d'*éther exempt de peroxydes R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R* (solution S). Evaporez la phase éthérée à siccité et desséchez le résidu à 100-105 °C. Le résidu sert aux identifications A et B.

Acidité ou alcalinité. A 1,0 g de stéarate de magnésium, ajoutez 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, puis chauffez à ébullition pendant 1 min en agitant constamment. Refroidissez et filtrez. A 10 mL de filtrat, ajoutez 0,05 mL de *solution de bleu de bromothymol R4*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,05 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Chlorures : au maximum 0,1 pour cent.

Prélevez 10,0 mL de solution S et complétez à 40 mL avec de l'*eau R*. Neutralisez si nécessaire avec de l'*acide nitrique R* en utilisant du *tournesol R* comme indicateur. Ajoutez 1 mL d'*acide nitrique R*, 1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Mélangez et laissez reposer pendant 5 min à l'abri de la lumière. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'une solution contenant 1,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,02 M*.

Sulfates : au maximum 1,0 pour cent.

Prélevez 6,0 mL de solution S et complétez à 40 mL avec de l'*eau R*. Neutralisez si nécessaire avec de l'*acide chlorhydrique R* en utilisant du *tournesol R* comme indicateur. Ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique 3 M*, 3 mL d'une solution de *chlorure de baryum R* à 120 g/L et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Mélangez et laissez reposer pendant 10 min. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'une solution contenant 3,0 mL d'*acide sulfurique 0,02 M*.

Cadmium : au maximum 3 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Utilisez, pour préparer toutes les solutions aqueuses et pour rincer la verrerie avant emploi, de l'eau préalablement désionisée sur une résine échangeuse d'ions à lit mixte (fortement acide, fortement basique). Employez exclusivement des réactifs ayant une teneur en cadmium, en plomb et en nickel aussi faible que possible, et conservez toutes les solutions de réactifs dans des récipients de verre borosilicaté. Nettoyez la verrerie avant emploi en la faisant tremper dans de l'acide nitrique 8 M chaud pendant 30 min, puis en rinçant avec de l'eau désionisée.

Solution à blanc. Prélevez 25 mL d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution de modificateur. Dissolvez 20 g de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* et 1 g de *nitrate de magnésium R* dans de l'*eau R*, puis complétez à 100 mL avec le même solvant. On peut également utiliser un modificateur de matrice approprié, recommandé par le fabricant du spectromètre.

Solution à examiner. Dans une bombe à minéralisation en polytétrafluoroéthylène, introduisez 0,100 g de stéarate de magnésium et ajoutez 2,5 mL d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R*. Fermez et scellez la bombe selon les instructions du fabricant. *Avant d'utiliser une bombe à minéralisation, il est impératif de bien se familiariser avec les consignes de sécurité et d'utilisation, et de se conformer strictement aux instructions du fabricant concernant l'entretien et la maintenance des bombes. Il faut éviter d'utiliser des bombes ou enceintes à revêtement métallique ayant déjà été utilisées avec de l'acide chlorhydrique, en raison des risques de contamination résultant de la corrosion du métal par l'acide.* Procédez à la minéralisation à 170 °C pendant 3 h. Laissez refroidir lentement à l'air jusqu'à température ambiante, suivant les instructions du fabricant. Placez la bombe sous une hotte et ouvrez-la avec précaution en raison des risques de dégagement de gaz corrosifs. Dissolvez le résidu dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution de référence. Préparez une solution contenant 0,0030 µg/mL de cadmium à partir d'une solution à 0,00825 µg/mL de *nitrate de cadmium tétrahydraté R* diluée avec la solution à blanc.

Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la solution à blanc. Préparez des mélanges de cette solution, de la solution de référence et de la solution à blanc dans les proportions suivantes : (1,0:0:1,0 *V/V/V*), (1,0:0,5:0,5 *V/V/V*), (1,0:1,0:0 *V/V/V*). A chaque mélange, ajoutez 50 µL de solution de modificateur, puis homogénéisez. Ces solutions contiennent respectivement 0 µg, 0,00075 µg et 0,0015 µg de cadmium par millilitre, provenant de la solution de référence. Le reste de la solution à examiner est utilisé pour les essais du plomb et du nickel.

Source : lampe à cathode creuse au cadmium.

Longueur d'onde : 228,8 nm.

Dispositif d'atomisation : four.

Tube : à revêtement pyrolytique, avec plate-forme intégrée.

Conditions opératoires : opérez selon le programme de température recommandé par le fabricant pour le cadmium ; le programme suivant, donné à titre d'exemple, est approprié :

Etape	Température finale (°C)	Rampe (s)	Palier (s)
Dessiccation	110	10	20
Calcination	600	10	30
Atomisation	1800	0	5

Plomb : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Utilisez, pour préparer toutes les solutions aqueuses et pour rincer la verrerie avant emploi, de l'eau préalablement désionisée sur une résine échangeuse d'ions à lit mixte (fortement acide, fortement basique). Employez exclusivement des réactifs ayant une teneur en cadmium, en plomb et en nickel aussi faible que possible, et conservez toutes les solutions de réactifs dans des récipients de verre borosilicaté. Nettoyez la verrerie avant emploi en la faisant tremper dans de l'acide nitrique 8 M chaud pendant 30 min, puis en rinçant avec de l'eau désionisée.

Solution à blanc. Utilisez la solution décrite dans l'essai du cadmium.

Solution de modificateur. Utilisez la solution décrite dans l'essai du cadmium.

Solution à examiner. Utilisez la solution décrite dans l'essai du cadmium.

Solution de référence. Préparez une solution à 0,100 µg/mL de plomb à partir de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* diluée avec la solution à blanc.

Préparez des mélanges de la solution à examiner, de la solution de référence et de la solution à blanc dans les proportions suivantes : (1,0:0:1,0 *V/V/V*), (1,0:0,5:0,5 *V/V/V*), (1,0:1,0:0 *V/V/V*). A chaque mélange, ajoutez 50 µL de solution de modificateur, puis homogénéisez. Ces solutions contiennent respectivement 0 µg, 0,025 µg et 0,05 µg de plomb par millilitre, provenant de la solution de référence.

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 283,3 nm.

Dispositif d'atomisation : four.

Tube : à revêtement pyrolytique, avec plate-forme intégrée.

Conditions opératoires : opérez selon le programme de température recommandé par le fabricant pour le plomb ; le programme suivant, donné à titre d'exemple, est approprié :

Etape	Température finale (°C)	Rampe (s)	Palier (s)
Dessiccation	110	10	20
Calcination	450	10	30
Atomisation	2000	0	5

Nickel : au maximum 5 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Utilisez, pour préparer toutes les solutions aqueuses et pour rincer la verrerie avant emploi, de l'eau préalablement désionisée sur une résine échangeuse d'ions à lit mixte (fortement acide, fortement basique). Employez exclusivement des réactifs ayant une teneur en cadmium, en plomb et en nickel aussi faible que possible, et conservez toutes les solutions de réactifs dans des récipients de verre borosilicaté. Nettoyez la verrerie avant emploi en la faisant tremper dans de l'acide nitrique 8 M chaud pendant 30 min, puis en rinçant avec de l'eau désionisée.

Solution à blanc. Utilisez la solution décrite dans l'essai du cadmium.

Solution de modificateur. Dissolvez 20 g de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* dans de l'*eau R*, puis complétez à 100 mL avec le même solvant. On peut également utiliser un modificateur de matrice approprié recommandé par le fabricant du spectromètre.

Solution à examiner. Utilisez la solution décrite dans l'essai du cadmium.

Solution de référence. Préparez une solution à 0,050 μg/mL de nickel à partir d'une solution à 0,2477 μg/mL de *nitrate de nickel hexahydraté R* diluée avec la solution à blanc.

Préparez des mélanges de la solution à examiner, de la solution de référence et de la solution à blanc dans les proportions suivantes : (1,0:0:1,0 *V/V/V*), (1,0:0,5:0,5 *V/V/V*), (1,0:1,0:0 *V/V/V*). A chaque mélange, ajoutez 50 μL de solution de modificateur, puis homogénéisez. Ces solutions contiennent respectivement 0 μg, 0,0125 μg et 0,025 μg de nickel par millilitre, provenant de la solution de référence.

Source : lampe à cathode creuse au nickel.

Longueur d'onde : 232,0 nm.

Dispositif d'atomisation : four.

Tube : à revêtement pyrolytique, avec plate-forme intégrée.

Conditions opératoires : opérez selon le programme de température recommandé par le fabricant pour le nickel ; le programme suivant, donné à titre d'exemple, est approprié :

Etape	Température finale (°C)	Rampe (s)	Palier (s)
Dessiccation	110	10	20
Calcination	1000	20	30
Atomisation	2300	0	5

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 6,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de stéarate de magnésium.

Contamination microbienne.

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

DOSAGE

Magnésium. Dans une fiole conique de 250 mL, introduisez 0,500 g de stéarate de magnésium. Ajoutez 50 mL d'un mélange à volumes égaux de *butanol R* et d'*éthanol anhydre R*, 5 mL d'*ammoniaque concentrée R*, 3 mL de *solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,0 R*, 30,0 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* et 15 mg de *mélange composé au mordant noir 11 R*. Chauffez à 45-50 °C jusqu'à dissolution complète et titrez par le *sulfate de zinc 0,1 M* jusqu'à virage du bleu au violet. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 2,431 mg de Mg.

Acide stéarique et acide palmitique. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dans une fiole conique munie d'un réfrigérant à reflux, dissolvez 0,10 g de stéarate de magnésium dans 5 mL de *solution méthanolique de trifluorure de bore R*. Chauffez à reflux pendant 10 min. Ajoutez 4 mL d'*heptane R* à travers le réfrigérant et chauffez à nouveau à reflux pendant 10 min. Laissez refroidir. Ajoutez 20 mL de *solution saturée de chlorure de sodium R*. Agitez et laissez séparer les phases. Desséchez la phase organique sur 0,1 g de *sulfate de sodium anhydre R* (préalablement lavé avec de l'*heptane R*). Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*heptane R*.

Solution témoin. Préparez la solution témoin selon les indications données pour la solution à examiner, en utilisant 50,0 mg d'*acide palmitique SCR* et 50,0 mg d'*acide stéarique SCR* au lieu du stéarate de magnésium.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,5 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 2,4 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 2	70
	2 - 36	70 → 240
	36 - 41	240
Chambre à injection		220
Détecteur		260

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Rétention relative par rapport au stéarate de méthyle : palmitate de méthyle = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au palmitate de méthyle et au stéarate de méthyle ;
– *écart-type relatif* : au maximum 3,0 pour cent de la surface des pics dus au palmitate de méthyle et au stéarate de méthyle, déterminé sur 6 injections ; au maximum 1,0 pour cent pour le rapport des surfaces des pics dus au palmitate de méthyle à celle des pics dus au stéarate de méthyle, déterminé sur 6 injections.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres

méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le stéarate de magnésium utilisé comme lubrifiant dans les comprimés et les capsules.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31*).

Surface spécifique (*2.9.26, Procédé I*). Déterminez la surface spécifique dans l'intervalle P/P_o allant de 0,05 à 0,15.

Dégazage de l'échantillon : 2 h à 40 °C.

Thermogravimétrie (*2.2.34*).

01/2008:0044
corrigé 6.0

MAGNÉSIUM (SULFATE DE) HEPTAHYDRATÉ

Magnesii sulfas heptahydricus

$MgSO_4,7H_2O$ M_r 246,5
[10034-99-8]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux brillants incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très soluble dans l'eau bouillante, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La substance à examiner donne les réactions des sulfates (*2.3.1*).

B. La substance à examiner donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de phénol R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 300 ppm.

Prélevez 1,7 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 0,5 g de substance à examiner.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 48,0 pour cent à 52,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 110-120 °C pendant 1 h, puis à 400 °C jusqu'à masse constante sur 0,500 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,450 g de substance à examiner dans 100 mL d'*eau R*. Effectuez le dosage du magnésium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 12,04 mg de $MgSO_4$.

07/2010:0403

MAGNÉSIUM (TRISILICATE DE)

Magnesii trisilicas

DÉFINITION

Le trisilicate de magnésium a une composition variable correspondant approximativement à $Mg_2Si_3O_8,xH_2O$.

Teneur :

– *oxyde de magnésium* (MgO ; M_r 40,30) : au minimum 29,0 pour cent (substance calcinée),
– *dioxyde de silicium* (SiO_2 ; M_r 60,1) : au minimum 65,0 pour cent (substance calcinée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. 0,25 g de trisilicate de magnésium donne la réaction des silicates (*2.3.1*).

B. 1 mL de solution S (voir Essai) neutralisé par la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* donne la réaction du magnésium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Chauffez à ébullition, en agitant fréquemment, 2,0 g de trisilicate de magnésium et un mélange de 4 mL d'*acide nitrique R* et de 4 mL d'*eau distillée R*. Ajoutez 12 mL d'*eau distillée R* et laissez refroidir. Filtrez ou centrifugez jusqu'à obtention d'une solution limpide et complétez à 20 mL avec de l'*eau distillée R*.

Alcalinité. Dans une fiole conique de 200 mL, introduisez 10,0 g de trisilicate de magnésium et 100,0 g d'*eau R*. Chauffez au bain-marie pendant 30 min. Refroidissez et rétablissez la masse initiale en ajoutant de l'*eau R*. Laissez reposer, filtrez ou centrifugez jusqu'à obtention d'un liquide limpide. Prélevez 10 mL de ce liquide et ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Sels hydrosolubles : au maximum 1,5 pour cent.

Dans une capsule de platine, évaporez au bain-marie à siccité 20,0 mL du liquide obtenu au cours de l'essai d'alcalinité, puis calcinez à 900 ± 50 °C jusqu'à masse constante. La masse du résidu est au maximum de 30 mg.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 500 ppm.

Prélevez 0,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. Préparez le témoin avec un mélange de 5 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R* et de 10 mL d'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,5 pour cent.

Prélevez 0,3 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, procédé A*) : au maximum 4 ppm, déterminé sur 2,5 mL de solution S.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 40 ppm.

Neutralisez 10 mL de solution S avec de l'*ammoniaque diluée R1* en utilisant comme indicateur externe la *solution de jaune de métanile R*, puis complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. Filtrez si nécessaire. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la calcination : 17 pour cent à 34 pour cent, déterminé dans un creuset de platine sur 0,5 g de trisilicate de magnésium par calcination à 900 ± 50 °C jusqu'à masse constante.

Monographies
M

Pouvoir d'absorption d'acide. Mettez en suspension 0,25 g de trisilicate de magnésium dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Laissez reposer au bain-marie à 37 ± 0,5 °C pendant 2 h en agitant fréquemment, puis laissez refroidir. A 20,0 mL du surnageant, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromophénol R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à coloration bleue. Le pouvoir d'absorption d'acide est au minimum de 100,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* par gramme de trisilicate de magnésium.

DOSAGE

Oxyde de magnésium. Dans une fiole conique de 200 mL, introduisez 1,000 g de trisilicate de magnésium, ajoutez 35 mL d'*acide chlorhydrique R* et 60 mL d'*eau R*. Maintenez au bain-marie pendant 15 min. Laissez refroidir, filtrez, lavez à l'*eau R* la fiole conique et le résidu, ajoutez les eaux de lavage au filtrat et complétez à 250,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 50,0 mL de solution et neutralisez par addition d'environ 8 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. Effectuez ensuite le dosage du magnésium par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 4,030 mg de MgO.

Dioxyde de silicium. A 0,700 g de trisilicate de magnésium, ajoutez 10 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 10 mL d'*eau R*. Chauffez au bain-marie pendant 90 min en agitant fréquemment et en remplaçant l'eau évaporée. Laissez refroidir et décantez sur un filtre sans cendres d'un diamètre de 7 cm. Lavez le précipité par décantation avec 3 fois 5 mL d'*eau R* chaude. Transférez-le sur le filtre et lavez à l'*eau R* chaude jusqu'à ce que 1 mL du filtrat, additionné de 0,05 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 2 mL de *solution de chlorure de baryum R1*, reste limpide. Incinérez le filtre et son contenu dans un creuset de platine taré, puis calcinez le résidu (SiO_2) à 900 ± 50 °C jusqu'à masse constante.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES A LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le trisilicate de magnésium utilisé comme lubrifiant dans les comprimés et les capsules.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31*).

Surface spécifique (*2.9.26, Procédé I*).

01/2010:1342
corrigé 6.8

MAÏS (HUILE DE) RAFFINÉE

Maydis oleum raffinatum

DÉFINITION

Huile grasse obtenue à partir des graines de *Zea mays* L. par pression ou par extraction, suivie d'un raffinage.

CARACTÈRES

Aspect : huile limpide, jaune pâle ou jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole (Eb : 40-60 °C) et au chlorure de méthylène.

Densité : environ 0,920.

Indice de réfraction : environ 1,474.

IDENTIFICATION

A. Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (*2.3.2*).

   Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable au chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,5, ou au maximum 0,3 si l'huile de maïs raffinée est destinée à la fabrication de préparations parentérales, déterminé sur 10,0 g d'huile de maïs raffinée.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 10,0, ou au maximum 5,0 si l'huile de maïs raffinée est destinée à la fabrication de préparations parentérales.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 2,8 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile de maïs raffinée.

Impuretés à réaction alcaline (*2.4.19*). L'huile de maïs raffinée satisfait à l'essai.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile de maïs raffinée :

– *acides gras de longueur de chaîne inférieure à C_{16}* : au maximum 0,6 pour cent,
– *acide palmitique* : 8,6 pour cent à 16,5 pour cent,
– *acide stéarique* : au maximum 3,3 pour cent,
– *acide oléique* : 20,0 pour cent à 42,2 pour cent,
– *acide linoléique* : 39,4 pour cent à 65,6 pour cent,
– *acide linolénique* : 0,5 pour cent à 1,5 pour cent,
– *acide arachidique* : au maximum 0,8 pour cent,
– *acide eicosénoïque* : au maximum 0,5 pour cent,
– *acide béhénique* : au maximum 0,5 pour cent,
– *autres acides gras* : au maximum 0,5 pour cent.

Stérols (*2.4.23*) : au maximum 0,3 pour cent de brassicastérol dans la fraction stérolique de l'huile de maïs raffinée.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'huile de maïs raffinée.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière, à une température ne dépassant pas 25 °C.

ÉTIQUETAGE

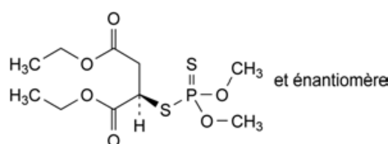
L'étiquette indique :

– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales,
– si l'huile est obtenue par pression mécanique ou par extraction.

01/2008:1343

MALATHION

Malathionum



$C_{10}H_{19}O_6PS_2$ M_r 330,4

[121-75-5]

DÉFINITION

(2*RS*)-2-(Diméthoxyphosphinodithioyl)butanedioate de diéthyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore ou faiblement jaunâtre.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, miscible à l'acétone, au cyclohexane, à l'éthanol à 96 pour cent et aux huiles végétales.

Le malathion se solidifie à environ 3 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *malathion SCR*.

ESSAI

Densité (*2.2.5*) : 1,220 à 1,240.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,1° à + 0,1°.

Dissolvez 2,50 g de malathion dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *eau R, acétonitrile R* (1:3 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de malathion dans le mélange de solvants et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,100 g de *malathion SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de malathion SCR* et 5,0 mg d'*impureté B de malathion SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (10 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* (45:55 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Temps de rétention : impureté B = environ 3,5 min ; impureté A = environ 5 min ; malathion = environ 16 min.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés B et A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 3 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,3 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A et B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 2,000 g de malathion.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en $C_{10}H_{19}O_6PS_2$ en tenant compte de la teneur déclarée du *malathion SCR*.

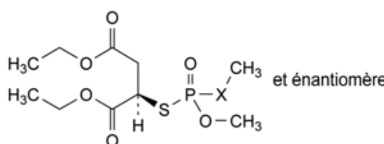
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

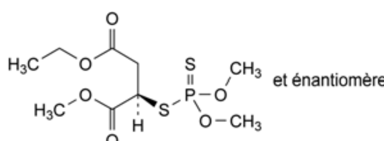
Impuretés spécifiées : A, B.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C.*



A. X = S : (2*RS*)-2-[(méthoxy)(méthylsulfanyl)-*S*-phosphinothioyl]butanedioate de diéthyle (isomalathion),

B. X = O : (2*RS*)-2-(diméthoxy-*S*-phosphinothioyl)butanedioate de diéthyle (maloxon),

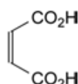


C. (2*RS*)-2-(diméthoxyphosphinodithioyl)butanedioate d'éthyle et de méthyle (analogue méthylé).

01/2008:0365
corrigé 6.0

MALÉIQUE (ACIDE)

Acidum maleicum



$C_4H_4O_4$ M_r 116,1
[110-16-7]

DÉFINITION

L'acide maléique contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide (*Z*)-butènedioïque, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Prélevez 5 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Le pH de la solution est inférieur à 2.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'acide fumarique. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 0,1 g d'acide maléique dans 10 mL d'*eau R* (solution a). A 0,3 mL de solution (a), ajoutez une solution de 10 mg de *résorcinol R* dans 3 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez au bain-marie pendant 15 min ; il ne se développe pas de coloration. A 3 mL de solution (a), ajoutez 1 mL d'*eau de brome R*. Chauffez au bain-marie jusqu'à disparition du brome (15 min). Chauffez ensuite à ébullition, puis refroidissez. A 0,2 mL de cette solution, ajoutez une solution de 10 mg de *résorcinol R* dans 3 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez au bain-marie pendant 15 min. Il se développe une coloration rose-violet.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'acide maléique dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Acide fumarique. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,5 g d'acide maléique dans de l'*acétone R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*acide maléique SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 15 mg d'*acide fumarique SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). A 5 mL de solution témoin (a), ajoutez 5 mL de solution témoin (b).

Déposez séparément sur la plaque 5 µL des solutions à examiner (a) et (b), 5 µL des solutions témoins (a) et (b) et 10 µL de solution témoin (c). Développez dans une cuve non saturée sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 12 volumes d'*acide formique anhydre R*, de 16 volumes de *chloroforme R*, de 32 volumes de *butanol R* et de 44 volumes d'*heptane R*. Faites sécher la plaque à 100 °C pendant 15 min. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît une tache correspondant à l'acide fumarique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Fer. A 10 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 0,05 mL d'*eau de brome R*. Après 5 min, chassez l'excès de brome dans un courant d'air et ajoutez 3 mL de *solution de thiocyanate de potassium R*. Agitez. Préparez le témoin simultanément et dans les mêmes conditions, en utilisant un mélange de 5 mL de *solution à 1 ppm de fer (Fe) R*, de 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, de 6 mL d'*eau R* et de 0,05 mL d'*eau de brome R*. Laissez reposer les 2 solutions pendant 5 min. La solution à examiner n'est pas plus fortement colorée en rouge que le témoin (5 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g d'acide maléique satisfait à l'essai limite D des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 1,00 g d'acide maléique, la teneur en eau n'est pas supérieure à 2,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'acide maléique, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g d'acide maléique dans 50 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* en présence de 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 58,04 mg de $C_4H_4O_4$.

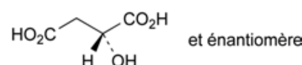
CONSERVATION

En récipient de verre, à l'abri de la lumière.

01/2008:2080
corrigé 6.0

MALIQUE (ACIDE)

Acidum malicum



$C_4H_6O_5$ M_r 134,1
[6915-15-7]

DÉFINITION

Acide (2*RS*)-2-hydroxybutanedioïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool, assez soluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 128 °C à 132 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : spectre de référence de l'acide malique de la Ph. Eur.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,00 g d'acide malique dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances insolubles dans l'eau : au maximum 0,1 pour cent. Dissolvez 25,0 g d'acide malique dans 100 mL d'*eau R*, filtrez la solution sur un filtre de verre fritté (16) (*2.1.2*) taré, lavez le filtre avec de l'*eau R* chaude et séchez à 100-105 °C jusqu'à masse constante. La masse du résidu est au maximum de 25 mg.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 100,0 mg d'acide malique dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg d'*acide fumarique R* et 4,0 mg d'*acide maléique R* dans 25 mL de phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 2,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 20,0 mg d'acide malique dans la phase mobile, ajoutez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 7,8 mm,
- *phase stationnaire* : *résine à exclusion d'ions pour chromatographie R* (9 µm),
- *température* : 37 °C.

Phase mobile : *acide sulfurique 0,005 M*.

Débit : 0,6 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Rétention relative par rapport à l'acide malique (temps de rétention = environ 10 min) : impureté B = environ 0,8 ; impureté A = environ 1,5.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté B et à l'acide malique.

Limites :

- *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
- *impureté B* : au maximum 0,25 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
- *total des autres impuretés* : au maximum 2,5 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,02 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'acide malique satisfait à l'essai limite F. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'acide malique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide malique.

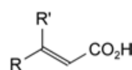
DOSAGE

Dissolvez 0,500 g d'acide malique dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 67,05 mg de $C_4H_6O_5$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



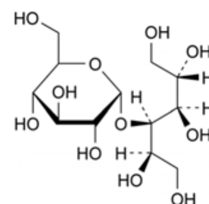
A. R = CO_2H, R′ = H : acide (*E*)-butènedioïque (acide fumarique),

B. R = H, R′ = CO_2H : acide (*Z*)-butènedioïque (acide maléique).

01/2009:1235

MALTITOL

Maltitolum



$C_{12}H_{24}O_{11}$ M_r 344,3

[585-88-6]

DÉFINITION

4-*O*-α-D-Glucopyranosyl-D-glucitol (D-maltitol).

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *maltitol SCR*.

B. Point de fusion (*2.2.14*) : 148 °C à 151 °C.

C. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 105,5 à + 108,5 (substance anhydre).

Dissolvez 5.00 g de maltitol dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de maltitol dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *maltitol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *maltitol SCR* et 25 mg de *sorbitol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, acétate d'éthyle R, propanol R* (10:20:70 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 17 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution d'acide 4-aminobenzoïque R*. Séchez dans un courant d'air froid jusqu'à disparition de l'acétone. Chauffez à 100-105 °C pendant 15 min. Laissez refroidir et pulvérisez une solution de *periodate de sodium R* à 2 g/L. Séchez dans un courant d'air froid. Chauffez à 100 °C pendant 15 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 5,0 g de maltitol dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 20 µS·cm^{-1}.

Dissolvez 20,0 g de maltitol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Mesurez la conductivité de la solution tout en maintenant doucement sous agitation magnétique.

Sucres réducteurs : au maximum 0,2 pour cent, exprimé en équivalent glucose.

Dissolvez 5,0 g de maltitol dans 6 mL d'*eau R* en chauffant légèrement. Refroidissez et ajoutez 20 mL de *solution cupri-citrique R* et quelques billes de verre. Chauffez de façon à assurer l'ébullition en 4 min. Maintenez l'ébullition pendant 3 min. Refroidissez rapidement et ajoutez 100 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 2,4 pour cent *V/V* et 20,0 mL d'*iode 0,025 M*. Ajoutez, sans cesser d'agiter, 25 mL d'un mélange de 6 volumes d'*acide chlorhydrique R* et de 94 volumes d'*eau R*. Lorsque le précipité est dissous, titrez l'excès d'iode par le *thiosulfate de sodium 0,05 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* ajouté vers la fin du titrage. La quantité de *thiosulfate de sodium 0,05 M* utilisée est au minimum de 12,8 mL.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 g de maltitol dans 20 mL d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,50 g de *maltitol SCR* dans 2,0 mL d'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 0,5 g de *maltitol R* et 0,5 g de *sorbitol R* dans 5 mL d'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse de cations, forte, sous forme calcique R* (9 µm),
– *température* : 85 ± 1 °C.

Phase mobile : *eau R* dégazée.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : réfractomètre maintenu à température constante.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du maltitol.

Rétention relative par rapport au maltitol (temps de rétention = environ 16 min) : impureté B = environ 0,8 ; impureté A = environ 1,8.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus au maltitol et à l'impureté A.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Plomb (*2.4.10*) : au maximum 0,5 ppm.

Nickel (*2.4.15*) : au maximum 1 ppm.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de maltitol.

Contamination microbienne

Si le maltitol est destiné à la fabrication de préparations parentérales :

– DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Si le maltitol n'est pas destiné à la fabrication de préparations parentérales :

– DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*),
– DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*),
– absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*),
– absence de salmonelles (*2.6.13*).

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). Si le maltitol est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes :

– moins de 4 UI/g pour les préparations parentérales dont la concentration en maltitol est inférieure à 100 g/L,
– moins de 2,5 UI/g pour les préparations parentérales dont la concentration en maltitol est supérieure ou égale à 100 g/L.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

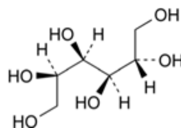
Calculez la teneur pour cent en D-maltitol à partir de la teneur déclarée du *maltitol SCR*.

ÉTIQUETAGE

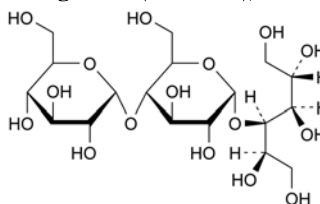
L'étiquette indique :

– dans les cas appropriés, la concentration maximale en endotoxines bactériennes,
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

IMPURETÉS



A. D-glucitol (D-sorbitol),



B. *O*-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-*O*-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-D-glucitol (maltotriitol).

01/2008:1236

MALTITOL LIQUIDE

Maltitolum liquidum

DÉFINITION

Solution aqueuse d'amidon partiellement hydrolysé puis hydrogéné, composé d'un mélange majoritaire en 4-*O*-α-D-glucopyranosyl-D-glucitol (D-maltitol) avec du D-glucitol (D-sorbitol) et des oligo- et polyosides hydrogénés.

Monographies M

Teneur :

– *D-maltitol* ($C_{12}H_{24}O_{11}$) : au minimum 50,0 pour cent *m/m* (substance anhydre) et 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur indiquée sur l'étiquette,
– *D-sorbitol* ($C_6H_{14}O_6$) : au maximum 8,0 pour cent *m/m* (substance anhydre),
– *substance anhydre* : 68,0 pour cent *m/m* à 85,0 pour cent *m/m*.

CARACTÈRES

Aspect : liquide sirupeux, limpide et incolore.

Solubilité : miscible à l'eau et au glycérol.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Prélevez 0,35 g de maltitol liquide et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *maltitol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *maltitol SCR* et 20 mg de *sorbitol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, acétate d'éthyle R, propanol R* (10:20:70 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 17 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution d'acide 4-aminobenzoïque R*. Séchez dans un courant d'air froid jusqu'à disparition de l'acétone. Chauffez à 100-105 °C pendant 15 min. Laissez refroidir et pulvérisez une solution de *periodate de sodium R* à 2 g/L. Séchez dans un courant d'air froid. Chauffez à 100 °C pendant 15 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et sa coloration à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. A 3 mL d'une solution récemment préparée de *pyrocatéchol R* à 100 g/L, ajoutez 6 mL d'*acide sulfurique R* tout en refroidissant dans de l'eau glacée. A 3 mL de mélange refroidi, ajoutez 0,3 mL de solution S (voir Essai). Chauffez doucement à feu nu pendant environ 30 s. Il se développe une coloration rose.

ESSAI

Solution S. Prélevez 7,0 g de maltitol liquide et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 10 µS·cm^{-1}, mesuré sur le maltitol liquide non dilué, tout en maintenant doucement sous agitation magnétique.

Sucres réducteurs : au maximum 0,2 pour cent, exprimé en équivalent glucose.

A 5,0 g de maltitol liquide, ajoutez 6 mL d'*eau R,* 20 mL de *solution cupri-citrique R* et quelques billes de verre. Chauffez de façon à assurer l'ébullition en 4 min. Maintenez l'ébullition pendant 3 min. Refroidissez rapidement et ajoutez 100 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 2,4 pour cent *V/V* et 20,0 mL d'*iode 0,025 M*. Ajoutez, sans cesser d'agiter, 25 mL d'un mélange de 6 volumes d'*acide chlorhydrique R* et de 94 volumes d'*eau R*. Lorsque le précipité est dissous, titrez l'excès d'iode par le *thiosulfate de sodium 0,05 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* ajouté vers la fin du titrage. La quantité de *thiosulfate de sodium 0,05 M* utilisée n'est pas inférieure à 12,8 mL.

Plomb (*2.4.10*) : au maximum 0,5 ppm.

Nickel (*2.4.15*) : au maximum1 ppm.

Eau (*2.5.12*) : 15,0 pour cent *m/m* à 32,0 pour cent *m/m*, déterminé sur 0,100 g de maltitol liquide. Utilisez comme solvant un mélange à volumes égaux de *méthanol anhydre R* et de *formamide R*. Effectuez le titrage à environ 50 °C.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Mélangez 1,00 g de maltitol liquide avec 20 mL d'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *maltitol SCR* dans 2 mL d'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 8,0 mg de *sorbitol SCR* dans 2 mL d'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 50 mg de *maltitol R* et 50 mg de *sorbitol R* dans 2 mL d'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse de cations, forte, sous forme calcique R* (9 µm),
– *température* : 85 ± 2 °C.

Phase mobile : *eau R* dégazée.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : réfractomètre maintenu à température constante.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du maltitol.

Rétention relative par rapport au maltitol (temps de rétention = environ 16 min) : sorbitol = environ 1,8.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus au sorbitol et au maltitol.

Calculez les teneurs pour cent en D-maltitol et en D-sorbitol à partir des teneurs déclarées du *maltitol SCR* et du *sorbitol SCR*.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la teneur en D-maltitol.

07/2009:1542

MALTODEXTRINE

Maltodextrinum

DÉFINITION

Mélange de glucose, de diosides et de polyosides, obtenu par hydrolyse partielle de l'amidon.

Le degré d'hydrolyse, exprimé en équivalent dextrose (ED), est inférieur à 20 (valeur nominale).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés blancs ou sensiblement blancs, légèrement hygroscopiques.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 0,1 g de maltodextrine dans 2,5 mL d'*eau R* et chauffez avec 2,5 mL de *solution cupri-tartrique R*. Il se forme un précipité rouge.

B. Plongez dans une solution de maltodextrine à 100 g/L et pendant 1 s, un bâtonnet approprié dont la zone réactive contient de la glucose-oxydase, de la peroxydase et une substance donneuse d'hydrogènes telle que la tétraméthylbenzidine. Observez la zone réactive ; dans les 60 s qui suivent, sa couleur passe du jaune au vert ou au bleu.

C. La maltodextrine se présente en poudre ou en granulés.

D. Equivalent dextrose (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 12,5 g de maltodextrine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 7,0.

Mélangez 1 mL d'une solution de *chlorure de potassium R* à 223,6 g/L et 30 mL de solution S.

Dioxyde de soufre (*2.5.29*) : au maximum 20 ppm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 30 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai E. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 6,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 10,00 g de maltodextrine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de maltodextrine.

Equivalent dextrose (ED) : ne diffère pas de plus de 2 unités ED de la valeur nominale.

Dans une fiole jaugée de 500 mL, dissolvez une quantité de maltodextrine, correspondant à 2,85-3,15 g de glucides réducteurs, calculés en équivalent dextrose, dans de l'*eau R* et complétez à 500,0 mL avec le même solvant. Transférez la solution dans une burette de 50 mL.

Introduisez 25,0 mL de *solution cupri-tartrique R* dans une fiole de 250 mL et ajoutez 18,5 mL de solution à examiner contenue dans la burette, mélangez et ajoutez quelques billes de verre. Placez la fiole sur une plaque chauffante préalablement réglée pour que la solution commence à bouillir après 2 min ± 15 s. Maintenez à ébullition pendant exactement 120 s, ajoutez 1 mL d'une solution de *bleu de méthylène R* à 1 g/L et titrez par la solution à examiner (V_1) jusqu'à disparition de la coloration bleue. Maintenez la solution à ébullition pendant tout le titrage.

Etalonnez la solution cupri-tartrique avec une solution de *glucose R* à 6,00 g/L (V_0).

Calculez l'équivalent dextrose à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{300 \times V_0 \times 100}{V_1 \times M \times D}$$

V_0 = volume total de solution étalon de glucose, en millilitres,

V_1 = volume total de solution à examiner, en millilitres,

M = masse de l'échantillon, en grammes,

D = teneur pour cent de matière sèche dans la substance.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique l'équivalent dextrose (ED) (= valeur nominale).

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour la maltodextrine utilisée comme diluant et liant dans les comprimés et les capsules.

Equivalent dextrose (voir Essai).

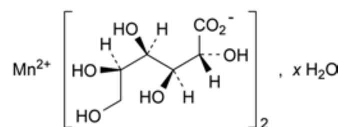
Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Aptitude à l'écoulement des poudres (*2.9.36*).

04/2008:2162

MANGANÈSE (GLUCONATE DE)

Mangani gluconas



$C_{12}H_{22}MnO_{14},xH_2O$ M_r 445,2 (substance anhydre)

DÉFINITION

D-Gluconate de manganèse(II) anhydre ou hydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou rose pâle, légèrement hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre, insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de gluconate de manganèse dans 1 mL d'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *gluconate de calcium SCR* dans 1 mL d'*eau R*, en chauffant si nécessaire dans un bain-marie à 60 °C.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R* (5-40 µm) [ou *plaque au gel de silice pour CCM R* (2-10 µm)].

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, acétate d'éthyle R, eau R, éthanol à 96 pour cent R* (10:10:30:50 *V/V/V/V*).

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à 100-105 °C pendant 20 min, puis laissez refroidir à température ambiante.

Détection : pulvérisez une solution contenant 25 g/L de *molybdate d'ammonium R* et 10 g/L de *sulfate de cérium R* dans de l'*acide sulfurique dilué R* puis chauffez à 100-105 °C pendant environ 10 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Dissolvez 50 mg de gluconate de manganèse dans 5 mL d'*eau R*, puis ajoutez 0,5 mL de *solution de sulfure d'ammonium R*. Il se forme un précipité rose pâle qui se dissout après addition de 1 mL d'*acide acétique glacial R*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de gluconate de manganèse dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 6 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Saccharose et sucres réducteurs. Dissolvez 0,5 g de gluconate de manganèse dans un mélange de 2 mL d'*acide chlorhydrique R1* et de 10 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition pendant 5 min et laissez refroidir. Ajoutez 10 mL de *solution de carbonate de sodium R* et laissez reposer pendant 10 min, puis complétez à 25 mL avec de l'*eau R* et filtrez. A 5 mL du filtrat, ajoutez 2 mL de *solution cupri-tartrique R* et chauffez à ébullition pendant 1 min. Laissez reposer pendant 2 min. Il ne se forme pas de précipité rouge.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 500 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm.

Dissolvez 2,0 g de gluconate de manganèse dans un mélange de 10 mL d'*acide acétique R* et de 90 mL d'*eau distillée R*.

Zinc : au maximum 50 ppm.

A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique R* et 0,1 mL de *solution de ferrocyanure de potassium R*. Après 30 s, si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 1,0 mL de *solution à 10 ppm de zinc (Zn) R*, de 9 mL d'*eau R*, de 1 mL d'*acide sulfurique R* et de 0,1 mL de *solution de ferrocyanure de potassium R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de gluconate de manganèse dans 20 mL d'*eau R*, en chauffant dans un bain-marie à 60 °C. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 9,0 pour cent, déterminé sur 80 mg de gluconate de manganèse.

Contamination microbienne. Le gluconate de manganèse satisfait à une limite du nombre de germes aérobies viables totaux (*2.6.12*) de 10^3 microorganismes par gramme, déterminé par dénombrement sur plaque.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de gluconate de manganèse dans 50 mL d'*eau R*. Ajoutez 10 mg d'*acide ascorbique R*, 20 mL de *solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,0 R* et 0,2 mL d'une solution de *mordant noir 11 R* à 2 g/L dans la *triéthanolamine R*. Titrez par l'*édétate de sodium 0,1 M* jusqu'à virage du violet au bleu pur.

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 44,52 mg de $C_{12}H_{22}MnO_{14}$.

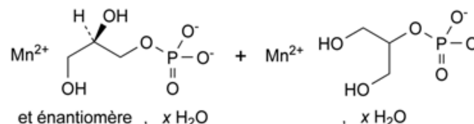
CONSERVATION

En récipient étanche, non métallique.

01/2008:2163
corrigé 6.4

MANGANÈSE (GLYCÉROPHOSPHATE DE) HYDRATÉ

Mangani glycerophosphas hydricus



$C_3H_7MnO_6P,xH_2O$ M_r 225,0 (substance anhydre)

DÉFINITION

Mélange, en proportions variables, de phosphate de (2*RS*)-2,3-dihydroxypropyle et de manganèse(II) hydraté et de phosphate de 2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyle et de manganèse(II) hydraté.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou rose pâle, hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. La substance à examiner est facilement soluble dans les acides minéraux dilués.

IDENTIFICATION

A. Dans un tube à essai muni d'un tube à dégagement, mélangez 1 g de substance à examiner et 1 g d'*hydrogénosulfate de potassium R*. Chauffez fortement. Recueillez les vapeurs blanches sur un papier filtre imprégné d'une solution extemporanée de *nitroprussiate de sodium R* à 10 g/L. Le papier filtre se colore en bleu en présence de *pipéridine R*.

B. Dispersez 50 mg de substance à examiner dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution de sulfure d'ammonium R*. Il se forme un précipité rose pâle qui se dissout après addition de 1 mL d'*acide acétique R*.

C. Dans un creuset, calcinez 0,1 g de substance à examiner. Reprenez le résidu dans 5 mL d'*acide nitrique R* et chauffez au bain-marie pendant 1 min. Filtrez. Le filtrat donne la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Filtrez si nécessaire. Ajoutez de l'*ammoniaque dilué R1* jusqu'à obtention d'un précipité. Dissolvez en ajoutant la quantité minimale nécessaire d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R*.

Glycérol et substances solubles dans l'éthanol à 96 pour cent : au maximum 1,0 pour cent.

Agitez 1,00 g de substance à examiner avec 25 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* pendant 1 min. Filtrez. Evaporez le filtrat au bain-marie et desséchez le résidu à 70 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 10 mg.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,15 pour cent.

Dissolvez 0,22 g de substance à examiner dans un mélange de 1 mL d'*acide nitrique R* et de 10 mL d'*eau R* puis complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Phosphates (*2.4.11*) : au maximum 0,3 pour cent.

Prélevez 1,0 mL de solution S et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 10 mL de cette solution, ajoutez 140 mL d'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,2 pour cent.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 12,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de substance à examiner.

DOSAGE

A 0,200 g de substance à examiner, ajoutez 1,5 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*, 50 mL d'*eau R*, 10 mg d'*acide ascorbique R* et 20 mL de *solution tampon de chlorure d'ammonium pH 10,0 R*. Agitez jusqu'à dissolution. Ajoutez immédiatement 0,3 mL d'une solution de *mordant noir 11 R* à 2 g/L dans la *triéthanolamine R* et titrez par l'*édétate de sodium 0,1 M* jusqu'à virage du violet au bleu franc.

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 22,50 mg de $C_3H_7MnO_6P$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:1543
corrigé 6.0

MANGANÈSE (SULFATE DE) MONOHYDRATÉ

Mangani sulfas monohydricus

$MnSO_4,H_2O$ — M_r 169,0
[10034-96-5]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance calcinée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline rose pâle, faiblement hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

B. Dissolvez 50 mg de sulfate de manganèse monohydraté dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution de sulfure d'ammonium R*. Il se forme un précipité rose pâle qui se dissout par addition de 1 mL d'*acide acétique anhydre R*.

C. Perte à la calcination (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de sulfate de manganèse monohydraté dans de l'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm, déterminé avec la solution S.

Zinc : au maximum 50 ppm.

A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique R* et 0,1 mL de *solution de ferrocyanure de potassium R*. Si après 30 s, la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 5 mL de *solution à 10 ppm de zinc (Zn) R*, de 5 mL d'*eau R*, de 1 mL d'*acide sulfurique R* et de 0,1 mL de *solution de ferrocyanure de potassium R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la calcination : 10,0 pour cent à 12,0 pour cent, déterminé à 500 ± 50 °C sur 1,00 g de sulfate de manganèse monohydraté.

DOSAGE

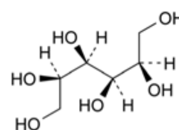
Dissolvez 0,150 g de sulfate de manganèse monohydraté dans 50 mL d'*eau R*. Ajoutez 10 mg d'*acide ascorbique R*, 20 mL de *solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,0 R* et 0,2 mL d'une solution de *mordant noir 11 R* à 2 g/L dans la *triéthanolamine R*. Titrez par l'*édétate de sodium 0,1 M* jusqu'à virage du violet au bleu franc.

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 15,10 mg de $MnSO_4$.

04/2009:0559

MANNITOL

Mannitolum



$C_6H_{14}O_6$ — M_r 182,2
[69-65-8]

DÉFINITION

D-Mannitol.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou granulés à écoulement fluide, blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le mannitol présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 23 à + 25 (substance anhydre).

Dissolvez 2,00 g de mannitol et 2,6 g de *tétraborate de disodium R* dans environ 20 mL d'*eau R* à 30 °C ; maintenez sous agitation constante pendant 15-30 min sans poursuivre le chauffage. Prélevez la solution limpide qui en résulte et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

B. Point de fusion (*2.2.14*) : 165 °C à 170 °C.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *mannitol SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément dans 2 récipients en verre 25 mg de substance à examiner et 25 mg de substance de référence dans 0,25 mL d'*eau distillée R* sans chauffage. Les solutions obtenues sont limpides. Evaporez à siccité par chauffage dans un four à micro-ondes à une puissance de 1000-1300 W pendant 15-30 min ou par chauffage dans un four sous vide à 100 °C. Des poudres non collantes, blanches ou légèrement jaunâtres sont obtenues. Enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de mannitol dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Monographies M

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *mannitol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *mannitol R* et 25 mg de *sorbitol R* dans de l'*eau R* puis complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *eau R, acétate d'éthyle R, propanol R* (10:20:70 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution d'acide 4-aminobenzoïque R.* Séchez dans un courant d'air froid jusqu'à disparition de l'acétone. Chauffez à 100 °C pendant 15 min. Laissez refroidir et pulvérisez une solution de *periodate de sodium R* à 2 g/L. Séchez dans un courant d'air froid. Chauffez à 100 °C pendant 15 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 5,0 g de mannitol dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 20 $\mu S \cdot cm^{-1}$.

Dissolvez 20,0 g de mannitol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, préparée à partir d'*eau distillée R*, en chauffant à 40-50 °C et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Mesurez la conductivité de la solution après refroidissement tout en maintenant doucement sous agitation magnétique.

Sucres réducteurs : au maximum 0,2 pour cent (exprimé en équivalent glucose).

Dissolvez 5,0 g de mannitol dans 25 mL d'*eau R* en chauffant légèrement. Refroidissez et ajoutez 20 mL de *solution cupri-citrique R* et quelques billes de verre. Chauffez de façon à assurer l'ébullition en 4 min. Maintenez l'ébullition pendant 3 min. Refroidissez rapidement et ajoutez 100 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 2,4 pour cent *V/V* et 20,0 mL d'*iode 0,025 M*. Ajoutez, sans cesser d'agiter, 25 mL d'un mélange de 6 volumes d'*acide chlorhydrique R* et de 94 volumes d'*eau R*. Lorsque le précipité est dissous, titrez l'excès d'iode par le *thiosulfate de sodium 0,05 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* ajouté vers la fin du titrage. La quantité de *thiosulfate de sodium 0,05 M* utilisée est au minimum de 12,8 mL.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 g de mannitol dans 25 mL d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,50 g de *mannitol SCR* dans 2,5 mL d'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (c). Prélevez 0,5 mL de solution témoin (b) et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (d). Dissolvez 0,5 g de *mannitol R* et 0,5 g de *sorbitol R* (impureté A) dans 5 mL d'*eau R* puis complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (e). Dissolvez 0,1 g de *maltitol R* (impureté B) et 0,1 g d'*isomalt R* (impureté C) dans 5 mL d'*eau R* puis complétez à 100 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,

– *phase stationnaire* : *résine échangeuse de cations, forte, sous forme calcique R* (9 µm),

– *température* : 85 ± 1 °C.

Phase mobile : *eau R* dégazée.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : réfractomètre maintenu à température constante.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c), (d) et (e).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du mannitol.

Rétention relative par rapport au mannitol (temps de rétention = environ 22 min) : impureté C (éluée sous forme de 2 pics) = environ 0,7 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté A = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus au mannitol et à l'impureté A.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),

– *impureté C* : pour la somme de la surface des 2 pics, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),

– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),

– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Plomb (*2.4.10*) : au maximum 0,5 ppm.

Dissolvez le mannitol dans 150,0 mL du mélange de solvants prescrit.

Nickel (*2.4.15*) : au maximum 1 ppm.

Dissolvez le mannitol dans 150,0 mL du mélange de solvants prescrit.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de mannitol. Utilisez comme solvant 40 mL d'un mélange à volumes égaux de *méthanol anhydre R* et de *formamide R* à environ 50 °C.

Contamination microbienne

Si le mannitol est destiné à la fabrication de préparations parentérales :

– DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Si le mannitol n'est pas destiné à la fabrication de préparations parentérales :

– DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*),

– DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*),

– absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*),

– absence de salmonelles (*2.6.13*).

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). Si le mannitol est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes :

– moins de 4 UI/g pour les préparations parentérales dont la concentration en mannitol est inférieure ou égale à 100 g/L,

– moins de 2,5 UI/g pour les préparations parentérales dont la concentration en mannitol est supérieure à 100 g/L.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en D-mannitol à partir de la surface des pics et de la teneur déclarée du *mannitol SCR*.

ÉTIQUETAGE

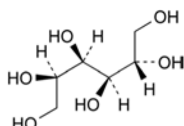
L'étiquette indique :

– dans les cas appropriés, la concentration maximale en endotoxines bactériennes,

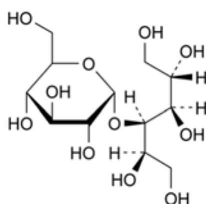
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

IMPURETÉS

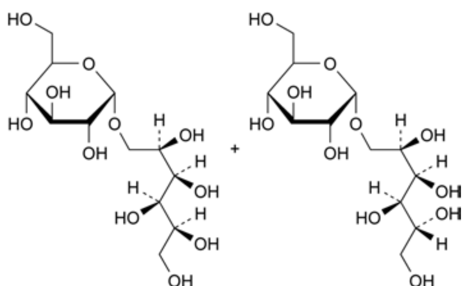
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. D-glucitol (D-sorbitol),



B. 4-*O*-α-D-glucopyranosyl-D-glucitol (D-maltitol),



C. mélange de 6-*O*-α-D-glucopyranosyl-D-glucitol et 1-*O*-α-D-glucopyranosyl-D-mannitol (isomalt).

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le mannitol utilisé comme diluant dans les comprimés et les capsules.

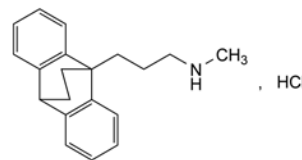
Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Aptitude à l'écoulement des poudres (*2.9.36*).

07/2010:1237

MAPROTILINE (CHLORHYDRATE DE)

Maprotilini hydrochloridum



$C_{20}H_{24}ClN$ M_r 313,9

[10347-81-6]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 3-(9,10-éthanoanthracén-9(10*H*)-yl)-*N*-méthylpropan-1-amine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, assez soluble dans le chlorure de méthylène, très peu soluble dans l'acétone.

Le chlorhydrate de maprotiline présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de maprotiline dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 100 mL avec le même acide.

Région spectrale : 250-300 nm.

Maximums d'absorption : à 265 nm et 272 nm.

Minimum d'absorption : à 268 nm.

Rapport d'absorbance : A_{272}/A_{265} = 1,1 à 1,3.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparison : *chlorhydrate de maprotiline SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de chlorhydrate de maprotiline dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *chlorhydrate de maprotiline SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*impureté D de maprotiline SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 2 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acétate d'éthyle R, ammoniaque diluée R1, 2-butanol R* (4:5:14 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur la moitié de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Prélevez 0,5 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 2 mL avec du *méthanol R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de maprotiline dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de maprotiline dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 1,0 mg d'*impureté D de maprotiline SCR* dans la solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la solution à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez environ 0,580 g d'*acétate d'ammonium R* dans 200 mL d'*eau R* et ajoutez 2 mL d'une solution d'*ammoniaque concentrée R* à 70 g/L. Ajoutez 150 mL de *2-propanol R* et 650 mL de *méthanol R* ; le pH apparent est compris entre 8,2 et 8,4.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 272 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la maprotiline.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté D.

Rétention relative par rapport à la maprotiline (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,7 ; impureté D = environ 0,8 ; impureté E = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : 1,8 à 3,2 entre les pics dus à l'impureté D et à la maprotiline ; si nécessaire, ajustez le pH de la phase mobile, en ajoutant par tranche de 0,1 unité pH une solution d'*acide acétique R* à 50 pour cent *V/V* si la résolution est inférieure à 1,8 ou une solution d'*ammoniaque concentrée R* à 70 g/L si la résolution est supérieure à 3,2.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 80 °C sous une pression ne dépassant pas 2,5 kPa pendant 6 h sur 1,000 g de chlorhydrate de maprotiline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de maprotiline.

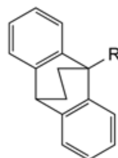
DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de maprotiline dans un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 31,39 mg de $C_{20}H_{24}ClN$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E.*

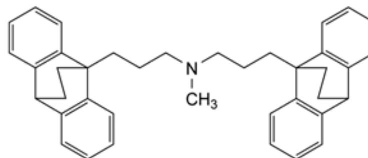


A. R = CH=CH-CH=O : 3-(9,10-éthanoanthracén-9(10*H*)-yl)prop-2-énal,

C. R = CH_2-CH_2-CH_2-NH_2 : 3-(9,10-éthanoanthracén-9(10*H*)-yl)propan-1-amine,

D. R = CH=CH-CH_2-NH-CH_3 : 3-(9,10-éthanoanthracén-9-(10*H*)-yl)-*N*-méthylprop-2-én-1-amine (déshydromaprotiline),

E. R = CH_2-CH_2-CH_2-N$(CH_3)_2$: 3-(9,10-éthanoanthracén-9(10*H*)-yl)-*N,N*-diméthylpropan-1-amine,

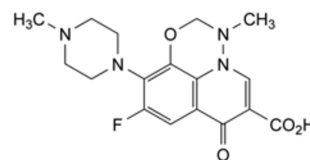


B. 3-(9,10-éthanoanthracén-9(10*H*)-yl)-*N*-[3-(9,10-éthanoanthracén-9(10*H*)-yl)propyl]-*N*-méthylpropan-1-amine.

04/2008:2233
corrigé 7.0

MARBOFLOXACINE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Marbofloxacinum ad usum veterinarium



$C_{17}H_{19}FN_4O_4$ M_r 362,4
[115550-35-1]

DÉFINITION

Acide 9-fluoro-3-méthyl-10-(4-méthylpipérazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[3,2,1-*ij*][4,1,2]benzoxadiazine-6-carboxylique.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline jaune clair.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, assez soluble ou peu soluble dans le chlorure de méthylène, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *marbofloxacine SCR.*

ESSAI

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,20, déterminé à 450 nm.

Dissolvez 0,400 g de substance à examiner dans de la *solution tampon borate pH 10,4 R* et complétez à 10,0 mL avec la même solution tampon.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Mélange de solvants : *méthanol R, eau R* (23:77 *V/V*).

Solution à examiner. A 0,100 g de substance à examiner, ajoutez 80 mL de mélange de solvants, traitez aux ultrasons jusqu'à dissolution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *marbofloxacine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé à groupement polaire intercalé postgreffé R* (3,5 μm),
- *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 230 volumes de *méthanol R* et 5 volumes d'*acide acétique glacial R* avec 770 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 2,70 g/L contenant 3,50 g/L d'*octanesulfonate de sodium R* préalablement ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 315 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la marbofloxacine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *marbofloxacine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et E.

Rétention relative par rapport à la marbofloxacine (temps de rétention = environ 33 min) : impureté B = environ 0,5 ; impureté A = environ 0,7 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté D = environ 1,3 ; impureté E = environ 1,5.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté C et à la marbofloxacine et au minimum 4,0 entre les pics dus à la marbofloxacine et à l'impureté D.

Limites :
- *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté E par 1,5,
- *impuretés C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 0,5 g de substance à examiner dans de l'*acide acétique dilué R* et complétez à 30 mL avec le même solvant. Le filtrat satisfait à l'essai E en ajoutant 2 mL d'*eau R* au lieu de 2 mL de *solution tampon pH 3,5 R*. Préparez la solution témoin avec 5 mL de *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner dans un creuset de platine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de substance à examiner dans 80 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 36,24 mg de $C_{17}H_{19}FN_4O_4$.

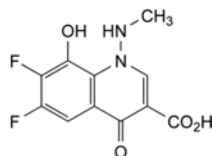
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

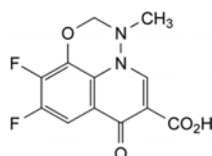
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

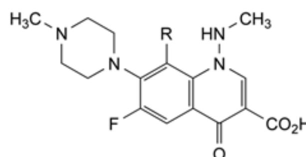
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: F.*



A. acide 6,7-difluoro-8-hydroxy-1-(méthylamino)-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,



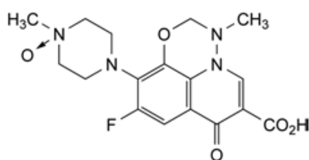
B. acide 9,10-difluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[3,2,1-*ij*][4,1,2]benzoxadiazine-6-carboxylique,



C. R = F : acide 6,8-difluoro-1-(méthylamino)-7-(4-méthylpipérazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,

D. R = OH : acide 6-fluoro-8-hydroxy-1-(méthylamino)-7-(4-méthylpipérazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,

E. R = O-C_2H_5 : acide 8-éthoxy-6-fluoro-1-(méthylamino)-7-(4-méthylpipérazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,

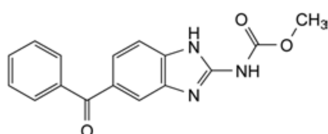


F. 1-oxyde de 4-[6-carboxy-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[3,2,1-*ij*][4,1,2]benzoxadiazin-10-yl]-1-méthylpipérazine.

01/2008:0845
corrigé 7.0

MÉBENDAZOLE

Mebendazolum



$C_{16}H_{13}N_3O_3$ M_r 295,3
[31431-39-7]

DÉFINITION

(5-Benzoyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamate de méthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

Le mébendazole présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du mébendazole de la Ph. Eur.*

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de mébendazole dans du *diméthylformamide R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de *mébendazole pour conformité du système SCR* dans du *diméthylformamide R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *diméthylformamide R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *diméthylformamide R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– phase stationnaire : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*acétate d'ammonium R* à 7,5 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	80 → 70	20 → 30
15 - 20	70 → 10	30 → 90
20 - 25	10	90

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 250 nm.

Injection : 10 µL.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *mébendazole pour conformité du système SCR*.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté G par 1,4,
– *impureté G* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de mébendazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de mébendazole.

DOSAGE

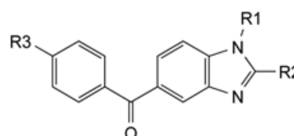
Dissolvez 0,250 g de mébendazole dans 3 mL d'*acide formique anhydre R* et ajoutez 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 29,53 mg de $C_{16}H_{13}N_3O_3$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. R1 = R3 = H, R2 = NH_2 : (2-amino-1*H*-benzimidazol-5-yl)phénylméthanone,

B. R1 = R3 = H, R2 = OH : (2-hydroxy-1*H*-benzimidazol-5-yl)phénylméthanone,

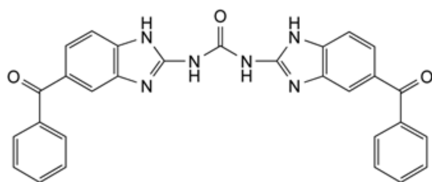
C. R1 = CH_3, R2 = NH_2, R3 = H : (2-amino-1-méthyl-1*H*-benzimidazol-5-yl)phénylméthanone,

D. R1 = CH_3, R2 = NH-CO-OCH_3, R3 = H : (5-benzoyl-1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamate de méthyle,

E. R1 = R3 = H, R2 = NH-CO-OC_2H_5 : (5-benzoyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamate d'éthyle,

F. R1 = H, R2 = NH-CO-OCH_3, R3 = CH_3 : [5-(4-méthylbenzoyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle,

Monographies M

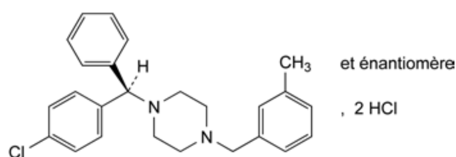


G. *N,N'*-bis(5-benzoyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)urée.

01/2011:0622

MÉCLOZINE (DICHLORHYDRATE DE)

Meclozini dihydrochloridum



$C_{25}H_{29}Cl_3N_2$ M_r 463,9

[1104-22-9]

DÉFINITION

Dichlorhydrate de 1-[(*RS*)-(4-chlorophényl)phénylméthyl]-4-[(3-methylphenyl)methyl]pipérazine.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou blanc-jaune, légèrement hygroscopique.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 15,0 mg de dichlorhydrate de méclozine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M.*

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximum d'absorption : à 232 nm.

Absorption spécifique au maximum d'absorption : 345 à 380 (substance anhydre).

La solution présente également une faible absorbance sans maximum défini entre 260 nm et 300 nm.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *dichlorhydrate de méclozine SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de dichlorhydrate de méclozine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg de *dichlorhydrate de méclozine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *diéthylamine R, toluène R, cyclohexane R* (10:15:75 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air chaud pendant 5 min.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez environ 15 mg de dichlorhydrate de méclozine dans 2 mL d'*éthanol à 96 pour cent R.* La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Acidité ou alcalinité. Calculez l'acidité ou l'alcalinité à partir des volumes de titrage obtenus dans le dosage à l'aide de l'équation suivante :

$$A = V_2 - 2V_1$$

V_1 = volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* ajouté jusqu'au 1er point d'inflexion,

V_2 = volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* ajouté jusqu'au 2e point d'inflexion.

A n'est pas inférieur à – 0,3 mL ni supérieur à 0,3 mL pour une prise d'essai de 0,350 g.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de dichlorhydrate de méclozine dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 7,5 mg d'*impureté B de méclozine SCR* et 7,5 mg d'*impureté H de méclozine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé postgreffé R* (3,5 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*ammoniaque concentrée R* à 0,1 pour cent *V/V*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	60	40
3 - 13	60 → 15	40 → 85
13 - 23	15 → 5	85 → 95
23 - 33	5	95

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés B et H.

Rétention relative par rapport à la méclozine (temps de rétention = environ 18 min) : impureté B = environ 0,45 ; impureté H = environ 0,49.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés B et H.

Monographies M

Limites :

– *impureté B* : au maximum 1,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de dichlorhydrate de méclozine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dichlorhydrate de méclozine.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de dichlorhydrate de méclozine dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 46,39 mg de $C_{25}H_{29}Cl_3N_2$.

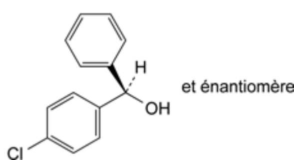
CONSERVATION

En récipient étanche.

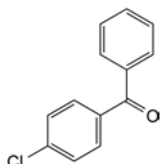
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B.

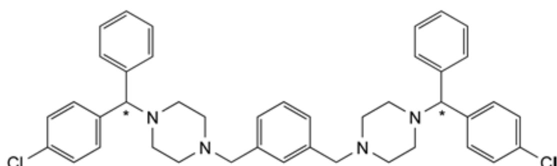
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: C, D, E, F, H.*



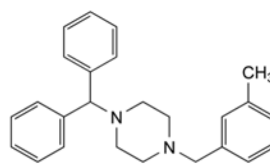
B. (*RS*)-(4-chlorophényl)phénylméthanol,



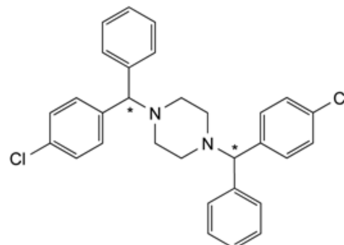
C. (4-chlorophényl)phénylméthanone (4-chlorobenzophénone),



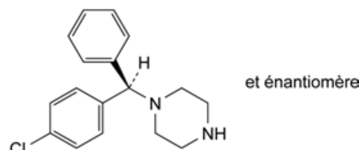
D. 1,1′-(1,3-phénylènebisméthylène)bis[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]pipérazine],



E. 1-(diphénylméthyl)-4-[(3-méthylphényl)méthyl]pipérazine,



F. 1,4-bis[(4-chlorophényl)phénylméthyl]pipérazine,

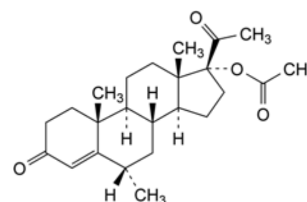


H. 1-[(*RS*)-(4-chlorophényl)phénylméthyl]pipérazine.

01/2008:0673

MÉDROXYPROGESTÉRONE (ACÉTATE DE)

Medroxyprogesteroni acetas



$C_{24}H_{34}O_4$ M_r 386,5
[71-58-9]

DÉFINITION

Acétate de 6-méthyl-3,20-dioxoprégn-4-én-17-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acétate de médroxyprogestérone SCR.*

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 47 à + 53 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g d'acétate de médroxyprogestérone dans de l'*acétone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Impureté F. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g d'acétate de médroxyprogestérone dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Monographies M

Solution témoin. A 20,0 mg d'*acétate de médroxyprogestérone pour essai de validité SCR* (contenant 0,5 pour cent d'impureté F), ajoutez 1,0 mL de *chlorure de méthylène R*, puis dissolvez.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *tétrahydrofurane R,* (*1,1-diméthyléthyl)méthyléther R, heptane R* (10:45:45 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement 1 : sur un parcours de 10 cm.

Séchage 1 : à l'air.

Développement 2 : sur un parcours de 10 cm dans le même sens et avec la même phase mobile.

Séchage 2 : à 120 °C pendant 10 min.

Détection : pulvérisez une solution d'*acide toluènesulfonique R* à 200 g/L dans de l'*éthanol à 96 pour cent R.* Chauffez à 120 °C pendant 10 min. Laissez refroidir. Examinez les chromatogrammes en lumière ultraviolette à 365 nm.

Conformité du système : solution témoin :

- le chromatogramme obtenu présente 2 taches nettement séparées.

Limite :

- *impureté F* : dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, la tache fluorescente bleue de R_F supérieur à celui de la tache principale due à l'acétate de médroxyprogestérone n'est pas plus intense que la tache fluorescente bleue correspondante due à l'impureté F dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg d'acétate de médroxyprogestérone dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R,* puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 4 mg d'*acétate de médroxyprogestérone pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E, G et I) dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R,* puis complétez à 2 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R.*

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R.*

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 3,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 60 °C.

Phase mobile : *tétrahydrofurane R, acétonitrile R, eau R* (12:23:65 *V/V/V*).

Débit : 0,9 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'acétate de médroxyprogestérone.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*acétate de médroxyprogestérone pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E, G et I.

Rétention relative par rapport à l'acétate de médroxyprogestérone (temps de rétention = environ 20 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté I = environ 0,5 ; impureté H = environ 0,65 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté C = environ 0,8 ; impureté G = environ 0,85 ; impureté D = environ 0,9 ; impureté E = 0,95.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'acétate de médroxyprogestérone.

Limites :

- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,5 ; impureté G = 2,6 ;
- *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) ;
- *impureté B* : au maximum 0,7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,7 pour cent) ;
- *impureté A* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent) ;
- *impuretés C, E, G, I* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent) ;
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent) ;
- *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 0,500 g d'acétate de médroxyprogestérone.

DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg d'acétate de médroxyprogestérone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R.* Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 241 nm.

Calculez la teneur en $C_{24}H_{34}O_4$ en prenant 420 comme valeur de l'absorbance spécifique.

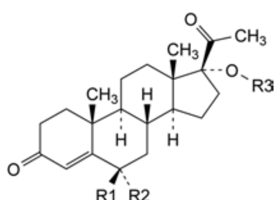
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G, I.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *H.*



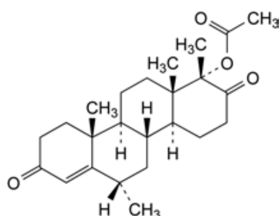
A. R1 = OH, R2 = CH_3, R3 = CO-CH_3 : acétate de 6-hydroxy-6-méthyl-3,20-dioxoprégn-4-én-17-yle (acétate de 6-hydroxymédroxyprogestérone),

B. R1 = R3 = H, R2 = CH_3 : 17-hydroxy-6-méthylprégn-4-ène-3,20-dione (médroxyprogestérone),

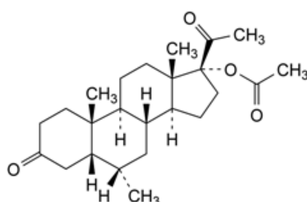
D. R1 = CH_3, R2 = H, R3 = CO-CH_3 : acétate de 6-méthyl-3,20-dioxoprégn-4-én-17-yle (acétate de 6-épimédroxyprogestérone),

E. R1 + R2 = CH_2, R3 = CO-CH_3 : acétate de 6-méthylidène-3,20-dioxoprégn-4-én-17-yle (acétate de 6-méthylènehydroxyprogestérone),

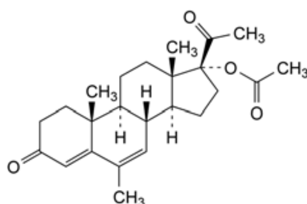
H. R1 = R2 = H, R3 = CO-CH_3 : acétate de 3,20-dioxoprégn-4-én-17-yle (acétate d'hydroxyprogestérone),



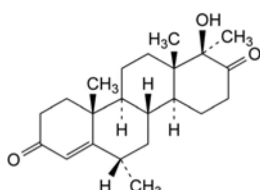
C. acétate de 6,17a-diméthyl-3,17-dioxo-*D*-homoandrost-4-én-17a-yle,



F. acétate de 6-méthyl-3,20-dioxo-5-prégnan-17-yle (acétate de 4,5-dihydromédroxyprogestérone),



G. acétate de 6-méthyl-3,20-dioxoprégna-4,6-dién-17-yle (acétate de mégestrol),

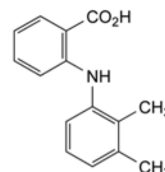


I. (17aβ)-17a-hydroxy-6,17a-diméthyl-*D*-homoandrost-4-ène-3,17-dione.

01/2010:1240
corrigé 7.0

MÉFÉNAMIQUE (ACIDE)

Acidum mefenamicum



$C_{15}H_{15}NO_2$ M_r 241,3
[61-68-7]

DÉFINITION

Acide 2-[(2,3-diméthylphényl)amino]benzoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre microcristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène. L'acide méfénamique se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

L'acide méfénamique présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acide méfénamique SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol à 96 pour cent R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'acide méfénamique dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 50 mg d'*acide 2-chlorobenzoïque R* (impureté C) et 50 mg d'*acide benzoïque R* (impureté D) dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté A de l'acide méfénamique SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 20,0 mg d'*acide benzoïque R* dans la phase mobile et complétez à 1000,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile : mélangez 14 volumes de *tétrahydrofurane R*, 40 volumes d'une solution de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* à 5,75 g/L ajustée à pH 5,0 avec de l'*ammoniaque diluée R2* et 46 volumes d'*acétonitrile R1*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de l'acide méfénamique.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés C et D.

Rétention relative par rapport à l'acide méfénamique (temps de rétention = environ 8 min) : impureté C = environ 0,3 ; impureté D = environ 0,35 ; impureté A = environ 0,5.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus aux impuretés C et D dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté C = 5,9 ; impureté D = 4,0 ;
– *impuretés C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (100 ppm) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'impureté A.

Monographies M

Cuivre : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dans un creuset de silice, humectez 1,00 g d'acide méfénamique avec de l'*acide sulfurique R*. Chauffez prudemment à feu nu pendant 30 min, puis élevez progressivement la température jusqu'à 650 °C. Continuez l'incinération jusqu'à disparition complète des particules noires. Laissez refroidir. Dissolvez le résidu dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 0,1 pour cent de cuivre (Cu) R*, en la diluant avec de l'*acide nitrique 0,1 M*.

Source : lampe à cathode creuse au cuivre.

Longueur d'onde : 324,8 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acide méfénamique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide méfénamique.

DOSAGE

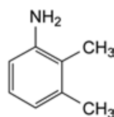
Dissolvez à l'aide d'ultrasons 0,200 g d'acide méfénamique dans 100 mL d'*éthanol anhydre R* chaud préalablement neutralisé en présence de *solution de rouge de phénol R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de phénol R* et titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 24,13 mg de $C_{15}H_{15}NO_2$.

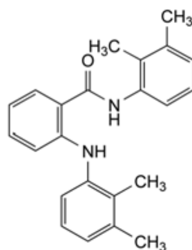
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, C, D.

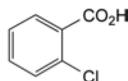
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, E.*



A. 2,3-diméthylaniline,

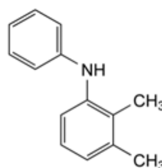


B. *N*-(2,3-diméthylphényl)-2-[(2,3-diméthylphényl)amino]-benzamide,



C. acide 2-chlorobenzoïque,

D. acide benzoïque,

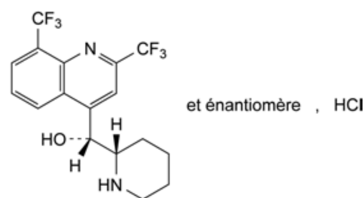


E. 2,3-diméthyl-*N*-phénylaniline.

01/2008:1241

MÉFLOQUINE (CHLORHYDRATE DE)

Mefloquini hydrochloridum



$C_{17}H_{17}ClF_6N_2O$ M_r 414,8
[51773-92-3]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (*RS*)-[2,8-bis(trifluorométhyl)quinoléin-4-yl][(2*SR*)-pipéridin-2-yl]méthanol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou légèrement jaunâtre.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le chlorhydrate de méfloquine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

F : environ 260 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : A, E.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de méfloquine SCR.*

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R,* évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 8 mg de chlorhydrate de méfloquine dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 8 mg de *chlorhydrate de méfloquine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 2,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (c). A 1 mL de solution témoin (b), ajoutez 1 mL d'une solution de *sulfate de quinidine R* à 0,016 g/L dans du *méthanol R.*

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R.*

Prétraitement : développez la plaque avec un mélange de 20 volumes de *méthanol R* et de 80 volumes de *chlorure de méthylène R,* puis séchez-la à 100-105 °C pendant 15 min avant l'utilisation.

Phase mobile : *acide acétique anhydre R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (10:10:80 *V/V/V*).

Dépôt : 20 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud pendant 15 min.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. Pulvérisez légèrement un mélange extemporané de 1 volume d'*acide sulfurique R* et de 40 volumes de *réactif à l'iodoplatinate R.* Pulvérisez de la *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R.*

Conformité du système : solution témoin (c) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Mélangez environ 10 mg de chlorhydrate de méfloquine et 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc. Laissez refroidir, ajoutez 2 mL d'*eau R,* 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. Au filtrat, ajoutez un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R.* Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution à celle d'un blanc préparé de la même manière. La solution à examiner est jaune et la solution à blanc est rouge.

D. A environ 20 mg de chlorhydrate de méfloquine, ajoutez 0,2 mL d'*acide sulfurique R.* Il apparaît une fluorescence bleue en lumière ultraviolette à 365 nm.

E. Le chlorhydrate de méfloquine donne la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de chlorhydrate de méfloquine dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé I*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,2° à + 0,2°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de méfloquine dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 8 mg de *chlorhydrate de méfloquine SCR* et 8 mg de *sulfate de quinidine R* dans la phase mobile, puis complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Précolonne :

– *dimensions* : l = 0,025 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 1 g de *bromure de tétraheptylammonium R* dans un mélange de 200 volumes de *méthanol R,* 400 volumes d'une solution à 1,5 g/L d'*hydrogénosulfate de sodium R* et 400 volumes d'*acétonitrile R.*

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile à un débit de 2 mL/min pendant environ 30 min.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 10 fois le temps de rétention de la méfloquine.

Temps de rétention : quinidine = environ 2 min ; méfloquine = environ 4 min ; impureté B = environ 15 min ; impureté A = environ 36 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 8,5 entre les pics dus à la quinidine et à la méfloquine.

Limites :

– *impureté de rétention relative d'environ 0,7 par rapport à la méfloquine* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *somme des impuretés autres que l'impureté de rétention relative d'environ 0,7 par rapport à la méfloquine* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate de méfloquine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 1,000 g de chlorhydrate de méfloquine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de méfloquine.

DOSAGE

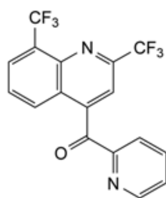
Dissolvez 0,350 g de chlorhydrate de méfloquine dans 15 mL d'*acide formique anhydre R* et ajoutez 40 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 41,48 mg de $C_{17}H_{17}ClF_6N_2O$.

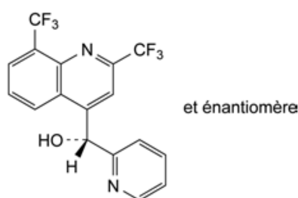
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

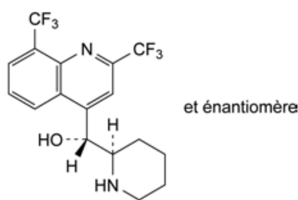
IMPURETÉS



A. [2,8-bis(trifluorométhyl)quinoléin-4-yl](pyridin-2-yl)méthanone,



B. (*RS*)-[2,8-bis(trifluorométhyl)quinoléin-4-yl](pyridin-2-yl)méthanol,

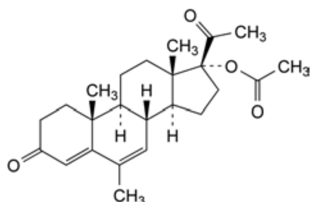


C. (*RS*)-[2,8-bis(trifluorométhyl)quinoléin-4-yl][(2*RS*)-pipéridin-2-yl]méthanol.

01/2008:1593
corrigé 6.0

MÉGESTROL (ACÉTATE DE)

Megestroli acetas



$C_{24}H_{32}O_4$ M_r 384,5
[595-33-5]

DÉFINITION

Acétate de 6-méthyl-3,20-dioxoprégna-4,6-dién-17-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'alcool.

F : environ 217 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence de l'acétate de mégestrol de la Ph. Eur.*

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 14,0 à + 17,0 (substance desséchée).

Dissolvez 2,50 g d'acétate de mégestrol dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'acétate de mégestrol dans un mélange de 145 volumes de *tétrahydrofurane R* et de 255 volumes d'*acétonitrile R*, complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg d'*acétate de médroxyprogestérone SCR* dans un mélange de 145 volumes de *tétrahydrofurane R* et de 255 volumes d'*acétonitrile R*, complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). A 3 mL de solution à examiner, ajoutez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 50 mL avec la phase mobile.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *tétrahydrofurane R, acétonitrile R, eau R* (145:255:600 *V/V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Sensibilité : solution témoin (b).

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'acétate de mégestrol.

Conformité du système : solution témoin (c) :
- *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'acétate de mégestrol.

Limites :
- *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- *total des autres impuretés* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acétate de mégestrol.

DOSAGE

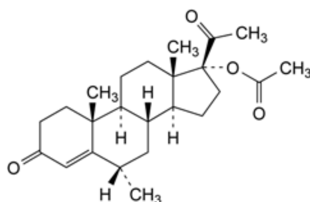
Dissolvez 15,0 mg d'acétate de mégestrol dans de l'*éthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum à 287 nm.

Calculez la teneur en $C_{24}H_{32}O_4$ en prenant 640 comme valeur de l'absorbance spécifique.

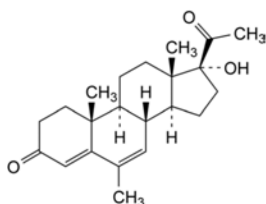
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

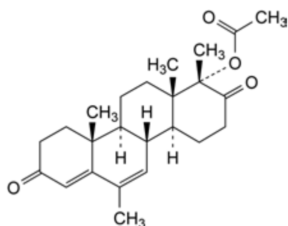
IMPURETÉS



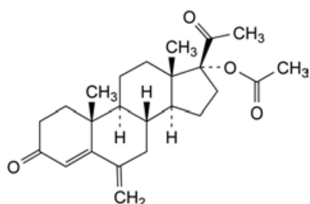
A. acétate de 6α-méthyl-3,20-dioxoprégn-4-én-17-yle (acétate de médroxyprogestérone),



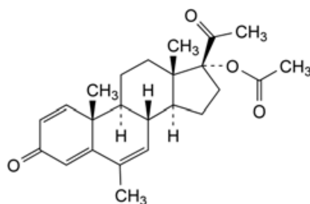
B. 6-méthyl-17-hydroxyprégna-4,6-diène-3,20-dione (mégestrol),



C. acétate de 6,17a-diméthyl-3,17-dioxo-*D*-homoandrosta-4,6-dién-17aα-yle (acétate de *D-homo* mégestrol),



D. acétate de 6-méthylène-3,20-dioxoprégn-4-én-17-yle (acétate de 6-méthylène hydroxyprogestérone),

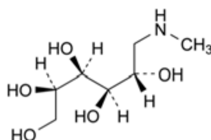


E. acétate de 6-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4,6-trién-17-yle .

07/2010:2055

MÉGLUMINE

Megluminum



$C_7H_{17}NO_5$ M_r 195,2

[6284-40-8]

DÉFINITION

1-Désoxy-1-(méthylamino)-D-glucitol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

F : environ 128 °C.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *méglumine SCR*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 20,0 g de méglumine dans de l'*eau distillée R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 420 nm est au maximum de 0,03.

Dissolvez le résidu obtenu dans l'essai de perte à la dessiccation dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 16,0 à – 17,0 (substance desséchée).

Prélevez 12,5 mL de solution S et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Substances réductrices : au maximum 0,2 pour cent, exprimé en glucose.

Prélevez 1,25 mL de solution S et complétez à 2,5 mL avec de l'*eau R*, ajoutez 2 mL de *solution cupri-tartrique R*. Chauffez au bain-marie pendant 10 min. Refroidissez sous l'eau courante pendant 1 min, puis traitez aux ultrasons pendant 20 s. Filtrez immédiatement sur une membrane d'un diamètre de 25 mm et présentant un diamètre de pores de 0,5 µm. Rincez avec 10 mL d'*eau R*. Préparez un témoin dans les mêmes conditions avec 2,5 mL d'une solution obtenue en dissolvant 20 mg de *glucose R* dans de l'*eau R* puis en complétant à 100 mL avec le même solvant. Si un précipité est retenu sur la membrane utilisée pour filtrer la solution à examiner, il n'est pas plus intensément coloré que le précipité obtenu avec le témoin.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

A 2,5 mL de solution S, ajoutez 12,5 mL d'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 150 ppm.

A 5 mL de solution S, ajoutez 10 mL d'*eau distillée R*.

Aluminium : au maximum 5 ppm.

Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif (SEA-ICP) (*2.2.57*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,00 g de méglumine dans 30 mL d'*eau R*, ajoutez 10,0 mL d'*acide chlorhydrique exempt de plomb R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm d'aluminium (Al) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Longueur d'onde : 396,153 nm.

Fer : au maximum 10 ppm.

A 10 mL de solution S, ajoutez environ 0,8 mL d'*acide chlorhydrique R* et 0,05 mL d'*eau de brome R*. Laissez reposer pendant 5 min, puis évaporez l'excès de brome dans un courant d'air et ajoutez 3 mL de *solution de thiocyanate de potassium R*. Préparez une solution témoin simultanément et de la même manière à partir de 10 mL de *solution à 2 ppm de fer (Fe) R* additionné de 2 mL d'*acide chlorhydrique R*. Si après 5 min une coloration rouge s'est développée dans la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que celle de la solution témoin.

Nickel : au maximum 5 ppm.

Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif (SEA-ICP) (*2.2.57*).

Monographies
M

Solution à examiner. Dissolvez 5,00 g de méglumine dans 30 mL d'*eau R,* ajoutez 10,0 mL d'*acide chlorhydrique exempt de plomb R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R.*

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de nickel (Ni) R,* diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R.*

Longueur d'onde : 231,604 nm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Ajustez 10 mL de solution S à pH 3-4 avec de l'*acide acétique dilué R.* Complétez à 20 mL avec de l'*eau R.* 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de méglumine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de méglumine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 1,5 UI/g, si la méglumine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

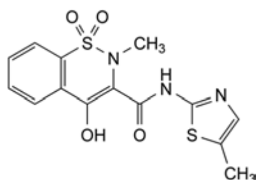
Dissolvez 0,180 g de méglumine dans 30 mL d'*eau R.* Titrez par l'*acide sulfurique 0,05 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide sulfurique 0,05 M* correspond à 19,52 mg de $C_7H_{17}NO_5$.

01/2009:2373

MÉLOXICAM

Meloxicamum



$C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ M_r 351,4
[71125-38-7]

DÉFINITION

1,1-Dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-*N*-(5-méthylthiazol-2-yl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le diméthylformamide, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le méloxicam présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *méloxicam SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*acétone R,* évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de méloxicam dans un mélange de 5 mL de *méthanol R* et de 0,3 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R.* Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de méloxicam, 2 mg d'*impureté A de méloxicam SCR,* 2 mg d'*impureté B de méloxicam SCR,* 2 mg d'*impureté C de méloxicam SCR* et 2 mg d'*impureté D de méloxicam SCR* dans un mélange de 5 mL de *méthanol R* et de 0,3 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 25 mL avec du *méthanol R.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 1 g/L ajustée à pH 6,0 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M,*
– *phase mobile B* : *méthanol R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	60	40
2 - 10	60 → 30	40 → 70
10 - 15	30	70

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm et à 350 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport au méloxicam (temps de rétention = environ 7 min) : impureté B = environ 0,5 ; impureté A = environ 1,4 ; impureté C = environ 1,7 ; impureté D = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus au méloxicam et à l'impureté A à 350 nm ; au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté B et au méloxicam à 260 nm.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 2,0,
– *impureté A à 350 nm* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) à 350 nm (0,1 pour cent),
– *impureté B à 260 nm* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) à 350 nm (0,1 pour cent),
– *impuretés C, D à 350 nm* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) à 350 nm (0,05 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, à la longueur d'onde donnant la réponse la plus élevée pour l'impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) à la même longueur d'onde (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 0,3 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) à la même longueur d'onde (0,03 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de méloxicam satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de méloxicam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de méloxicam.

DOSAGE

Afin d'éviter toute surchauffe pendant le titrage, mélangez soigneusement pendant toute l'opération et arrêtez immédiatement le titrage lorsque le point de fin de titrage est atteint.

Dissolvez 0,250 g de méloxicam dans un mélange de 5 mL d'*acide formique anhydre R* et de 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 35,14 mg de $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$.

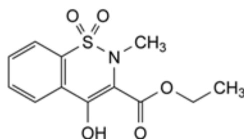
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

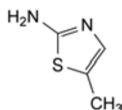
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

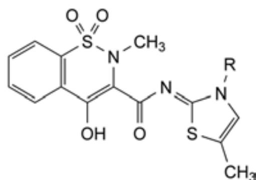
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *E,F.*



A. 1,1-dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylate d'éthyle,

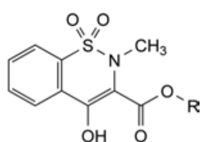


B. 5-méthylthiazol-2-amine,



C. R = CH_3 : 1,1-dioxyde de *N*-[(2*Z*)-3,5-diméthylthiazol-2(3*H*)-ylidène]-4-hydroxy-2-méthyl-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide,

D. R = C_2H_5 : 1,1-dioxyde de *N*-[(2*Z*)-3-éthyl-5-méthylthiazol-2(3*H*)-ylidène]-4-hydroxy-2-méthyl-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide,



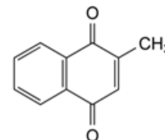
E. R = CH_3 : 1,1-dioxyde 4-hydroxy-2-méthyl-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle,

F. R = $CH(CH_3)_2$: 1,1-dioxyde 4-hydroxy-2-méthyl-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylate d'isopropyle.

01/2008:0507

MÉNADIONE

Menadionum



$C_{11}H_8O_2$ M_r 172,2
[58-27-5]

DÉFINITION

La ménadione contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 2-méthylnaphtalène-1,4-dione, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, jaune pâle, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le toluène, assez soluble dans l'alcool et dans le méthanol. La ménadione est altérée par la lumière.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) de la ménadione est de 105 °C à 108 °C.

B. Examinez la ménadione par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *ménadione SCR*.

C. Dissolvez 1 mg environ de ménadione dans 5 mL d'*alcool R*. Ajoutez 2 mL d'*ammoniaque R* et 0,2 mL de *cyanacétate d'éthyle R*. Il se développe une coloration bleu-violet intense. Ajoutez ensuite 2 mL d'*acide chlorhydrique R*. La coloration disparaît.

D. Dissolvez 10 mg environ de ménadione dans 1 mL d'*alcool R*. Ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R* et chauffez au bain-marie. Il se développe une coloration rouge.

ESSAI

Substances apparentées. *Effectuez l'essai à l'abri d'une lumière vive*. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,2 g de ménadione dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*acétone R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 1 volume de *nitrométhane R*, de 2 volumes d'*acétone R*, de 5 volumes de *chlorure d'éthylène R* et de 90 volumes de *cyclohexane R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Répétez 2 fois encore l'opération de développement et de séchage. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée sous une pression de 2 kPa à 3 kPa en présence de *pentoxyde de diphosphore R* pendant 4 h sur 1,000 g de ménadione, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de ménadione, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

Monographies
M

DOSAGE

Dans un récipient muni d'un bouchon surmonté d'une soupape, dissolvez 0,150 g de ménadione dans 15 mL d'*acide acétique glacial R*. Ajoutez 15 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 1 g de *poudre de zinc R*, puis fermez le récipient. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 60 min, en agitant de temps en temps. Filtrez la solution sur un tampon de coton et lavez avec 3 fois 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage, puis ajoutez 0,1 mL de *ferroïne R*. Titrez immédiatement par le *nitrate d'ammonium et de cérium 0,1 M*.

1 mL de *nitrate d'ammonium et de cérium 0,1 M* correspond à 8,61 mg de $C_{11}H_8O_2$.

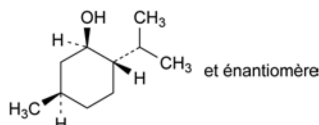
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0623
corrigé 7.0

MENTHOL RACÉMIQUE

Mentholum racemicum



$C_{10}H_{20}O$ M_r 156,3

[89-78-1]

DÉFINITION

Mélange à parties égales de (1*RS*,2*SR*,5*RS*)-5-méthyl-2-(1-méthyléthyl)cyclohexanol.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, libre ou agglomérée ou cristaux prismatiques ou aciculés, incolores, brillants.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans l'éther de pétrole, facilement soluble dans les huiles grasses et dans la paraffine liquide, très peu soluble dans le glycérol.

F : environ 34 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, D.

A. Angle de rotation optique (voir Essai).

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de menthol racémique dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *menthol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *acétate d'éthyle R, toluène R* (5:95 *V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air, jusqu'à évaporation complète des solvants.

Détection : pulvérisez de la *solution d'aldéhyde anisique R* et chauffez à 100-105 °C pendant 5-10 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions approximatives au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

D. Dissolvez 0,20 g de menthol racémique dans 0,5 mL de *pyridine anhydre R*. Ajoutez 3 mL d'une solution de *chlorure de dinitrobenzoyle R* à 150 g/L dans de la *pyridine anhydre R* et chauffez au bain-marie pendant 10 min. Ajoutez, par petites portions et en agitant, 7,0 mL d'*eau R* et placez dans un bain d'eau glacée pendant 30 min. Il se forme un précipité ; laissez reposer, décantez le surnageant et lavez le précipité avec 2 fois 5 mL d'*eau R* glacée. Recueillez le précipité et faites-le cristalliser dans 10 mL d'*acétone R*. Lavez les cristaux avec de l'*acétone R* glacée et séchez-les à 75 °C, sous une pression ne dépassant pas 2,7 kPa pendant 30 min. Le point de fusion (*2.2.14*) des cristaux est de 130 °C à 131 °C.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de menthol racémique dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 1,0 g de menthol racémique dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,2° à + 0,2°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g de menthol racémique dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 40,0 mg de menthol racémique et 40,0 mg d'*isomenthol R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 0,10 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 40,0 mg de *menthol SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *matériau* : verre,
– *dimensions* : *l* = 2,0 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires pour chromatographie en phase gazeuse R*, imprégnée de 15 pour cent *m/m* de *macrogol 1500 R*.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Température :

– *colonne* : 120 °C,
– *chambre à injection* : 150 °C,
– *détecteur* : 200 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du menthol.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,4 entre les pics dus au menthol et à l'isomenthol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

Monographies
M

– *rapport signal/bruit* : au minimum 5 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites : solution à examiner (a) :

– *total* : au maximum 1 pour cent de la surface du pic principal,

– *limite d'exclusion* : 0,05 pour cent de la surface du pic principal.

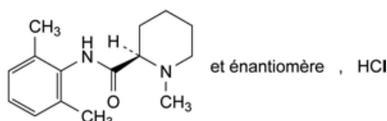
Résidu à l'évaporation : au maximum 0,05 pour cent.

Evaporez au bain-marie 2,00 g de menthol racémique, puis chauffez à l'étuve à 100-105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 1,0 mg.

01/2008:1242
corrigé 6.0

MÉPIVACAÏNE (CHLORHYDRATE DE)

Mepivacaini hydrochloridum



$C_{15}H_{23}ClN_2O$ M_r 282,8

[1722-62-9]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (*RS*)-*N*-(2,6-diméthylphényl)-1-méthylpipéridine-2-carboxamide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

F : environ 260 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *chlorhydrate de mépivacaïne SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de chlorhydrate de mépivacaïne dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate de mépivacaïne SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate de mépivacaïne SCR* et 20 mg de *chlorhydrate de lidocaïne SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, éther R* (1:5:100 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et agitez avec 2 fois 10 mL d'*éther R*. Réunissez les phases supérieures et séchez-les sur du *sulfate de sodium anhydre R*. Filtrez et évaporez l'éther au bain-marie. Séchez le résidu à 100-105 °C pendant 2 h. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 151 °C à 155 °C.

D. Le chlorhydrate de mépivacaïne donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,5 g de chlorhydrate de mépivacaïne dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 30 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,0.

Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 5 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de mépivacaïne dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de mépivacaïne et 30,0 mg d'*impureté B de mépivacaïne SCR* dans la phase mobile puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 35 volumes d'*acétonitrile R1* et 65 volumes d'une solution d'*acide phosphorique R* à 2,25 g/L ajustée à pH 7,6 avec la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la mépivacaïne.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté B et à la mépivacaïne.

Limites :

– *impuretés B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) et un seul au plus de ces pics peut présenter une surface supérieure à celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),

– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,02 pour cent).

Impureté A : au maximum 100 ppm.

Dissolvez 0,50 g de chlorhydrate de mépivacaïne dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. A 2 mL de cette solution, ajoutez 1 mL d'une solution récemment préparée de *diméthylaminobenzaldéhyde R* à 10 g/L dans du *méthanol R* et 2 mL d'*acide acétique glacial R*. Laissez reposer

Monographies M

pendant 10 min. Si la solution présente une coloration jaune, celle-ci n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et de la même manière avec 2 mL d'une solution de *2,6-diméthylaniline R* à 5 mg/L dans du *méthanol R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 5 ppm.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de mépivacaïne dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant. Procédez à la préfiltration. 10 mL du filtrat satisfont à l'essai E. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de mépivacaïne.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de mépivacaïne.

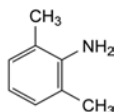
DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de mépivacaïne dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

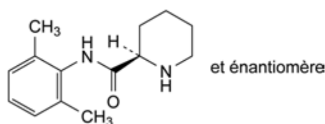
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 28,28 mg de $C_{15}H_{23}ClN_2O$.

IMPURETÉS

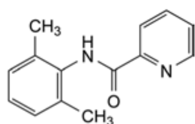
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E*.



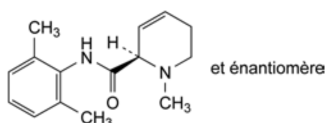
A. 2,6-diméthylaniline,



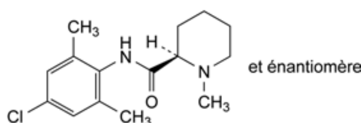
B. (*RS*)-*N*-(2,6-diméthylphényl)pipéridine-2-carboxamide,



C. *N*-(2,6-diméthylphényl)pyridine-2-carboxamide,



D. (*RS*)-*N*-(2,6-diméthylphényl)-1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridine-2-carboxamide,



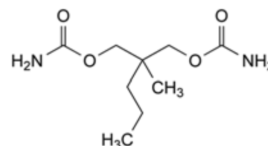
E. (*RS*)-*N*-(4-chloro-2,6-diméthylphényl)-1-méthylpipéridine-2-carboxamide.

Monographies
M

01/2008:0407

MÉPROBAMATE

Meprobamatum



$C_9H_{18}N_2O_4$ M_r 218,3
[57-53-4]

DÉFINITION

Le méprobamate contient au minimum 97,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de dicarbamate de 2-méthyl-2-propylpropane-1,3-diyle calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre amorphe ou cristalline, blanche ou sensiblement blanche, peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) du méprobamate est de 104 °C à 108 °C.

B. Examinez le méprobamate par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *méprobamate SCR*.

C. A 0,5 g de méprobamate, ajoutez 1 mL d'*anhydride acétique R* et 0,05 mL d'*acide sulfurique R*. Mélangez et laissez reposer pendant 30 min en agitant fréquemment. Versez, goutte à goutte, la solution dans 50 mL d'*eau R* et mélangez. Laissez reposer, puis amorcez la cristallisation en frottant la paroi du tube avec une baguette de verre. Recueillez le précipité sur un filtre et lavez, puis desséchez à 60 °C. Le point de fusion du précipité (*2.2.14*) est de 124 °C à 128 °C.

D. Dissolvez 0,2 g de méprobamate dans 15 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* et chauffez à reflux pendant 15 min. Ajoutez 0,5 mL d'*acide acétique glacial R* et 1 mL d'une solution de *nitrate de cobalt R* à 50 g/L dans l'*éthanol R*. Il se développe une coloration bleu intense.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de méprobamate dans 20 mL d'*éthanol R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de méprobamate dans de l'*alcool R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 0,1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec de l'*alcool R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes de *pyridine R*, de 30 volumes d'*acétone R* et de 70 volumes d'*hexane R*. Desséchez la plaque à 120 °C pendant 30 min, puis laissez refroidir. Pulvérisez une solution de 0,25 g de *vanilline R* dans un mélange refroidi de 10 mL d'*alcool R* et de 40 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 30 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entres elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1,0 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez 2,0 g de méprobamate dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*acétone R* et complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai limite B des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* dans le mélange d'*eau R* et d'*acétone R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à 60 °C sous vide sur 1,000 g de méprobamate, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminée sur 1,0 g de méprobamate, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

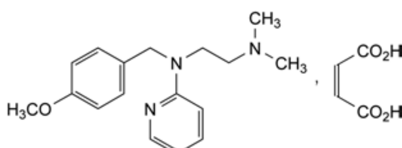
Dissolvez 0,1000 g de méprobamate dans 15 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 25 pour cent *V/V*. Faites bouillir à reflux pendant 3 h. Refroidissez et dissolvez en ajoutant avec précaution 30 mL d'*eau R*. Refroidissez à nouveau et placez dans un appareil à distiller par entrainement à la vapeur. Ajoutez 40 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* puis distillez immédiatement en faisant passer un courant de vapeur à travers le mélange. Recueillez le distillat dans une fiole contenant 40 mL d'une solution d'*acide borique R* à 40 g/L, jusqu'à obtention d'un volume total de 200 mL environ. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M* en présence de 0,25 mL d'*indicateur mixte au rouge de méthyle R* jusqu'à virage du vert au violet. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 10,91 mg de $C_9H_{18}N_2O_4$.

01/2008:0278
corrigé 6.0

MÉPYRAMINE (MALÉATE DE)

Mepyramini maleas



$C_{21}H_{27}N_3O_5$ M_r 401,5
[59-33-6]

DÉFINITION

(*Z*)-Butènedioate de *N*-(4-méthoxybenzyl)-*N′*,*N′*-diméthyl-*N*-(pyridin-2-yl)éthane-1,2-diamine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou légèrement jaunâtre.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 99 °C à 103 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : solutions à 50 g/L dans du *chlorure de méthylène R* sous une épaisseur de 0,1 mm.

Comparaison : *maléate de mépyramine SCR.*

C. Dissolvez 0,100 g de maléate de mépyramine dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Examinée de 220 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente 2 maximums d'absorption à 239 nm et à 316 nm. Les absorbances spécifiques à ces maximums d'absorption sont de 431 à 477 et de 196 à 220 respectivement.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de maléate de mépyramine dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 40 mg de *maléate de mépyramine SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *diéthylamine R, acétate d'éthyle R* (2:100 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

E. Triturez 0,1 g de maléate de mépyramine avec 3 mL d'*eau R* et 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. Agitez avec 3 fois 5 mL d'*éther R*. A 0,1 mL de la couche aqueuse, ajoutez une solution de 10 mg de *résorcinol R* dans 3 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez au bain-marie pendant 15 min ; il ne se développe pas de coloration. Au reste de la couche aqueuse, ajoutez 1 mL d'*eau de brome R*. Chauffez au bain-marie pendant 15 min. Chauffez ensuite à ébullition, puis refroidissez. A 0,2 mL de cette solution, ajoutez une solution de 10 mg de *résorcinol R* dans 3 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez au bain-marie pendant 15 min. Il se développe une coloration rose-violet.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de maléate de mépyramine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 25 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

pH (*2.2.3*) : 4,9 à 5,2.

Prélevez 1,0 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de maléate de mépyramine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*aldéhyde anisique R* (impureté B), 5,0 mg d'*impureté A de mépyramine SCR* et 5,0 mg d'*impureté C de mépyramine SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice phénylsilylé pour chromatographie R1* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 0,1 volume de *triéthylamine R*, 40 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 0,771 g/L et 60 volumes de *méthanol R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Monographies M

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la mépyramine.

Rétention relative par rapport à la mépyramine (temps de rétention = environ 13 min) : acide maléique = environ 0,2 ; impureté C = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,4 ; impureté A = environ 0,5.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus aux impuretés C et B.

Limites :

– *impuretés A, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'acide maléique.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de maléate de mépyramine satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,25 pour cent, déterminé à l'étuve à 80 °C sur 1,000 g de maléate de mépyramine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur le résidu obtenu dans l'essai de perte à la dessiccation.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de maléate de mépyramine dans 40 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

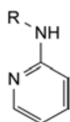
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,07 mg de $C_{21}H_{27}N_3O_5$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

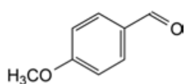
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. R = CH_2-C_6H_4-*p*-OCH_3 : *N*-(4-méthoxybenzyl)pyridin-2-amine,

C. R = H : pyridin-2-amine,

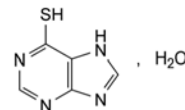


B. 4-méthoxybenzaldéhyde (anisaldéhyde).

01/2008:0096

MERCAPTOPURINE

Mercaptopurinum



$C_5H_4N_4S,H_2O$ — M_r 170,2

[6112-76-1]

DÉFINITION

La mercaptopurine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 7*H*-purine-6-thiol, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline jaune, pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool. La mercaptopurine se dissout dans les solutions d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 20 mg de mercaptopurine dans 5 mL de *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 100 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 200 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution ne présente qu'un seul maximum d'absorption à 325 nm.

B. Dissolvez 20 mg environ de mercaptopurine dans 20 mL d'*alcool R* chauffés à 60 °C. Ajoutez 1 mL d'une solution saturée d'*acétate mercurique R* dans l'*alcool R*. Il se forme un précipité blanc.

C. Dissolvez 20 mg environ de mercaptopurine dans 20 mL d'*alcool R* chauffés à 60 °C. Ajoutez 1 mL d'une solution d'*acétate de plomb R* à 10 g/L dans l'*alcool R*. Il se forme un précipité jaune.

ESSAI

Hypoxanthine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de mercaptopurine dans 1 mL de *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*hypoxanthine R* dans 10 mL de *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 3 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, de 7 volumes d'*eau R* et de 90 volumes d'*acétone R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît une tache correspondant à l'hypoxanthine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (2,0 pour cent).

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 0,250 g de mercaptopurine, la teneur en eau est de 10,0 pour cent à 12,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de mercaptopurine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de mercaptopurine dans 50 mL de *diméthylformamide R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 15,22 mg de $C_5H_4N_4S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0120
corrigé 6.0

MERCURIQUE (CHLORURE)

Hydrargyri dichloridum

$HgCl_2$ M_r 271,5
[7487-94-7]

DÉFINITION

Teneur : 99,5 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores ou blancs ou sensiblement blancs, ou masses cristallines lourdes.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans le glycérol, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Le chlorure mercurique donne les réactions des chlorures (*2.3.1*).

B. La solution S (voir Essai) donne les réactions du mercure (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de chlorure mercurique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et elle est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est rouge. Ajoutez 0,5 g de *chlorure de sodium R*. La solution devient jaune. Le virage au rouge de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Chlorure mercureux. Dissolvez 1,0 g de chlorure mercurique dans 30 mL d'*éther R*. La solution ne présente aucune opalescence.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sous vide pendant 24 h sur 2,00 g de chlorure mercurique.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de chlorure mercurique dans 100 mL d'*eau R*. Ajoutez 20,0 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* et 5 mL de *solution tampon pH 10,9 R*. Laissez reposer pendant 15 min. Ajoutez 0,1 g de *mélange composé au mordant noir 11 R*. Titrez par le *sulfate de zinc 0,1 M* jusqu'à virage au pourpre. Ajoutez 3 g d'*iodure de potassium R* et laissez reposer pendant 2 min. Ajoutez à nouveau 0,1 g de *mélange composé au mordant noir 11 R* et titrez par le *sulfate de zinc 0,1 M*.

1 mL de *sulfate de zinc 0,1 M* utilisé dans le second titrage correspond à 27,15 mg de $HgCl_2$.

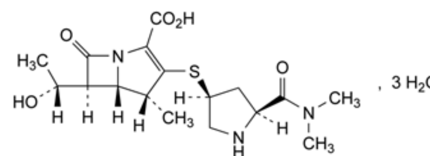
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2011:2234

MÉROPÉNEM TRIHYDRATÉ

Meropenemum trihydricum



$C_{17}H_{25}N_3O_5S,3H_2O$ M_r 437,5
[119478-56-7]

DÉFINITION

Acide (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[[(3*S*,5*S*)-5-[(diméthylamino)carbonyl]-pyrrolidin-3-yl]sulfanyl]-6-[(1*R*)-1-hydroxyéthyl]-4-méthyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylique trihydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaune clair.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *méropénem trihydraté SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de méropénem trihydraté dans 20 mL d'une solution de *bicarbonate de sodium R* à 50 g/L.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 6,0.

Dissolvez 0,20 g de méropénem trihydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 17 à – 21 (substance anhydre).

Dissolvez 0,125 g de méropénem trihydraté dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions à examiner (a) et (b) et la solution témoin (c) immédiatement avant l'emploi. Préparez et conservez la solution témoin (a) à 4 °C et utilisez-la dans les 6 h.*

Mélange de solvants. A 1,0 mL de *triéthylamine R*, ajoutez 900 mL d'*eau pour chromatographie R*. Ajustez à pH 5,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,100 g de méropénem trihydraté dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Dissolvez 50,0 mg de méropénem trihydraté dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Pour la préparation *in situ* des impuretés A et B, chauffez 10 mL de solution à examiner (a) à 60 °C pendant environ 20 min ou, alternativement, laissez reposer 10 mL de solution à examiner (a) à température ambiante pendant environ 8 h.

Monographies M

Solution témoin (c). Dissolvez 50,0 mg de *méropénem trihydraté SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R1*, mélange de solvants (7:100 *V/V*).

Débit : 1,6 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du méropénem.

Rétention relative par rapport au méropénem (temps de rétention = environ 6 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté B = environ 2,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté A et au méropénem.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 1,6,
– *impureté A* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impureté B* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A et B* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

0,50 g de méropénem trihydraté satisfait à l'essai G. Préparez la solution témoin avec 0,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 11,4 pour cent à 13,4 pour cent, déterminé sur 0,100 g de méropénem trihydraté.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de méropénem trihydraté.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,125 UI/mg, si le méropénem trihydraté est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_{17}H_{25}N_3O_5S$ en tenant compte de la teneur déclarée du *méropénem trihydraté SCR*.

CONSERVATION

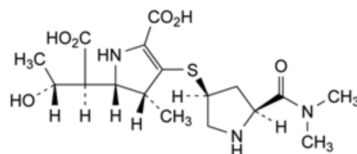
Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

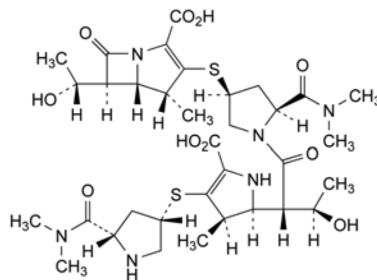
L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. acide (4*R*,5*S*)-5-[(1*S*,2*R*)-1-carboxy-2-hydroxypropyl]-3-[[(3*S*,5*S*)-5-[(diméthylamino)carbonyl]pyrrolidin-3-yl]sulfanyl]-4-méthyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxylique,

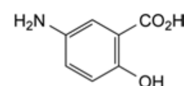


B. acide (4*R*,5*S*,6*S*)-3-[[(3*S*,5*S*)-1-[(2*S*,3*R*)-2-[(2*S*,3*R*)-5-carboxy-4-[[(3*S*,5*S*)-5-[(diméthylamino)carbonyl]pyrrolidin-3-yl]sulfanyl]-3-méthyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-2-yl]-3-hydroxybutanoyl]-5-[(diméthylamino)carbonyl]pyrrolidin-3-yl]sulfanyl]-6-[(1*R*)-1-hydroxyéthyl]-4-méthyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylique.

01/2008:1699
corrigé 6.0

MÉSALAZINE

Mesalazinum



$C_7H_7NO_3$ M_r 153,1

[89-57-6]

DÉFINITION

Acide 5-amino-2-hydroxybenzoïque.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou cristaux sensiblement blancs à gris clair ou rose clair.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool. La mésalazine se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins et dans l'acide chlorhydrique dilué.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Dissolvez 50,0 mg de mésalazine dans 10 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 200,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L. Examinée de 210 nm à 250 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à environ 230 nm. L'absorbance spécifique à ce maximum est de 430 à 450.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *mésalazine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de mésalazine dans 10 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide acétique glacial R* et d'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg de *mésalazine SCR* dans 10 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide acétique glacial R* et d'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : plaque recouverte d'un gel de silice approprié.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, méthanol R, méthylisobutylcétone R* (10:40:50 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Aspect de la solution. *Maintenez les solutions à 40 °C pendant la préparation et les mesures*. Dissolvez 0,5 g de mésalazine dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 20 mL avec le même acide. La solution est limpide (*2.2.1*). Mesurez immédiatement l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à 440 nm et à 650 nm. L'absorbance n'est ni supérieure à 0,15 à 440 nm, ni supérieure à 0,10 à 650 nm.

Substances réductrices. Dissolvez 0,10 g de mésalazine dans de l'*acide chlorhydrique dilué R*, puis complétez à 25 mL avec le même acide. Ajoutez 0,2 mL de *solution d'amidon R* et 0,25 mL d'*iode 0,01 M*. Laissez reposer pendant 2 min. La solution présente une coloration bleue ou brun-violet.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez des solutions et des phases mobiles récemment préparées*.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de mésalazine dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*acide 3-aminobenzoïque R* dans la phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec la solution à examiner.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*acide 3-aminobenzoïque R* dans la phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (d). Dissolvez 10,0 mg de *3-aminophénol R* dans la phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (e). Dissolvez 5,0 mg d'*acide 2,5-dihydroxybenzoïque R* dans la phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (f). Dissolvez 15,0 mg d'*acide salicylique R* dans la phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution à blanc. Phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 2,2 g d'*acide perchlorique R* et 1,0 g d'*acide phosphorique R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant,
– *phase mobile B* : dissolvez 1,7 g d'*acide perchlorique R* et 1,0 g d'*acide phosphorique R* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 7	100	0
7 - 25	100 → 40	0 → 60
25 - 30	40 → 100	60 → 0
30 - 40	100	0

Débit : 1,25 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport à la mésalazine (temps de rétention = environ 5 min) : impureté B = environ 0,8 ; impureté D = environ 1,2 ; impureté G = environ 3,1 ; impureté H = environ 3,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la mésalazine.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,2 pour cent),
– *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *impureté G* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,1 pour cent),
– *impureté H* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,3 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics obtenus avec la solution à blanc.

Impureté A et impureté C. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez des phases mobiles récemment préparées*.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de mésalazine dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de *2-aminophénol R* dans la phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *4-aminophénol R* dans la phase mobile A et complétez à 250,0 mL avec la phase mobile A. A 1,0 mL de solution, ajoutez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile A. A 5,0 mL de cette solution, ajoutez 5,0 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3 μm) à particules sphériques.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 2,2 g d'*acide perchlorique R* et 1,0 g d'*acide phosphorique R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant,
– *phase mobile B* : dissolvez 1,7 g d'*acide perchlorique R* et 1,0 g d'*acide phosphorique R* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 8	100	0
8 - 25	100 → 40	0 → 60
25 - 30	40 → 100	60 → 0
30 - 40	100	0

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 μL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (b) et (c).

Rétention relative par rapport à la mésalazine (temps de rétention = environ 9 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 3 entre les pics dus à l'impureté C et à la mésalazine.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (200 ppm),
– *impureté C* : au maximum 4 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (200 ppm).

Impureté K. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de mésalazine dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 27,8 mg de *chlorhydrate d'aniline R* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 0,20 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 0,20 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm) à particules sphériques,
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 15 volumes de *méthanol R* et 85 volumes d'une solution contenant 1,41 g/L de *phosphate monopotassique R* et 0,47 g/L de *phosphate disodique dihydraté R* préalablement ajustée à pH 8,0 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 42 g/L.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 50 μL.

Temps de rétention : impureté K = environ 15 min.

Conformité du système : solution témoin :

– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal.

Limite :

– *impureté K* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (10 ppm).

Chlorures : au maximum 0,1 pour cent.

Dissolvez 1,50 g de mésalazine dans 50 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 100 mL d'*eau R* et 5 mL d'*acide nitrique 2 M*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,005 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *nitrate d'argent 0,005 M* correspond à 0,1773 mg de Cl.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm.

Agitez 1,0 g de mésalazine dans 20 mL d'*eau distillée R* pendant 1 min et filtrez. 15 mL du filtrat satisfont à l'essai limite des sulfates.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de mésalazine satisfait à l'essai limite F. Préparez le témoin en utilisant 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de mésalazine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de mésalazine.

DOSAGE

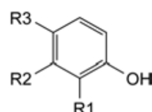
Dissolvez 50,0 mg de mésalazine dans 100 mL d'*eau R* bouillante. Refroidissez rapidement à la température ambiante et titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 15,31 mg de $C_7H_7NO_3$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

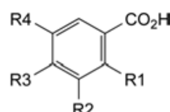
IMPURETÉS



A. R1 = R2 = H, R3 = NH_2 : 4-aminophénol,

B. R1 = R3 = H, R2 = NH_2 : 3-aminophénol,

C. R1 = NH_2, R2 = R3 = H : 2-aminophénol,



D. R1 = R3 = R4 = H, R2 = NH_2 : acide 3-aminobenzoïque,

E. R1 = OH, R2 = R4 = H, R3 = NH_2 : acide 4-amino-2-hydroxybenzoïque (acide 4-aminosalicylique),

F. R1 = OH, R2 = NH_2, R3 = R4 = H : acide 3-amino-2-hydroxybenzoïque (acide 3-aminosalicylique),

G. R1 = R4 = OH, R2 = R3 = H : acide 2,5-dihydroxybenzoïque,

H. R1 = OH, R2 = R3 = R4 = H : acide 2-hydroxybenzoïque (acide salicylique),

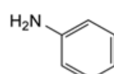
I. R1 = OH, R2 = R3 = H, R4 = N=N-C_6H_5 : acide 2-hydroxy-5-(phényldiazényl)benzoïque (acide phénylazosalicylique),

J. R1 = OH, R2 = R4 = NH_2, R3 = H : acide 3,5-diamino-2-hydroxybenzoïque (acide 3,5-diaminosalicylique),

L. R1 = Cl, R2 = R3 = R4 = H : acide 2-chlorobenzoïque,

M. R1 = Cl, R2 = R3 = H, R4 = NO_2 : acide 2-chloro-5-nitrobenzoïque,

N. R1 = OH, R2 = R3 = H, R4 = NO_2 : acide 2-hydroxy-5-nitrobenzoïque (acide 5-nitrosalicylique),



K. aniline.

Monographies M

01/2008:1674

MESNA

Mesnum



$C_2H_5NaO_3S_2$ M_r 164,2
[19767-45-4]

DÉFINITION

2-Sulfanyléthanesulfonate de sodium.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou faiblement jaunâtre, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le cyclohexane.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence du mesna de la Ph. Eur.*

B. Le mesna donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de mesna dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,0.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de mesna dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 4,0 mg d'*impureté C de mesna SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 6,0 mg d'*impureté D de mesna SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 3,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Prélevez 6,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. A 10 mL de solution, ajoutez 10 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile : dissolvez 2,94 g de *phosphate monopotassique R*, 2,94 g de *phosphate dipotassique R* et 2,6 g d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* dans environ 600 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 2,3 avec de l'*acide phosphorique R*, ajoutez 335 mL de *méthanol R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du mesna.

Rétention relative par rapport au mesna (temps de rétention = environ 4,8 min) : impuretés A et B = environ 0,6 ; impureté E = environ 0,8 ; impureté C = environ 1,4 ; impureté D = environ 2,3.

Conformité du système : solution témoin (e) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus au mesna et à l'impureté C.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés A, B et E par 0,01,
– *impureté C* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté D* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,0 pour cent),
– *impuretés A, B, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,3 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 1/3 de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent),
– *somme des autres impuretés* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,15 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,045 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 250 ppm.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 300 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 30 mL avec de l'*eau distillée R*. 15 mL de solution satisfont à l'essai.

Edétate disodique : au maximum 500 ppm.

Dissolvez 4,000 g de mesna dans 90 mL d'*eau R* et ajustez à pH 4,5 avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 4,5 R* et 50 mL de *2-propanol R*. Titrez par le *sulfate de zinc 0,01 M* en présence de 2 mL d'une solution de *dithizone R* à 0,25 g/L dans le *2-propanol R* jusqu'à virage du gris-bleu au rose.

1 mL de *sulfate de zinc 0,01 M* correspond à 3,72 mg de $C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8,2H_2O$.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sous vide poussé à 60 °C pendant 2 h sur 1,000 g de mesna.

DOSAGE

Dissolvez 0,120 g de mesna dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 10 mL d'*acide sulfurique 1 M* et 10,0 mL d'*iode 0,1 M*. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* ajouté en fin de titrage. Effectuez un dosage à blanc.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 16,42 mg de $C_2H_5NaO_3S_2$.

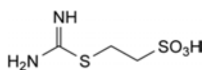
CONSERVATION

En récipient étanche.

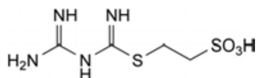
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

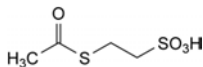
Monographies
M



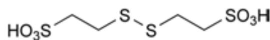
A. acide 2-(carbamimidoylsulfanyl)éthanesulfonique,



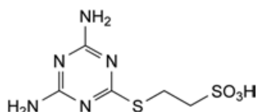
B. acide 2-[[(guanidino)(imino)méthyl]sulfanyl]éthanesulfonique,



C. acide 2-(acétylsulfanyl)éthanesulfonique,



D. acide 2,2′-(disulfanediyl)diéthanesulfonique,

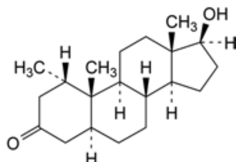


E. acide 2-(4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-yl)sulfanyléthanesulfonique.

01/2008:1730
corrigé 6.0

MESTÉROLONE

Mesterolonum



$C_{20}H_{32}O_2$ M_r 304,5
[1424-00-6]

DÉFINITION

17β-Hydroxy-1α-méthyl-5α-androstan-3-one.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche à jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'acétone, dans l'acétate d'éthyle et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 206 °C à 211 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles.
Comparaison : *mestérolone SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 20 à + 24 (substance desséchée).

Dissolvez 0,200 g de mestérolone dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Impureté B : au maximum 0,5 pour cent.

Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de mestérolone dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de mestérolone SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la même solution.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *méthanol R, acétone R, toluène R* (2:15:85 *V/V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 366 nm ; pulvérisez une solution d'*acide toluènesulfonique R* à 200 g/L dans de l'*alcool R*, puis chauffez la plaque pendant 10 min à 120 °C.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées (tache bleue de la mestérolone et tache jaune de l'impureté A).

Limite :

- *impureté B* : s'il apparaît une tache bleue à l'exception de la tache principale, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de mestérolone dans un mélange de 20 volumes d'*eau R* et de 80 volumes d'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *mestérolone SCR* dans un mélange de 20 volumes d'*eau R* et de 80 volumes d'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté A de mestérolone SCR* dans un mélange de 20 volumes d'*eau R* et de 80 volumes d'*acétonitrile R* et complétez à 5,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 0,5 mL de solution témoin (a) et 0,5 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*eau R* et de 80 volumes d'*acétonitrile R*.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 μm).

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R, méthanol R* (20:40:60 *V/V/V*).

Débit : 0,9 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 200 nm.

Injection : 50 μL ; injectez la solution à examiner et la solution témoin (c).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la mestérolone.

Rétention relative par rapport à la mestérolone (temps de rétention = environ 22 min) : impureté A = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- *résolution* : au minimum 6,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la mestérolone.

Limites :

- *impureté A* : au maximum la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
- *toute autre impureté* : au maximum la moitié de la surface du pic dû à la mestérolone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,25 pour cent),
- *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic dû à la mestérolone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,75 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû à la mestérolone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de mestérolone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de mestérolone.

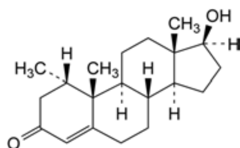
DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées.

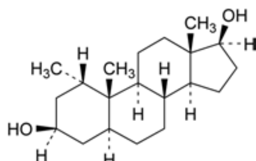
Injection : 10 µL ; injectez la solution à examiner et la solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{20}H_{32}O_2$.

IMPURETÉS



A. 17β-hydroxy-1α-méthylandrost-4-én-3-one,

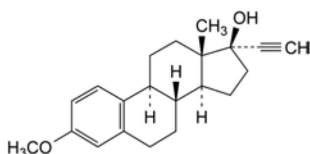


B. 1α-méthyl-5α-androstane-3β,17β-diol.

01/2008:0509
corrigé 6.0

MESTRANOL

Mestranolum



$C_{21}H_{26}O_2$ M_r 310,4
[72-33-3]

DÉFINITION

Le mestranol contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de 3-méthoxy-19-nor-17α-pregna-1,3,5(10)-triène-20-yne-17-ol, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) du mestranol est de 150 °C à 154 °C.

B. Examinez le mestranol par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *mestranol SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration, sa fluorescence et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez 5 mg environ de mestranol dans 1 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration rouge présentant une fluorescence jaune verdâtre en lumière ultraviolette à 365 nm. A 10 mL d'*eau R*, ajoutez la solution et mélangez. La coloration vire au rose. Laissez reposer ; il se forme un précipité rose à violet.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 0,100 g de mestranol dans de la *pyridine anhydre R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de – 20 à – 24.

Absorbance (*2.2.25*). Dissolvez 25,0 mg de mestranol dans de l'*alcool R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*alcool R*. Examinée de 260 nm à 310 nm, la solution présente 2 maximums d'absorption respectivement à 279 nm et à 288 nm et un minimum à 286 nm. Les absorbances spécifiques déterminées à ces maximums sont respectivement de 62 à 68 et de 59 à 64.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de mestranol dans du *chloroforme R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *chloroforme R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *mestranol SCR* dans du *chloroforme R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 10 mL avec du *chloroforme R*.

Solution témoin (c). Prélevez 5 mL de solution témoin (b) et complétez à 10 mL avec du *chloroforme R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'*alcool R* et de 90 volumes de *toluène R*. Laissez sécher la plaque à l'air jusqu'à évaporation complète des solvants. Chauffez la plaque à 110 °C pendant 10 min. Pulvérisez sur la plaque chaude de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez de nouveau à 110 °C pendant 10 min. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) et une seule d'entre elles est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g de mestranol pendant 3 h, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de mestranol dans 40 mL de *tétrahydrofurane R*. Ajoutez 5 mL d'une solution de *nitrate d'argent R* à 100 g/L. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 31,04 mg de $C_{21}H_{26}O_2$.

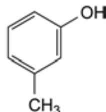
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:2077

MÉTACRÉSOL

Metacresolum



C_7H_8O M_r 108,1
[108-39-4]

DÉFINITION

3-Méthylphénol.

CARACTÈRES

Aspect : liquide incolore à jaunâtre.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent et au chlorure de méthylène.

Densité : environ 1,03.

F : environ 11 °C.

Eb : environ 202 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du métacrésol de la Ph. Eur.*

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,5 g de métacrésol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S récemment préparée n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 25 mL de solution S, ajoutez 0,15 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est rouge. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de métacrésol dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,10 g de *crésol R*, 0,10 g de *p-crésol R* et 0,10 g de métacrésol dans du *méthanol R*, puis complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : l = 25 m, Ø = 0,25 mm,
- *phase stationnaire* : *poly[(cyanopropyl)(méthyl)][(phényl)(méthyl)]siloxane R* (0,2 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,8 mL/min.

Rapport de division : 1:30.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 35	100
	35 - 40	100 → 150
	40 - 50	150
Chambre à injection		200
Détecteur		200

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1,0 µL.

Rétention relative par rapport au métacrésol (temps de rétention = environ 28 min) : impureté B = environ 0,75 ; impureté C = environ 0,98.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *résolution* : au minimum 1,4 entre les pics dus à l'impureté C et au métacrésol.

Limites :

- *impuretés B, C* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 pour cent,
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 pour cent,
- *total* : au maximum 1,0 pour cent,
- *limite d'exclusion* : la surface du pic dû au métacrésol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Résidu à l'évaporation : au maximum 0,1 pour cent.

Evaporez à siccité au bain-marie et sous une hotte, 2,0 g de métacrésol, puis desséchez à 100-105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 2 mg.

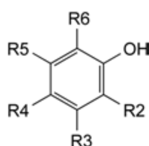
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *B, C.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M.*



A. R2 = R3 = R4 = R5 = R6 = H : phénol,

B. R2 = CH_3, R3 = R4 = R5 = R6 = H : 2-méthylphénol (*o*-crésol, crésol),

C. R2 = R3 = R5 = R6 = H, R4 = CH_3 : 4-méthylphénol (*p*-crésol),

D. R2 = R6 = CH_3, R3 = R4 = R5 = H : 2,6-diméthylphénol (2,6-xylénol),

E. R2 = C_2H_5, R3 = R4 = R5 = R6 = H : 2-éthylphénol (*o*-éthylphénol),

F. R2 = R4 = CH_3, R3 = R5 = R6 = H : 2,4-diméthylphénol (2,4-xylénol),

G. R2 = R5 = CH_3, R3 = R4 = R6 = H : 2,5-diméthylphénol (2,5-xylénol),

H. R2 = $CH(CH_3)_2$, R3 = R4 = R5 = R6 = H : 2-(1-méthyléthyl)phénol,

I. R2 = R3 = CH_3, R4 = R5 = R6 = H : 2,3-diméthylphénol (2,3-xylénol),

J. R2 = R4 = R6 = H, R3 = R5 = CH_3 : 3,5-diméthylphénol (3,5-xylénol),

K. R2 = R3 = R5 = R6 = H, R4 = C_2H_5 : 4-éthylphénol (*p*-éthylphénol),

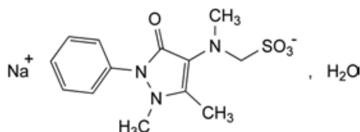
L. R2 = R5 = R6 = H, R3 = R4 = CH_3 : 3,4-diméthylphénol (3,4-xylénol),

M. R2 = R3 = R5 = CH_3, R4 = R6 = H : 2,3,5-triméthylphénol.

01/2008:1346

MÉTAMIZOLE SODIQUE

Metamizolum natricum



$C_{13}H_{16}N_3NaO_4S,H_2O$ M_r 351,4

[5907-38-0]

DÉFINITION

[(1,5-Diméthyl-3-oxo-2-phényl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-*N*-méthylamino]méthanesulfonate de sodium monohydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *métamizole sodique SCR*.

B. Dissolvez 50 mg de métamizole sodique dans 1 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R*. Il apparaît une coloration bleue qui pâlit rapidement, puis vire au rouge intense en quelques minutes.

C. Dans un tube à essai contenant quelques billes de verre, dissolvez 0,10 g de métamizole sodique dans 1,5 mL d'*eau R*. Ajoutez 1,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et placez un papier filtre humecté avec une solution de 20 mg d'*iodate de potassium R* dans 2 mL de *solution d'amidon R* sur l'ouverture du tube. Chauffez doucement, les vapeurs de dioxyde de soufre colorent le papier filtre en bleu. Continuez à chauffer doucement pendant 1 min, puis placez une baguette de verre portant à son extrémité une goutte d'une solution de *sel sodique d'acide chromotropique R* à 10 g/L dans de l'*acide sulfurique R* à l'ouverture du tube. La goutte de réactif se colore en violet-bleu en moins de 10 min.

D. 0,5 mL de solution S (voir Essai) donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de métamizole sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 40 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et immédiatement après préparation, elle n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé I*).

Acidité ou alcalinité. A 5 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de métamizole sodique dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté A de métamizole SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 40 mg de *métamizole sodique SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Pour la préparation *in situ* de l'impureté C, prélevez 10 mL de solution témoin (c) et chauffez à reflux pendant 10 min. Laissez refroidir à température ambiante et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (e). A 6 mL de solution témoin (a), ajoutez 1 mL de solution témoin (c).

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 28 volumes de *méthanol R* et 72 volumes d'une solution tampon préparée comme suit : mélangez 1000 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 6,0 g/L et 1 volume de *triéthylamine R*, puis ajustez à pH 7,0 avec de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (d) et (e).

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention du métamizole.

Ordre d'élution : impureté A, métamizole, impureté B, impureté C, impureté D.

Conformité du système : solution témoin (e) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté A et au métamizole.

Limites :

– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

– *impuretés A, B, D* : pour chaque impureté, au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),

– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,025 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,1 pour cent.

Dissolvez 0,150 g de métamizole sodique dans de l'*eau distillée R* et complétez à 15 mL avec le même solvant.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g de métamizole sodique dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution récemment préparée satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 4,9 pour cent à 5,3 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de métamizole sodique.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de métamizole sodique dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* préalablement refroidi dans de l'eau glacée et titrez immédiatement, goutte à goutte, par l'*iode 0,05 M*. Avant chaque addition supplémentaire d'*iode 0,05 M*, dissolvez par agitation le précipité formé. Vers la fin du titrage, ajoutez 2 mL de *solution d'amidon R*. Titrez jusqu'à coloration bleue persistante pendant au moins 2 min. Pendant le titrage, la température de la solution ne doit pas dépasser 10 °C.

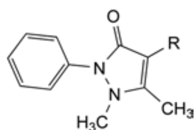
1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 16,67 mg de $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D.*



A. R = NHCHO : 4-formylamino-1,5-diméthyl-2-phényl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one,

B. R = NH_2 : 4-amino-1,5-diméthyl-2-phényl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one,

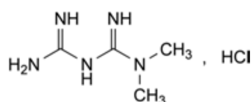
C. R = $NHCH_3$: 4-méthylamino-1,5-diméthyl-2-phényl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one,

D. R = $N(CH_3)_2$: 4-diméthylamino-1,5-diméthyl-2-phényl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one.

01/2008:0931
corrigé 6.0

METFORMINE (CHLORHYDRATE DE)

Metformini hydrochloridum



$C_4H_{12}ClN_5$ M_r 165,6
[1115-70-4]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 1,1-diméthylbiguanide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : cristaux blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 222 °C à 226 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *chlorure de potassium R*.

Comparaison : *chlorhydrate de metformine SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de chlorhydrate de metformine dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate de metformine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : couche supérieure d'un mélange de 10 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 40 volumes de *butanol R* et de 50 volumes d'*eau R.*

Dépôt : 5 μL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à 100-105 °C pendant 15 min.

Détection : pulvérisez un mélange à volumes égaux d'une solution de *nitroprussiate de sodium R* à 100 g/L, d'une solution de *ferricyanure de potassium R* à 100 g/L et d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 100 g/L, préparé 20 min avant son utilisation.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez environ 5 mg de chlorhydrate de metformine dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. A 2 mL de solution, ajoutez 0,25 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et 0,10 mL de *solution d'α-naphtol R*. Agitez et laissez reposer dans de l'eau glacée pendant 15 min. Ajoutez 0,5 mL de *solution d'hypobromite de sodium R* et agitez. Il se développe une coloration rose.

E. Le chlorhydrate de metformine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate de metformine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g de chlorhydrate de metformine dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *cyanoguanidine R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 10,0 mg de *mélamine R* dans environ 90 mL d'*eau R*. Ajoutez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : gel de silice poreuse de forme irrégulière sur lequel ont été greffés des groupements acide benzène sulfonique (10 µm),

ou

– *dimensions* : *l* = 0,11 m, Ø = 4,7 mm,
– *phase stationnaire* : gel de silice poreuse de forme régulière sur lequel ont été greffés des groupements acide benzène sulfonique (5 µm).

Phase mobile : solution de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* à 17 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 218 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du chlorhydrate de metformine.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 10 entre les pics dus à la mélamine et au chlorhydrate de metformine.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 5 h sur 1,000 g de chlorhydrate de metformine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de metformine.

DOSAGE

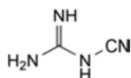
Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate de metformine dans 4 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 80 mL d'*acétonitrile R*. Effectuez le titrage immédiatement. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 16,56 mg de $C_4H_{12}ClN_5$.

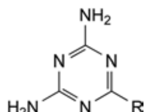
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C, D, E, F.*



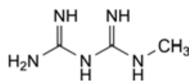
A. cyanoguanidine,



B. R = NH-C(=NH)-NH_2 : (4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-yl)guanidine,

C. R = $N(CH_3)_2$: *N,N*-diméthyl-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine,

D. R = NH_2 : 1,3,5-triazine-2,4,6-triamine (mélamine),



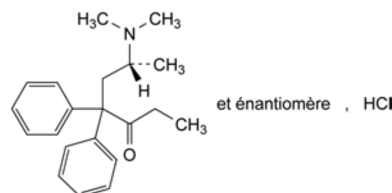
E. 1-méthylbiguanide,

F. CH_3-NH-CH_3 : *N*-méthylméthanamine.

01/2008:0408
corrigé 6.0

MÉTHADONE (CHLORHYDRATE DE)

Methadoni hydrochloridum



$C_{21}H_{28}ClNO$ M_r 345,9
[1095-90-5]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (6*RS*)-6-(diméthylamino)-4,4-diphénylheptan-3-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C, D.

Seconde identification : A, B, D.

A. Angle de rotation optique (voir Essai).
B. Point de fusion (*2.2.14*) : 233 °C à 236 °C.
C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : spectre de référence du chlorhydrate de méthadone de la Ph. Eur.
D. Prélevez 1 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 5 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et filtrez. Le filtrat donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de chlorhydrate de méthadone dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 25 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. A 10 mL de cette solution, ajoutez 0,2 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,05° à + 0,05°, déterminé avec la solution S dans un tube de 2 dm.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate de méthadone dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Monographies M

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate d'imipramine SCR* et 5 mg de *chlorhydrate de cyclobenzaprine SCR* dans 100,0 mL de *méthanol R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 50 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 1,05 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,2 mL/min.

Insert d'injection : rempli de laine de verre désactivée pour essuyer l'aiguille.

Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 4	150 → 250
	4 - 35	250
Chambre à injection		200
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la méthadone.

Rétention relative par rapport à la méthadone (temps de rétention = environ 25 min) : impureté E = environ 0,44 ; impureté C = environ 0,81 ; impureté B = environ 0,89 ; impureté D = environ 0,98 ; impureté A = environ 1,14 ; imipramine = environ 1,19 ; cyclobenzaprine = environ 1,24.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'imipramine et à la cyclobenzaprine.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de méthadone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de méthadone.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de méthadone dans un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol anhydre R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion. Effectuez un titrage blanc.

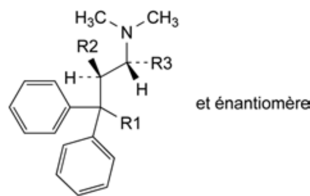
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 34,59 mg de $C_{21}H_{28}ClNO$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

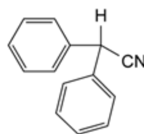


A. R1 = CNH-C_2H_5, R2 = CH_3, R3 = H : (2*RS*)-4-imino-*N*,*N*,2-triméthyl-3,3-diphénylhexan-1-amine (isométhadone cétimine),

B. R1 = CN, R2 = H, R3 = CH_3 : (4*RS*)-4-(diméthylamino)-2,2-diphénylpentanenitrile (didiavalo),

C. R1 = CN, R2 = CH_3, R3 = H : (3*RS*)-4-(diméthylamino)-3-méthyl-2,2-diphénylbutanenitrile (isodidiavalo),

D. R1 = CO-C_2H_5, R2 = CH_3, R3 = H : (5*RS*)-6-(diméthylamino)-5-méthyl-4,4-diphénylhexan-3-one (isométhadone),

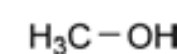


E. diphénylacétonitrile.

01/2008:1989

MÉTHANOL

Methanolum



CH_4O — M_r 32,04

[67-56-1]

DÉFINITION

Alcool méthylique.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore, volatil, hygroscopique.

Solubilité : miscible à l'eau et au chlorure de méthylène.

Eb : environ 64 °C.

Le méthanol est inflammable.

IDENTIFICATION

A. Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,328 à 1,330.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence du méthanol de la Ph. Eur.*

ESSAI

Aspect de la substance. Le méthanol est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Ajoutez 25 mL d'*eau R* et 0,25 mL de *solution de phénolphtaléine R1* à 25 mL de méthanol. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,9 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Densité (*2.2.5*) : 0,791 à 0,793.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,15 à 230 nm, au maximum 0,05 à 250 nm, au maximum 0,02 à 270 nm et au maximum 0,01 à 290 nm.

Examinez le méthanol de 230 nm à 290 nm en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation. La courbe d'absorption est lisse.

Impureté A. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner (a). Méthanol.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de *4-méthylpentan-2-ol R* et complétez à 50,0 mL avec la solution à examiner (a). Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la solution à examiner (a).

Solution témoin (a). Ajoutez 50 µL d'*acétone R* à 50 µL d'*éthanol anhydre R* et complétez à 50,0 mL avec la solution à examiner (a). Prélevez 100 µL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution à examiner (a).

Solution témoin (b). Prélevez 100 µL de *benzène R* et complétez à 100,0 mL avec la solution à examiner (a). Prélevez 0,20 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la solution à examiner (a).

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly[(cyanopropyl)(phényl)][diméthyl]siloxane R* (épaisseur du film 1,8 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Vitesse linéaire : 35 cm/s.

Rapport de division : 1:20.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 12	40
	12 - 32	40 → 240
	32 - 42	240
Chambre à injection		200
Détecteur		280

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté B (1er pic) et à l'impureté C (2e pic).

Limite :

– *impureté A* : au maximum 2 ppm *V/V.*

Calculez la teneur en impureté A en parties par million (*V/V*) à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{2 \times A_1}{A_2 - A_1}$$

A_1 = surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

A_2 = surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

L'identité de l'impureté A peut être confirmée, le cas échéant, en utilisant un autre système chromatographique approprié (phase stationnaire présentant une polarité différente).

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) selon les indications de l'essai de l'impureté A.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû au 4-méthylpentan-2-ol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic dû au 4-méthylpentan-2-ol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic dû au 4-méthylpentan-2-ol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) (50 ppm).

Substances réductrices. Ajoutez 0,1 mL de *permanganate de potassium 0,02 M* à 20 mL de méthanol. La coloration rose ne disparaît pas totalement après 5 min.

Résidu à l'évaporation : au maximum 10 ppm.

Evaporez à siccité au bain-marie 100 g de méthanol et desséchez à l'étuve à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 1 mg.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,10 pour cent, déterminé sur 10,0 g de méthanol.

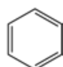
CONSERVATION

Dans un récipient étanche.

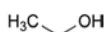
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A.*

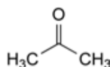
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C.*



A. benzène,



B. éthanol,



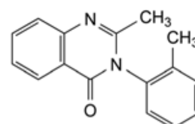
C. propanone (acétone).

Monographies M

01/2008:0510
corrigé 6.0

MÉTHAQUALONE

Methaqualonum



$C_{16}H_{14}N_2O$ M_r 250,3

[72-44-6]

DÉFINITION

2-Méthyl-3-(2-méthylphényl)quinazolin-4(3*H*)-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La méthaqualone se dissout dans la solution diluée d'acide sulfurique.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 114 °C à 117 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez, en chauffant si nécessaire, 50,0 mg de méthaqualone dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Région spectrale : 220-300 nm.

Maximums d'absorption : à 235 nm et 270 nm.

Absorbances spécifiques aux maximums d'absorption :

– à 235 nm : 1270 à 1390,
– à 270 nm : 315 à 345.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : spectre de référence de la méthaqualone de la Ph. Eur.

D. Dissolvez environ 10 mg de méthaqualone dans 2 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 1 mL de *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R1* et chauffez au bain-marie pendant 5 min. Il se développe une coloration orangé rouge.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de méthaqualone dans du *méthanol R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Acidité. Agitez 0,6 g de méthaqualone avec 30 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 5 min et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Acide 2-aminobenzoïque : au maximum 20 ppm.

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de méthaqualone dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 3 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*, puis complétez à 50,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 40 mg d'*acide 2-aminobenzoïque R* dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 3 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants ; prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 3 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R* ; prélevez 0,5 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 3 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*.

A la solution à examiner et à la solution témoin, ajoutez respectivement 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et laissez refroidir dans de l'eau glacée pendant 5 min. Ajoutez 0,1 mL de *solution de nitrite de sodium R* et laissez refroidir de nouveau dans de l'eau glacée pendant 5 min. Ajoutez 1,5 mL d'une solution récemment préparée d'*acide sulfamique R* à 10 g/L. Agitez jusqu'à disparition de la coloration de la solution. Ajoutez 2,5 mL d'une solution récemment préparée de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 2 g/L et laissez reposer pendant 2 h 30 min. La solution à examiner n'est pas plus fortement colorée (*2.2.2, Procédé II*) que la solution témoin.

***o*-Toluidine** : au maximum 10 ppm.

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g de méthaqualone dans de l'*acétone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg d'*o-toluidine R*, récemment distillée, dans 5 mL d'*acétone R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique dilué R* ; prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique dilué R* ; prélevez 0,1 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétone R*.

A la solution à examiner et à la solution témoin, ajoutez respectivement 5 mL d'*eau R* et laissez refroidir dans de l'eau glacée pendant 5 min. Ajoutez 0,1 mL de *solution de nitrite de sodium R* et laissez refroidir de nouveau dans de l'eau glacée pendant 5 min. Ajoutez 10 mL d'une solution récemment préparée de *β-naphtol R* à 2 g/L dans de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. La solution à examiner n'est pas plus fortement colorée (*2.2.2, Procédé II*) que la solution témoin.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de méthaqualone satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de méthaqualone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de méthaqualone.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de méthaqualone dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 25,03 mg de $C_{16}H_{14}N_2O$.

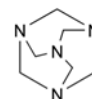
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1545

MÉTHÉNAMINE

Methenaminum



$C_6H_{12}N_4$ M_r 140,2

[100-97-0]

DÉFINITION

1,3,5,7-Tétraazotricyclo[3.3.1.1^{3,7}]décane.

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : méthénamine SCR.

B. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique R* et portez immédiatement à ébullition. Laissez refroidir. A 1 mL de solution ajoutez 4 mL d'*eau R* et 5 mL de *réactif à l'acétylacétone R1*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min. Il se développe une intense coloration jaune.

C. A 1 mL de solution S ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique dilué R* et chauffez immédiatement à ébullition. La solution donne la réaction des sels d'ammonium et des sels de bases volatiles (*2.3.1*).

D. Dissolvez 10 mg de méthénamine dans 5 mL d'*eau R* et acidifiez avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*. Ajoutez 1 mL de *solution d'iodobismuthate de potassium R*. Il se forme immédiatement un précipité orangé.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de méthénamine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 5 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Formaldéhyde libre : au maximum 50 ppm.

Dissolvez 0,8 g de méthénamine dans de l'*eau R* et complétez à 8 mL avec le même solvant. Ajoutez 2 mL de *solution ammoniacale de nitrate d'argent R*. Si après 5 min, la solution présente une coloration grise, celle-ci n'est pas plus intense que celle d'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 8 mL d'une *solution à 5 ppm de formaldéhyde (CH_2O) R* récemment préparée et de 2 mL de *solution ammoniacale de nitrate d'argent R*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm, déterminé avec la solution S.

Ammonium (*2.4.1*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 2 mL de solution S préparée extemporanément et complétez à 13 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé dans un dessiccateur sur 1,000 g de méthénamine.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de méthénamine dans 30 mL de *méthanol R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 14,02 mg de $C_6H_{12}N_4$.

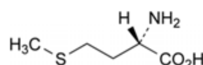
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1027
corrigé 6.0

MÉTHIONINE

Methioninum



$C_5H_{11}NO_2S$ M_r 149,2
[63-68-3]

DÉFINITION

La méthionine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide (2*S*)-2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche à sensiblement blanche ou cristaux incolores, solubles dans l'eau, très peu solubles dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez la méthionine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *méthionine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez 0,1 g de méthionine et 0,1 g de *glycine R* dans 4,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Ajoutez 1 mL d'une solution de *nitroprussiate de sodium R* à 25 g/L. Chauffez à 40 °C pendant 10 min. Laissez refroidir et ajoutez 2 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide phosphorique R* et de 9 volumes d'*acide chlorhydrique R*. Il se développe une coloration rouge sombre.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de méthionine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 5,5 à 6,5.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 1,00 g de méthionine dans de l'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 50,0 mL avec le même acide. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 22,5 à + 24,0.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de méthionine dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 10 mL avec le même acide.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *méthionine SCR* dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 g/L et complétez à 50 mL avec la même solution acide.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *méthionine SCR* et 10 mg de *sérine SCR* dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 g/L et complétez à 25 mL avec la même solution acide.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 20 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures. A 10 mL de solution S, ajoutez 25 mL d'*eau R*, 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et 10 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 5 min. La solution n'est pas plus fortement opalescente qu'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec 10 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R* (200 ppm). Examinez les tubes latéralement sur fond noir.

Sulfates (*2.4.13*). Dissolvez 0,5 g de méthionine dans 3 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Ammonium (*2.4.1*). 0,10 g de méthionine satisfait à l'essai limite B de l'ammonium (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,2 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,0 g de méthionine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les couches supérieures réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche inférieure satisfait à l'essai limite du fer (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 2,0 g de méthionine satisfont à l'essai limite C des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de méthionine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de méthionine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,125 g de méthionine dans 5 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 14,92 mg de $C_5H_{11}NO_2S$.

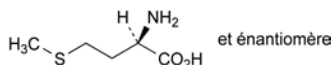
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0624
corrigé 6.0

DL-MÉTHIONINE

DL-Methioninum



$C_5H_{11}NO_2S$ M_r 149,2
[59-51-8]

DÉFINITION

La DL-méthionine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide (2*RS*)-2-amino-4-(méthylsulfanyl)butanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline ou petites paillettes sensiblement blanches, assez solubles dans l'eau, très peu solubles dans l'alcool. La DL-méthionine se dissout dans les acides dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

La DL-méthionine fond vers 270 °C (point de fusion instantané).

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez la DL-méthionine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *DL-méthionine SCR*. Desséchez les substances à 105 °C.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 2,50 g de DL-méthionine dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 50,0 mL avec le même acide. L'angle de rotation optique (*2.2.7*) de la solution est de − 0,05° à + 0,05°.

D. Dissolvez 0,1 g de DL-méthionine et 0,1 g de *glycine R* dans 4,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Ajoutez 1 mL d'une solution de *nitroprussiate de sodium R* à 25 g/L. Chauffez à 40 °C pendant 10 min. Laissez refroidir et ajoutez 2 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide phosphorique R* et de 9 volumes d'*acide chlorhydrique R*. Il se développe une coloration rouge sombre.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de DL-méthionine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 5,4 à 6,1.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,2 g de DL-méthionine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *DL-méthionine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 20 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Chlorures. Dissolvez 0,25 g de DL-méthionine dans 35 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et 10 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. Laissez reposer pendant 5 min à l'abri de la lumière. La solution n'est pas plus fortement opalescente qu'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 10 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R* et de 25 mL d'*eau R*. Examinez les tubes latéralement sur fond noir (200 ppm).

Sulfates (*2.4.13*). Dissolvez 1,0 g de DL-méthionine dans 20 mL d'*eau distillée R* en chauffant à 60 °C. Refroidissez à 10 °C puis filtrez. 15 mL de solution satisfont à l'essai limite des sulfates (200 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de DL-méthionine satisfait à l'essai limite D des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de DL-méthionine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de DL-méthionine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,140 g de DL-méthionine dans 3 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez immédiatement après dissolution par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 14,92 mg de $C_5H_{11}NO_2S$.

CONSERVATION

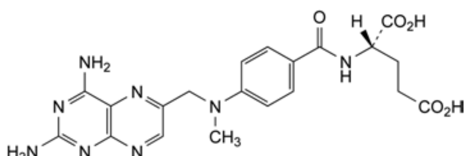
A l'abri de la lumière.

Monographies M

01/2009:0560
corrigé 7.0

MÉTHOTREXATE

Methotrexatum



$C_{20}H_{22}N_8O_5$ M_r 454,4
[59-05-2]

DÉFINITION

Acide (2*S*)-2-[[4-[[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoyl]amino]pentanedioïque.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune ou orange, hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène. Le méthotrexate se dissout dans les acides minéraux dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes et de carbonates alcalins.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *méthotrexate SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 40,0 mg de méthotrexate dans un mélange de 0,5 mL d'*ammoniaque diluée R1* et de 5 mL de phase mobile A puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution à examiner (b). Dissolvez 25,0 mg de méthotrexate dans un mélange de 0,5 mL d'*ammoniaque diluée R1* et de 5 mL de phase mobile A puis complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *méthotrexate SCR* dans un mélange de 0,5 mL d'*ammoniaque diluée R1* et de 5 mL de phase mobile A puis complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg de méthotrexate, 5 mg d'*acide 4-aminofolique R* (impureté B), 5 mg d'*impureté C de méthotrexate SCR*, 5 mg d'*impureté D de méthotrexate SCR* et 5 mg d'*impureté E de méthotrexate SCR* dans un mélange de 0,5 mL d'*ammoniaque diluée R1* et de 5 mL de phase mobile A puis complétez à 100 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (e). Dissolvez 8 mg de *méthotrexate pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés H et I) dans un mélange de 0,1 mL d'*ammoniaque diluée R1* et de 1 mL de phase mobile A puis complétez à 20 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 5 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 95 volumes d'une solution de *phosphate monosodique anhydre R* à 3,4 g/L préalablement ajustée à pH 6,0 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 42 g/L ;
– *phase mobile B* : mélangez 50 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 50 volumes d'une solution de *phosphate monosodique anhydre R* à 3,4 g/L préalablement ajustée à pH 6,0 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 42 g/L ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	100	0
10 - 20	100 → 95	0 → 5
20 - 28	95 → 50	5 → 50
28 - 37	50	50

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b), (c), (d) et (e).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *méthotrexate pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) pour identifier les pics dus aux impuretés H et I.

Rétention relative par rapport au méthotrexate (temps de rétention = environ 18 min) : impureté B = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,4 ; impureté E = environ 1,4 ; impureté I = environ 1,5 ; impureté H = environ 1,6.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés B et C, et au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté D et au méthotrexate dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d), et au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés I et H dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e). Si la résolution entre l'impureté D et le méthotrexate n'est pas conforme, augmentez le débit pour satisfaire à l'exigence.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté E = 0,8 ; impureté I = 1,4 ;
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *impuretés B, E* : pour chaque impureté, au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent) ;
– *impuretés H, I* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent) ;
– *somme des impuretés autres que B, C et E* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,03 pour cent).

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de méthotrexate dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 4,0 mg de *(RS)-méthotrexate R* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,0 mm,

– *phase stationnaire* : *albumine bovine R* greffée sur du *gel de silice pour chromatographie R* (7 µm) présentant un diamètre de pores de 30 nm.

Phase mobile : ajoutez 500 mL d'une solution de *phosphate disodique anhydre R* à 7,1 g/L à 600 mL d'une solution de *phosphate monosodique monohydraté R* à 6,9 g/L et mélangez. Ajustez à pH 6,9 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. A 920 mL de ce mélange, ajoutez 80 mL de *propanol R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 302 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au méthotrexate et à l'impureté F.

Limite :

– *impureté F* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (3,0 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

1,0 g de méthotrexate satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 13,0 pour cent, déterminé sur 0,10 g de méthotrexate.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de méthotrexate.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{20}H_{22}N_8O_5$ à partir de la teneur déclarée du *méthotrexate SCR*.

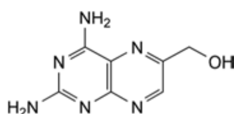
CONSERVATION

En récipient étanche et à l'abri de la lumière.

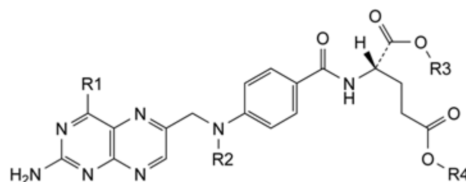
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, C, E, F, H, I.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, D, G, J, K, L.*



A. (2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthanol,

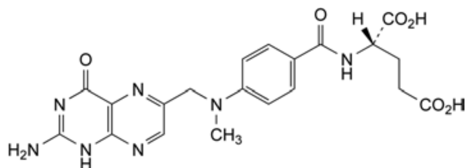


B. R1 = NH_2, R2 = R3 = R4 = H : acide (2*S*)-2-[[4-[[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]amino]benzoyl]amino]pentanedioïque (acide 4-aminofolique, aminoptéridine),

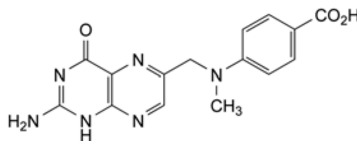
H. R1 = NH_2, R2 = R4 = CH_3, R3 = H : acide (2*S*)-2-[[4-[[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoyl]amino]-5-méthoxy-5-oxopentanoïque (ester 5-méthylique de méthotrexate),

I. R1 = NH_2, R2 = R3 = CH_3, R4 = H : acide (4*S*)-4-[[4-[[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoyl]amino]-4-(méthoxycarbonyl)butanoïque (ester 1-méthylique de méthotrexate),

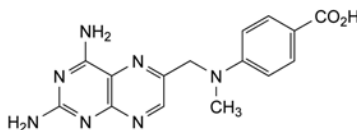
J. R1 = NH_2, R2 = R3 = R4 = CH_3 : (2*S*)-2-[[4-[[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoyl]amino]pentanedioate de diméthyle (ester diméthylique de méthotrexate),



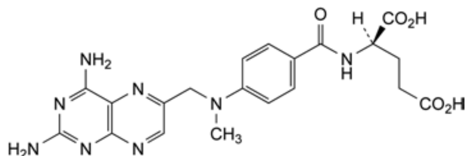
C. acide (2*S*)-2-[[4-[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydroptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoyl]amino]pentanedioïque (acide *N*-méthylfolique, méthoptérine),



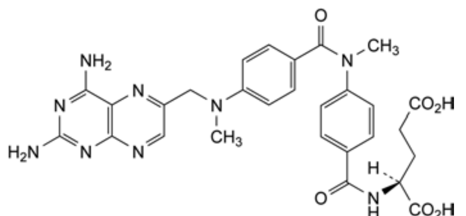
D. acide 4-[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydroptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoïque (acide N^{10}-méthylptéroïque),



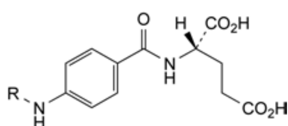
E. acide 4-[[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoïque (acide 4-amino-N^{10}-méthylptéroïque, APA),



F. acide (2*R*)-2-[[4-[[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoyl]amino]pentanedioïque ((*R*)-méthotrexate),



G. acide (2*S*)-2-[[4-[[4-[[(2,4-diaminoptéridin-6-yl)méthyl]méthylamino]benzoyl]méthylamino]benzoyl]amino]pentanedioïque,



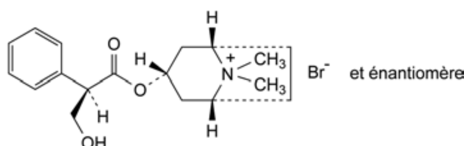
K. R = H : acide (2*S*)-2-[(4-aminobenzoyl)amino]pentanedioïque,

L. R = CH_3 : acide (2*S*)-2-[[4-(méthylamino)benzoyl]-amino]pentanedioïque.

01/2008:0511
corrigé 6.0

MÉTHYLATROPINE (BROMURE DE)

Methylatropini bromidum



$C_{18}H_{26}BrNO_3$ *M*r 384,3
[2870-71-5]

DÉFINITION

Le bromure de méthylatropine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de bromure de (1*R*,3*r*,5*S*)-3-[[(2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoyl]oxy]-8,8-diméthyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau, assez solubles dans l'alcool.

Le bromure de méthylatropine fond en se décomposant vers 219 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Angle de rotation optique (voir Essai).

B. Examinez le bromure de méthylatropine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *bromure de méthylatropine SCR*.

C. A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il ne se forme pas de précipité.

D. A 1 mg environ de bromure de méthylatropine, ajoutez 0,2 mL d'*acide nitrique fumant R* et évaporez au bain-marie à siccité. Dissolvez le résidu dans 2 mL d'*acétone R* et ajoutez 0,1 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 30 g/L dans le *méthanol R*. Il se développe une coloration violette.

E. Le bromure de méthylatropine donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,25 g de bromure de méthylatropine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_9 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Après addition de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*, la solution est rouge.

Angle de rotation optique (*2.2.7*). Dissolvez 2,50 g de bromure de méthylatropine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. L'angle de rotation optique, mesuré dans un tube de 2 dm, est de – 0,25° à + 0,05°.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,2 g de bromure de méthylatropine dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes de *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes de *méthanol R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes de *méthanol R*, de 15 volumes d'*acide formique anhydre R*, de 15 volumes d'*eau R* et de 60 volumes d'*acétate d'éthyle R*. Desséchez la plaque à 100-105 °C jusqu'à évaporation complète des solvants. Laissez refroidir. Pulvérisez de la *solution diluée d'iodobismuthate de potassium R* jusqu'à apparition des taches. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Apométhylatropine. Dissolvez 0,10 g de bromure de méthylatropine dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Déterminez l'absorbance (*2.2.25*) aux maximums d'absorption à 252 nm et à 257 nm. Le rapport entre l'absorbance mesurée à 257 nm et l'absorbance mesurée à 252 nm n'est pas inférieur à 1,19.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g de bromure de méthylatropine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur le résidu obtenu dans l'essai de perte à la dessiccation, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de bromure de méthylatropine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R* en chauffant légèrement si nécessaire. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 38,43 mg de $C_{18}H_{26}BrNO_3$.

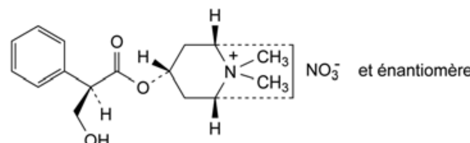
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0512
corrigé 6.0

MÉTHYLATROPINE (NITRATE DE)

Methylatropini nitras



$C_{18}H_{26}N_2O_6$ *M*r 366,4
[52-88-0]

DÉFINITION

Le nitrate de méthylatropine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de nitrate de (1*R*,3*r*,5*S*)-3-[[(2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoyl]oxy]-8,8-diméthyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]octane, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool.

Le nitrate de méthylatropine fond vers 167 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Angle de rotation optique (voir Essai).

B. Examinez le nitrate de méthylatropine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *nitrate de méthylatropine SCR*.

C. A un mélange de 2,5 mL de solution S (voir Essai) et de 2,5 mL d'*eau R*, ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il ne se forme pas de précipité.

D. A 1 mg environ de nitrate de méthylatropine, ajoutez 0,2 mL d'*acide nitrique fumant R* et évaporez au bain-marie à siccité. Dissolvez le résidu dans 2 mL d'*acétone R* et ajoutez 0,25 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 30 g/L dans le *méthanol R*. Il se développe une coloration violette.

E. A 0,05 mL de *solution de diphénylamine R*, ajoutez 0,05 mL de solution S diluée 10 fois. Il apparaît une coloration bleu intense.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,25 g de nitrate de méthylatropine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_9 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Après addition de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*, la solution est colorée en rouge.

Angle de rotation optique (*2.2.7*). Dissolvez 2,50 g de nitrate de méthylatropine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. L'angle de rotation optique, mesuré dans un tube de 2 dm, est de – 0,25° à + 0,05°.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,2 g de nitrate de méthylatropine dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes de *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes de *méthanol R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes de *méthanol R*, de 15 volumes d'*acide formique anhydre R*, de 15 volumes d'*eau R* et de 60 volumes d'*acétate d'éthyle R*. Desséchez la plaque à 100-105 °C jusqu'à évaporation complète des solvants. Laissez refroidir. Pulvérisez de la *solution diluée d'iodobismuthate de potassium R* jusqu'à apparition des taches. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Apométhylatropine. Dissolvez 0,10 g de nitrate de méthylatropine dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Déterminez l'absorbance (*2.2.25*) aux maximums d'absorption à 252 nm et à 257 nm. Le rapport entre l'absorbance mesurée à 257 nm et l'absorbance mesurée à 252 nm n'est pas inférieur à 1,17.

Halogénures. 15 mL de solution S satisfont à l'essai limite des chlorures (*2.4.4*). Préparez le témoin avec 1,5 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R* (10 ppm).

Argent. Dissolvez 1,0 g de nitrate de méthylatropine dans 10 mL d'*eau R* et ajoutez 0,1 mL de *solution de sulfure de sodium R*. Laissez reposer pendant 2 min. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_8 (*2.2.2, Procédé II*) (10 ppm).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g de nitrate de méthylatropine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur le résidu obtenu dans l'essai de perte à la dessiccation, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de nitrate de méthylatropine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 36,64 mg de $C_{18}H_{26}N_2O_6$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0345
corrigé 6.3

MÉTHYLCELLULOSE

Methylcellulosum

[9004-67-5]

DÉFINITION

Cellulose partiellement *O*-méthylée.

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés blancs, blanc-jaune ou blanc-gris, hygroscopiques après dessiccation.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau chaude, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le toluène. La méthylcellulose se dissout dans l'eau froide en donnant une solution colloïdale.

IDENTIFICATION

A. Dans un vase à précipiter, introduisez 100 mL d'*eau R* et répartissez uniformément à la surface 1,0 g de méthylcellulose, en tapotant légèrement le haut du vase si nécessaire pour former une couche régulière. Laissez reposer pendant 1-2 min. La poudre s'agrège à la surface du liquide.

B. Dans 100 mL d'*eau R* bouillante, introduisez uniformément 1,0 g de méthylcellulose. Agitez le mélange au moyen d'un agitateur magnétique à barreau de 25 mm de longueur. Il se forme une suspension dont les particules ne se dissolvent pas. Refroidissez cette suspension à 5 °C et agitez avec un agitateur magnétique. Il se forme une solution limpide ou légèrement trouble de consistance variable selon le degré de viscosité.

C. A 0,1 mL de la solution obtenue dans l'identification B, ajoutez 9 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 90 pour cent *V/V*. Agitez et chauffez au bain-marie pendant exactement 3 min, puis refroidissez immédiatement dans

un bain de glace. Ajoutez avec précaution 0,6 mL d'une solution de *ninhydrine R* à 20 g/L, agitez et laissez reposer à 25 °C. Il se développe une coloration rouge, qui ne vire pas au pourpre dans les 100 min.

D. Déposez 2-3 mL de la solution obtenue dans l'identification B sur une lame de verre, sous la forme d'une fine pellicule, et laissez l'eau s'évaporer. Il se forme sur la lame une pellicule cohérente translucide.

E. Dans un vase à précipiter, introduisez exactement 50 mL d'*eau R* et ajoutez exactement 50 mL de la solution obtenue dans l'identification B. Plongez un thermomètre dans la solution. Agitez au moyen d'un agitateur magnétique couplé à une plaque chauffante et commencez à chauffer en appliquant un gradient de montée en température de 2-5 °C par minute. Relevez la température à laquelle se manifeste un début d'accroissement de turbidité, qui est appelée température de floculation. La température de floculation est supérieure à 50 °C.

ESSAI

Solution S. Dans 50 g d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* chauffée à 90 °C, introduisez en agitant une quantité de méthylcellulose correspondant à 1,0 g de substance desséchée. Laissez refroidir, puis ajustez la masse de la solution à 100 g avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Continuez à agiter jusqu'à dissolution complète. Conservez la solution S à 2-8 °C pendant 1 h avant d'effectuer l'essai de l'aspect de la solution.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 8,0 pour la solution préparée comme décrit sous Viscosité apparente.

Lire le pH après immersion de l'électrode pendant 5 ± 0,5 min.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de méthylcellulose satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 1 h sur 1,000 g de méthylcellulose.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de méthylcellulose.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substances satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour la méthylcellulose utilisée comme liant, viscosifiant ou agent filmogène.

Viscosité apparente : au minimum 80 pour cent et au maximum 120 pour cent de la valeur nominale pour les échantillons de viscosité inférieure à 600 mPa·s (Procédé 1) ; au minimum 75 pour cent et au maximum 140 pour cent de la valeur nominale pour les échantillons de viscosité égale ou supérieure à 600 mPa·s (Procédé 2).

Procédé 1, applicable aux échantillons de viscosité inférieure à 600 mPa·s. Pesez exactement une quantité de méthylcellulose correspondant à 4,000 g de substance desséchée. Transférez-la dans un flacon à large ouverture et ajustez la masse à 200,0 g avec de l'*eau R*. Obturez le flacon, puis placez sous agitation mécanique à 400 ± 50 tr/min pendant 10-20 min pour disperser et mouiller totalement les particules. Raclez si nécessaire les parois du flacon avec une spatule pour faire tomber les particules non dissoutes qui peuvent s'y être déposées, puis poursuivez l'agitation pendant encore 20-40 min dans un bain d'eau froide maintenu à température inférieure à 5 °C. Ajustez au besoin la masse de la solution à 200,0 g avec de l'*eau R* froide. Centrifugez si nécessaire pour éliminer les bulles d'air, puis ôtez éventuellement la mousse à l'aide d'une spatule. Déterminez la viscosité de la solution par la méthode au tube capillaire (*2.2.9*) afin d'obtenir la viscosité cinématique ν. Déterminez séparément la masse volumique ρ (*2.2.5*) de la solution et calculez la viscosité dynamique η d'après la relation $\eta = \rho\nu$.

Procédé 2, applicable aux échantillons de viscosité égale ou supérieure à 600 mPa·s. Pesez exactement une quantité de méthylcellulose correspondant à 10,00 g de substance desséchée. Transférez-la dans un flacon à large ouverture et ajustez la masse à 500,0 g avec de l'*eau R*. Obturez le flacon, puis placez sous agitation mécanique à 400 ± 50 tr/min pendant 10-20 min pour disperser et mouiller totalement les particules. Raclez si nécessaire les parois du flacon avec une spatule pour faire tomber les particules non dissoutes qui peuvent s'y être déposées, puis poursuivez l'agitation pendant encore 20-40 min dans un bain d'eau froide maintenu à température inférieure à 5 °C. Ajustez au besoin la masse de la solution à 500,0 g avec de l'*eau R* froide. Centrifugez si nécessaire pour éliminer les bulles d'air, puis ôtez éventuellement la mousse à l'aide d'une spatule. Déterminez la viscosité (*2.2.10*) de la solution à 20 ± 0,1 °C à l'aide d'un viscosimètre rotatif.

Appareil : viscosimètre rotatif, type un cylindre et un rotor.

Numéro de rotor, vitesse de rotation et facteur multiplicateur : appliquer les conditions spécifiées dans le tableau 0345.-1.

Tableau 0345.-1.

Viscosité nominale* (mPa·s)	Numéro de rotor	Vitesse de rotation (tr/min)	Facteur multiplicateur
600 à moins de 1400	3	60	20
1400 à moins de 3500	3	12	100
3500 à moins de 9500	4	60	100
9500 à moins de 99 500	4	6	1000
99 500 ou plus	4	3	2000

*la viscosité nominale est fondée sur les spécifications du fabricant.

Mettez le mobile en rotation pendant 2 min avant de procéder à la lecture. Laissez s'écouler 2 min entre les mesures. Répétez 2 fois chaque mesure et déterminez la moyenne des 3 valeurs obtenues.

Degré de substitution : 26,0 pour cent à 33,0 pour cent de groupes méthoxy (substance desséchée).

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Appareillage :

— *flacon à réaction* : flacon de 5 mL résistant à la pression, d'une hauteur de 50 mm, d'un diamètre externe de 20 mm et d'un diamètre interne de 13 mm au niveau de l'ouverture, muni d'une fermeture hermétique à la pression de type membrane de caoutchouc-butyle recouverte d'une couche de téflon et sertie avec une capsule d'aluminium ou un autre dispositif assurant une étanchéité suffisante,

Monographies M

– *module de chauffage* : module constitué d'un bloc chauffant carré en aluminium percé de trous de 20 mm de diamètre et 32 mm de profondeur afin de pouvoir accueillir les flacons ; le mélange du contenu des flacons est assuré par un agitateur magnétique intégré au module de chauffage ou par un agitateur à mouvement alternatif fonctionnant à environ 100 cycles/min.

Solution d'étalon interne : solution d'*octane R* à 30 g/L dans du *xylène R*.

Solution à examiner. Pesez 65,0 mg de méthylcellulose et introduisez-les dans un flacon à réaction, puis ajoutez 0,06-0,10 g d'*acide adipique R*, 2,0 mL de solution d'étalon interne et 2,0 mL d'*acide iodhydrique R*. Obturez et scellez immédiatement le flacon, puis pesez exactement. Placez sous agitation continue avec un agitateur magnétique pendant 60 min dans le bloc chauffant réglé de façon à maintenir le contenu du flacon à une température de 130 ± 2 °C ; à défaut de pouvoir utiliser un agitateur magnétique ou un agitateur à mouvement alternatif, agitez bien le flacon à la main à intervalles de 5 min pendant les 30 premières minutes de chauffage. Laissez refroidir le flacon, puis pesez exactement à nouveau. Si la perte de masse est inférieure à 0,50 pour cent de la masse du contenu du flacon et si aucun signe de fuite n'est détecté, utilisez la phase supérieure du mélange comme solution à examiner.

Solution témoin. Dans un autre flacon à réaction, introduisez 0,06-0,10 g d'*acide adipique R*, 2,0 mL de solution d'étalon interne et 2,0 mL d'*acide iodhydrique R*. Obturez et scellez le flacon, puis pesez exactement. Ajoutez 45 μL d'*iodure de méthyle R* à travers la membrane, au moyen d'une seringue, puis pesez exactement. Agitez bien le flacon et utilisez la phase supérieure comme solution témoin.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 1,8-3 m, Ø = 3-4 mm,
– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires pour chromatographie en phase gazeuse R* imprégnée de 10-20 pour cent de *poly(diméthyl)(75)(diphényl)(25)-siloxane R* (épaisseur du film 125-150 μm),
– *température* : 100 °C.

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R* (conductivité thermique) ; *hélium pour chromatographie R* ou *azote pour chromatographie R* (ionisation de flamme).

Débit : ajusté de façon à obtenir un temps de rétention d'environ 10 min pour l'étalon interne.

Détection : ionisation de flamme ou conductivité thermique.

Injection : 1-2 μL.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : satisfaisante entre les pics dus à l'iodure de méthyle (1er pic) et à l'étalon interne (2e pic).

Calcul :

– *groupes méthoxy* : calculez le rapport *Q* entre la surface du pic dû à l'iodure de méthyle et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, et le rapport Q_1 entre la surface du pic dû à l'iodure de méthyle et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

  Calculez la teneur pour cent en groupes méthoxy à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{Q \times m_1}{Q_1 \times m} \times 21,864$$

m_1 = masse d'iodure de méthyle dans la solution témoin, en milligrammes,

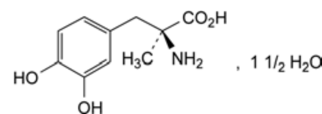
m = masse de la prise d'essai (substance desséchée), en milligrammes.

Monographies M

07/2009:0045

MÉTHYLDOPA

Methyldopum



$C_{10}H_{13}NO_4,1^1/_2H_2O$ — M_r 238,2

[41372-08-1]

DÉFINITION

Acide (2*S*)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphényl)-2-méthylpropanoïque.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou blanc jaunâtre, ou cristaux incolores ou sensiblement incolores.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La méthyldopa se dissout facilement dans les acides minéraux dilués.

IDENTIFICATION

Effectuez, au choix, les identifications A, B ou les identifications A, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *méthyldopa SCR*.
B. Pureté énantiomérique (voir Essai).
C. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 25,0 à – 28,0.
   Dissolvez une quantité de méthyldopa correspondant à 2,20 g de substance anhydre dans la *solution de chlorure d'aluminium R* et complétez à 50,0 mL avec la même solution.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de méthyldopa dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 25 mL avec le même solvant. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 ou B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. Dissolvez en chauffant 1,0 g de méthyldopa dans 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage au jaune franc de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Absorbance (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de méthyldopa dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 280 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 122 à 137 (substance anhydre).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de méthyldopa dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *méthyldopa pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B et C) dans 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice diisobutyloctadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant un diamètre de pores de 8 nm.

Phase mobile : *méthanol R, solution tampon phosphate pH 3,0 (0,1 M) R* (15:85 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention de la méthyldopa.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *méthyldopa pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport à la méthyldopa (temps de rétention = environ 5 min) : impureté A = environ 1,9 ; impureté B = environ 4,3 ; impureté C = environ 4,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés B et C.

Limites :
- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 2,6 ; impureté C = 1,3 ;
- *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ;
- *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,03 pour cent).

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de méthyldopa dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de *méthyldopa racémique R* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile : dissolvez séparément 0,200 g d'*acétate de cuivre R* et 0,387 g de *N,N-diméthyl-L-phénylalanine R* dans de l'*eau R*. Mélangez les 2 solutions et ajustez immédiatement à pH 4,3 avec de l'*acide acétique R*. Ajoutez 50 mL de *méthanol R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*. Mélangez et filtrez.

Equilibrez la colonne avec la phase mobile pendant environ 2 h.

Si nécessaire, diminuez la concentration de *méthanol R* pour que le pic correspondant à la D-méthyldopa soit nettement séparé du pic négatif du système qui apparaît à environ 6 min.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la L-méthyldopa.

Rétention relative par rapport à la L-méthyldopa (temps de rétention = environ 14 min) : D-méthyldopa = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la D-méthyldopa et à la L-méthyldopa.

Limites :
- *D-méthyldopa* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de méthyldopa satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 10,0 pour cent à 13,0 pour cent, déterminé sur 0,20 g de méthyldopa.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de méthyldopa.

DOSAGE

Dissolvez 0,180 g de méthyldopa, en chauffant si nécessaire, dans 50 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

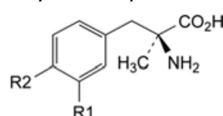
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 21,12 mg de $C_{10}H_{13}NO_4$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

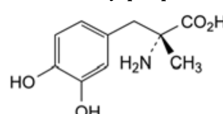
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



A. R1 = OCH_3, R2 = OH : acide (2*S*)-2-amino-3-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-2-méthylpropanoïque (3-méthoxyméthyldopa),

B. R1 = H, R2 = OCH_3 : acide (2*S*)-2-amino-3-(4-méthoxyphényl)-2-méthylpropanoïque,

C. R1 = R2 = OCH_3 : acide (2*S*)-2-amino-3-(3,4-diméthoxyphényl)-2-méthylpropanoïque,

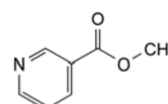


D. acide (2*R*)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyphényl)-2-méthylpropanoïque (D-méthyldopa).

01/2008:2129

MÉTHYLE (NICOTINATE DE)

Methylis nicotinas



$C_7H_7NO_2$ M_r 137,1

[93-60-7]

DÉFINITION

Pyridine-3-carboxylate de méthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Monographies M

Solubilité : très soluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 40 °C à 42 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *nicotinate de méthyle SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de nicotinate de méthyle dans du *méthanol R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *nicotinate de méthyle SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R.*

Phase mobile : *méthanol R, toluène R* (10:90 *V/V*).

Dépôt : 2 μL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. A 0,5 g de nicotinate de méthyle, ajoutez 0,1 g d'*acide citrique R* et 0,2 mL d'*anhydride acétique R*. Chauffez avec précaution pendant 1 min. Il apparaît une coloration jaune qui vire d'abord à l'orangé, puis au rouge et enfin au violet.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de nicotinate de méthyle dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*acide nicotinique R* dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile. A 0,5 mL de cette solution, ajoutez 0,5 mL de solution à examiner, puis complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : *acide acétique R, eau R, acétonitrile R* (1:29:70 *V/V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 261 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du nicotinate de méthyle.

Temps de rétention : nicotinate de méthyle = environ 3,3 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus à l'impureté A et au nicotinate de méthyle.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Dissolvez 0,25 g de nicotinate de méthyle dans de l'*eau R* et complétez à 15 mL avec le même solvant.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 2,000 g de nicotinate de méthyle.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nicotinate de méthyle.

DOSAGE

Dissolvez 0,120 g de nicotinate de méthyle dans 50 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

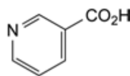
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 13,71 mg de $C_7H_7NO_2$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

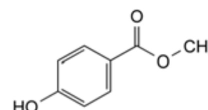


A. acide pyridine-3-carboxylique (acide nicotinique).

07/2010:0409

MÉTHYLE (PARAHYDROXYBENZOATE DE)

Methylis parahydroxybenzoas



$C_8H_8O_3$ M_r 152,1

[99-76-3]

DÉFINITION

4-Hydroxybenzoate de méthyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 125 °C à 128 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *parahydroxybenzoate de méthyle SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de parahydroxybenzoate de méthyle dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Monographies M

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *parahydroxybenzoate de méthyle SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *parahydroxybenzoate d'éthyle SCR* dans 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, méthanol R* (1:30:70 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (a) et (b).

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de parahydroxybenzoate de méthyle dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 2 mL de solution S, ajoutez 3 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, 5 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et 0,1 mL de *solution de vert de bromocrésol R*. Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de parahydroxybenzoate de méthyle dans 2,5 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*acide 4-hydroxybenzoïque R* (impureté A) et 5 mg de parahydroxybenzoate de méthyle dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 50,0 mg de *parahydroxybenzoate de méthyle SCR* dans 2,5 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L, *méthanol R* (35:65 *V/V*).

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 272 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention du parahydroxybenzoate de méthyle.

Rétention relative par rapport au parahydroxybenzoate de méthyle (temps de rétention = environ 2,3 min) : impureté A = environ 0,6.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et au parahydroxybenzoate de méthyle.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 1,4,
– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de parahydroxybenzoate de méthyle.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

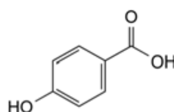
Injection : solution à examiner et solution témoin (b).

Calculez la teneur pour cent en $C_8H_8O_3$ en tenant compte de la teneur déclarée du *parahydroxybenzoate de méthyle SCR*.

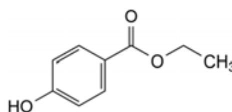
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

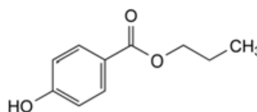
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C, D.*



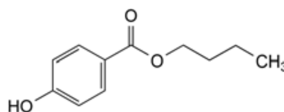
A. acide 4-hydroxybenzoïque,



B. 4-hydroxybenzoate d'éthyle (parahydroxybenzoate d'éthyle),



C. 4-hydroxybenzoate de propyle (parahydroxybenzoate de propyle),



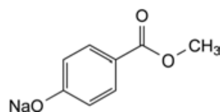
D. 4-hydroxybenzoate de butyle (parahydroxybenzoate de butyle).

Monographies M

07/2010:1262

MÉTHYLE (PARAHYDROXYBENZOATE DE) SODIQUE

Methylis parahydroxybenzoas natricus



$C_8H_7NaO_3$ M_r 174,1

[5026-62-0]

DÉFINITION

4-(Méthoxycarbonyl)phénolate de sodium.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 0,5 g de substance à examiner dans 50 mL d'*eau R*. Ajoutez immédiatement 5 mL d'*acide chlorhydrique R1*. Filtrez et lavez le précipité à l'*eau R*. Séchez-le à 80 °C sous vide pendant 2 h. Le point de fusion (*2.2.14*) du précipité obtenu est de 125 °C à 128 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : précipité obtenu dans l'identification A.

Comparaison : *parahydroxybenzoate de méthyle SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de substance à examiner dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez immédiatement 2 mL d'*acide chlorhydrique R* et agitez avec 50 mL d'*éther R*. Evaporez à siccité la phase supérieure et reprenez le résidu par 10 mL d'*acétone R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *parahydroxybenzoate de méthyle SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *parahydroxybenzoate d'éthyle SCR* dans 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsylilé F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, méthanol R* (1:30:70 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (a) et (b).

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S, examinée immédiatement après sa préparation, est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 100 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Le pH de la solution est de 9,5 à 10,5.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans 2,5 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*acide 4-hydroxybenzoïque R* (impureté A) et 5 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 50,0 mg de *parahydroxybenzoate de méthyle SCR* dans 2,5 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L, *méthanol R* (35:65 *V/V*).

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 272 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention du parahydroxybenzoate de méthyle.

Rétention relative par rapport au parahydroxybenzoate de méthyle (temps de rétention = environ 2,3 min) : impureté A = environ 0,6.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et au parahydroxybenzoate de méthyle.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 1,4,
– *impureté A* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (3,0 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 350 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S, ajoutez 30 mL d'*eau R* et 1 mL d'*acide nitrique R*, puis complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Agitez, puis filtrez. Prélevez 10 mL de filtrat et complétez

Monographies M

à 15 mL avec de l'*eau R*. Préparez le témoin avec 14 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R* additionnés de 1 mL d'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 300 ppm.

Prélevez 25 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau distillée R* et 10 mL d'*acide chlorhydrique R*, puis complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*. Agitez, puis filtrez. Prélevez 10 mL de filtrat et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de substance à examiner satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de substance à examiner.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (b).

Calculez la teneur pour cent en $C_8H_7NaO_3$ en tenant compte de la teneur déclarée du *parahydroxybenzoate de méthyle SCR* et en multipliant par un facteur de correction de 1,145.

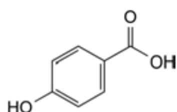
CONSERVATION

En récipient étanche.

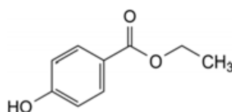
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

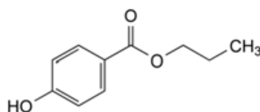
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, D.*



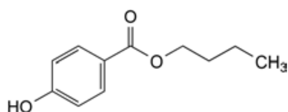
A. acide 4-hydroxybenzoïque,



B. 4-hydroxybenzoate d'éthyle (parahydroxybenzoate d'éthyle),



C. 4-hydroxybenzoate de propyle (parahydroxybenzoate de propyle),

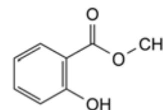


D. 4-hydroxybenzoate de butyle (parahydroxybenzoate de butyle).

01/2008:0230
corrigé 7.0

MÉTHYLE (SALICYLATE DE)

Methylis salicylas



$C_8H_8O_3$ M_r 152,1
[119-36-8]

DÉFINITION

2-Hydroxybenzoate de méthyle.

Teneur : 99,0 pour cent *m/m* à 100,5 pour cent *m/m*.

CARACTÈRES

Aspect : liquide incolore ou faiblement jaune.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent, aux huiles grasses et aux huiles essentielles.

IDENTIFICATION

A. Chauffez au bain-marie un mélange de 0,25 mL de salicylate de méthyle et de 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* pendant 5 min. Ajoutez 3 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Il se forme un précipité cristallin. Filtrez, lavez le précipité à l'*eau R*, puis desséchez-le à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 156 °C à 161 °C.

B. A 10 mL d'une solution saturée de salicylate de méthyle, ajoutez 0,05 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Il se développe une coloration violette.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

A 2 mL de salicylate de méthyle, ajoutez 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Acidité. Dissolvez 5,0 g de salicylate de méthyle dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* neutralisé au préalable jusqu'à coloration bleue par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de vert de bromocrésol R*. Le virage à la coloration bleue initiale ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Densité (*2.2.5*) : 1,180 à 1,186.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,535 à 1,538.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de salicylate de méthyle dans 25 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de phénol R* et neutralisez par de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. A la solution neutralisée, ajoutez 50,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 30 min, puis refroidissez. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Calculez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé dans la saponification. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 15,21 mg de $C_8H_8O_3$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

07/2010:0932

MÉTHYLÈNE (CHLORURE DE)

Methyleni chloridum

CH_2Cl_2 M_r 84,9
[75-09-2]

DÉFINITION

Dichlorométhane.

La substance peut contenir au maximum 2,0 pour cent *V/V* d'éthanol anhydre et/ou au maximum 0,03 pour cent *V/V* de 2-méthylbut-2-ène comme stabilisant.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore, volatil.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, D, E.

A. Densité (voir Essai).
B. Indice de réfraction (voir Essai).
C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Préparation : pellicules.
   Comparaison : *chlorure de méthylène SCR*.
D. Chauffez à reflux 2 mL de chlorure de méthylène avec 2 g d'*hydroxyde de potassium R* et 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* pendant 30 min. Laissez refroidir. Ajoutez 15 mL d'*acide sulfurique dilué R* et filtrez. A 1 mL du filtrat, ajoutez 1 mL d'une solution de *sel sodique d'acide chromotropique R* à 15 g/L, 2 mL d'*eau R* et 8 mL d'*acide sulfurique R*. Il apparaît une coloration violette.
E. 2 mL de filtrat obtenu dans l'identification D donnent la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

Monographies
M

ESSAI

Aspect de la substance. Le chlorure de méthylène est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 50 mL de *méthanol R*, préalablement neutralisé en présence de 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*, ajoutez 50 g de chlorure de méthylène. Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,15 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Densité (*2.2.5*) : 1,320 à 1,332.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,423 à 1,425.

Ethanol, 2-méthylbut-2-ène et impuretés volatiles. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Le chlorure de méthylène à examiner.

Solution témoin (a). Mélangez 100 µL de *tétrachlorure de carbone R* (impureté A), 500 µL de *chloroforme R* (impureté B), 3,0 mL de *2-méthylbut-2-ène R* et 5,0 mL de *méthanol R* (impureté D), puis complétez à 100,0 mL avec la solution à examiner.

Solution témoin (b). Mélangez 2,0 mL d'*éthanol anhydre R* et 1,0 mL de solution témoin (a), puis complétez à 100,0 mL avec la solution à examiner.

Colonne :
– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : l = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly[(cyanopropyl)(phényl)]-[diméthyl]siloxane R* (épaisseur du film 1,8 µm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 1,0 mL/min, à flux constant.

Rapport de division : 1:40.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 5	40
	5 - 12,5	40 → 55
	12,5 - 18	55 → 100
	18 - 20	100
Chambre à injection		260
Détecteur		300

Détection : ionisation de flamme ; débit du gaz d'appoint : 25 mL/min.

Injection : 2 µL.

Rétention relative par rapport au chlorure de méthylène (temps de rétention = environ 7 min) : impureté D = environ 0,6, éthanol = environ 0,8, 2-méthylbut-2-ène = environ 0,9, impureté B = environ 1,7, impureté A = environ 1,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :
– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'éthanol et au 2-méthylbut-2-ène,
– *rapport signal/bruit* : au minimum 5 pour le pic dû à l'impureté A.

Limites :
– *éthanol* : au maximum la différence entre la surface des pics correspondants dans les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin (b) (2,0 pour cent *V/V*),
– *2-méthylbut-2-ène* : au maximum la différence entre la surface des pics correspondants dans les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin (b) (300 ppm *V/V*),
– *impureté A* : au maximum 0,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (10 ppm *V/V*),
– *impureté B* : au maximum 0,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (50 ppm *V/V*),
– *total des impuretés autres que l'éthanol et le 2-méthylbut-2-ène* : au maximum 2 fois la différence entre la surface des pics dus à l'impureté D dans les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin (b) (0,1 pour cent *V/V*),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la différence entre la surface des pics dus à l'impureté B dans les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin (b) (10 ppm *V/V*) ; la limite d'exclusion ne s'applique pas à l'impureté A.

Chlore libre. Dans un tube à bouchon rodé, introduisez 5 mL de chlorure de méthylène et 5 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 100 g/L. Ajoutez 0,2 g d'*amidon soluble R*. Agitez pendant 30 s et laissez reposer pendant 5 min. Il ne se développe pas de coloration bleue.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 1 ppm.

Au résidu obtenu dans l'essai du résidu à l'évaporation, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R* et évaporez à nouveau. Dissolvez le résidu dans 2 mL d'*acide acétique R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Résidu à l'évaporation : au maximum 20 ppm.

Evaporez à siccité au bain-marie 50,0 g de chlorure de méthylène et desséchez à 100-105 °C pendant 30 min. La masse du résidu est au maximum de 1 mg.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,02 pour cent *m/m*, déterminé sur 10,00 g de chlorure de méthylène.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

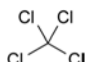
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le nom et la concentration de tout stabilisant ajouté.

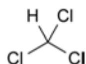
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: D.*



A. tétrachlorure de carbone,



B. trichlorométhane (chloroforme),

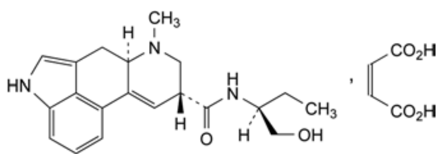
H_3C-OH

D. méthanol.

07/2009:1788

MÉTHYLERGOMÉTRINE (MALÉATE DE)

Methylergometrini maleas



$C_{24}H_{29}N_3O_6$ M_r 455,5

[57432-61-8]

DÉFINITION

(*Z*)-Butènedioate de (6a*R*,9*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(hydroxyméthyl)-propyl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]-quinoléine-9-carboxamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *maléate de méthylergométrine SCR.*

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,100 g de maléate de méthylergométrine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,4 à 5,2.

Prélevez 2,0 mL de solution S et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R.*

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 44,0 à + 50,0 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de maléate de méthylergométrine dans 15 mL de phase mobile B et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *méthylergométrine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E, F, G, H et I) dans 1,0 mL d'un mélange de 30 volumes de phase mobile B et de 70 volumes d'*eau R*.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3,5 µm).

Phase mobile :
- *phase mobile A* : solution de *carbamate d'ammonium R* à 2 g/L,
- *phase mobile B* : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	85	15
2 - 7	85 → 65	15 → 35
7 - 12	65	35
12 - 17	65 → 20	35 → 80
17 - 19	20	80

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 310 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *méthylergométrine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E, F, G, H et I.

Rétention relative par rapport à la méthylergométrine (temps de rétention = environ 12 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,6 ; impureté D = environ 0,7 ; impureté I = environ 1,10 ; impureté E = environ 1,14 ; impureté F = environ 1,2 ; impureté G = environ 1,3 ; impureté H = environ 1,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à la méthylergométrine et à l'impureté I ; au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés I et E.

Limites :
- *impureté I* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
- *impureté C* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *impuretés A, B, D, E, F, G, H* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de maléate de méthylergométrine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de maléate de méthylergométrine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de maléate de méthylergométrine dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

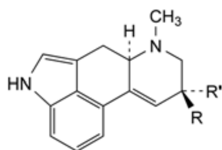
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 45,55 mg de $C_{24}H_{29}N_3O_6$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I.

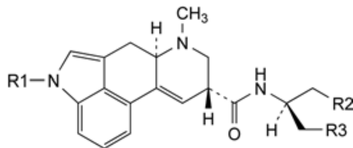


A. R = H, R′ = CO_2H : acide (6a*R*,9*R*)-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxylique,

B. R = CO_2H, R′ = H : acide (6a*R*,9*S*)-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxylique,

C. R = H, R′ = $CONH_2$: (6a*R*,9*R*)-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide,

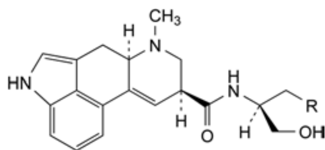
E. R = $CONH_2$, R′ = H : (6a*R*,9*S*)-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide,



D. R1 = R2 = H, R3 = OH : (6a*R*,9*R*)-*N*-[(1*S*)-2-hydroxy-1-méthyléthyl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (ergométrine),

G. R1 = R2 = CH_3, R3 = OH : (6a*R*,9*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(hydroxyméthyl)propyl]-4,7-diméthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (méthysergide),

I. R1 = H, R2 = OH, R3 = CH_3 : (6a*R*,9*R*)-*N*-[(1*R*)-1-(hydroxyméthyl)propyl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (1′-*épi*-méthylergométrine),



F. R = H : (6a*R*,9*S*)-*N*-[(1*S*)-2-hydroxy-1-méthyléthyl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (ergométrinine),

H. R = CH_3 : (6a*R*,9*S*)-*N*-[(1*S*)-1-(hydroxyméthyl)propyl]-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine-9-carboxamide (méthylergométrinine).

01/2008:0346
corrigé 6.0

MÉTHYLHYDROXYÉTHYLCELLULOSE

Methylhydroxyethylcellulosum

DÉFINITION

Cellulose partiellement *O*-méthylée et *O*-(2-hydroxyéthylée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granulés blancs, blanc-jaune ou blanc-gris, hygroscopiques après dessiccation.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau chaude, dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le toluène. La méthylhydroxyéthylcellulose se dissout dans l'eau froide en donnant une solution colloïdale.

IDENTIFICATION

A. Chauffez au bain-marie en agitant 10 mL de solution S (voir Essai). La solution devient trouble ou il se forme un précipité floconneux quand la température est supérieure à 50 °C. La solution redevient limpide après refroidissement.

B. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,3 mL d'*acide acétique dilué R* et 2,5 mL d'une solution d'*acide tannique R* à 100 g/L. Il se forme un précipité floconneux blanc-jaune soluble dans l'*ammoniaque diluée R1*.

C. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 160 mm, mélangez soigneusement 1 g de méthylhydroxyéthylcellulose et 2 g de *sulfate de manganèse R* finement pulvérisé. Dans la partie supérieure du tube, introduisez sur 2 cm une bandelette de papier filtre imprégné d'un mélange récemment préparé de 1 volume d'une solution de *diéthanolamine R* à 20 pour cent *V/V* et de 11 volumes d'une solution de *nitroprussiate de sodium R* à 50 g/L, ajustée à environ pH 9,8 avec de l'*acide chlorhydrique 1 M*. Plongez le tube sur 8 cm dans un bain d'huile de silicone à 190-200 °C. Le papier filtre se colore en bleu dans les 10 min qui suivent. Effectuez un essai à blanc.

D. Dissolvez complètement sans chauffer 0,2 g de méthylhydroxyéthylcellulose dans 15 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 70 pour cent *m/m*. Versez la solution dans 100 mL d'*eau R* glacée en agitant et complétez à 250 mL avec de l'*eau R* glacée. Dans un tube à essai, mélangez soigneusement, en refroidissant dans de l'eau glacée, 1 mL de cette solution avec 8 mL d'*acide sulfurique R* ajoutés goutte à goutte. Chauffez au bain-marie pendant exactement 3 min et refroidissez immédiatement dans de l'eau glacée. Toujours à froid, ajoutez prudemment 0,6 mL de *solution de ninhydrine R2* et mélangez soigneusement. Laissez reposer à 25 °C. Il apparaît immédiatement une coloration rose qui ne vire pas au violet dans les 100 min qui suivent.

E. Versez 1 mL de solution S sur une plaque de verre. Après évaporation de l'eau, il se forme une mince pellicule.

ESSAI

Solution S. Dans 50 g d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* chauffée à 90 °C, introduisez en agitant une quantité de méthylhydroxyéthylcellulose correspondant à 1,0 g de substance desséchée. Laissez refroidir, puis ajustez la masse de la solution à 100 g avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Continuez à agiter jusqu'à dissolution complète.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 8,0 pour la solution S.

Viscosité apparente (*2.2.10*) : 75 pour cent à 140 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Introduisez tout en agitant une quantité de méthylhydroxyéthylcellulose correspondant à 6,00 g de substance desséchée

Monographies M

dans 150 g d'*eau R* chauffée à 90 °C. Mélangez avec un agitateur à hélice pendant 10 min, placez le flacon dans un bain d'eau glacée et continuez à mélanger dans le bain d'eau glacée pendant 40 min jusqu'à dissolution complète. Ajustez la masse de la solution à 300 g et centrifugez-la pour éliminer les éventuelles bulles d'air. Ajustez la température de la solution à 20 ± 0,1 °C. Déterminez la viscosité à 20 °C à l'aide d'un viscosimètre rotatif et à une vitesse de cisaillement de 10 s^{-1}.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,5 pour cent.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de méthylhydroxyéthylcellulose satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de méthylhydroxyéthylcellulose.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,000 g de méthylhydroxyéthylcellulose.

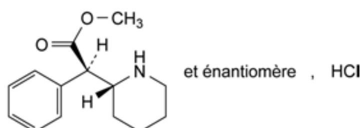
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la viscosité apparente, en millipascals-secondes, pour une solution de méthylhydroxyéthylcellulose à 2 pour cent *m/m*.

01/2009:2235
corrigé 6.6

MÉTHYLPHÉNIDATE (CHLORHYDRATE DE)

Methylphenidati hydrochloridum



$C_{14}H_{20}ClNO_2$ M_r 269,8
[298-59-9]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (2*RS*)-phényl[(2*RS*)-pipéridin-2-yl]acétate de méthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de méthylphénidate SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de chlorhydrate de méthylphénidate dans 1,0 mL de *méthanol R*.

Solution témoin. Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de méthylphénidate SCR* dans 1,0 mL de *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:4:95 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à 60 °C pendant 5 min.

Détection : pulvérisez avec une solution, préparée extemporanément, de *sel de bleu solide B R* à 5 g/L. Chauffez à 60 °C pendant 1 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale obtenue avec la solution témoin.

C. Le chlorhydrate de méthylphénidate donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de chlorhydrate de méthylphénidate dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés de méthylphénidate SCR* (contenant les impuretés A et B) dans 1,0 mL de solution à examiner.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 7 volumes de *méthanol R2* et 18 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 1,82 g/L.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 209 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du méthylphénidate.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés de méthylphénidate SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Rétention relative par rapport au méthylphénidate (temps de rétention = environ 11 min) : impureté B = environ 0,6 ; impureté A = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au méthylphénidate.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de méthylphénidate dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 4 h sur 1,000 g de chlorhydrate de méthylphénidate.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de méthylphénidate.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de méthylphénidate dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Utilisez une électrode pour titrage acido-basique en milieu non aqueux. Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

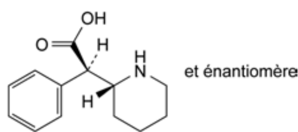
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 26,98 mg de $C_{14}H_{20}ClNO_2$.

CONSERVATION

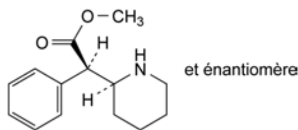
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B.*



A. acide (2*RS*)-phényl[(2*RS*)-pipéridin-2-yl] acétique,

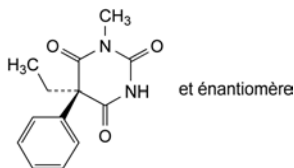


B. (2*RS*)-phényl[(2*SR*)-pipéridin-2-yl]acétate de méthyle.

01/2011:0189

MÉTHYLPHÉNOBARBITAL

Methylphenobarbitalum



$C_{13}H_{14}N_2O_3$ M_r 246,3
[115-38-8]

DÉFINITION

(5*RS*)-5-Ethyl-1-méthyl-5-phénylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le méthylphénobarbital donne des composés solubles dans l'eau avec les hydroxydes alcalins, les carbonates alcalins et l'ammoniaque.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Déterminez le point de fusion (*2.2.14*) du méthylphénobarbital. Mélangez en proportions égales de la substance à examiner et du *méthylphénobarbital SCR*, puis déterminez le point de fusion du mélange. La différence entre les 2 points de fusion observés vers 178 °C n'est pas supérieure à 2 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *méthylphénobarbital SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de méthylphénobarbital dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *méthylphénobarbital SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, éthanol à 96 pour cent R, chlorure de méthylène R* (5:15:80 *V/V/V*) ; utilisez la phase inférieure.

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Détection : examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. A environ 10 mg de méthylphénobarbital, ajoutez 0,2 mL d'*acide sulfurique R* et 0,1 mL d'*acide nitrique R*. Chauffez au bain-marie pendant 10 min, puis refroidissez dans l'eau glacée. Ajoutez 5 mL d'*eau R*, puis 5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et 5 mL d'*acétone R*. Agitez et laissez reposer. Il se développe une coloration rouge foncé dans la phase supérieure.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez en chauffant légèrement 1,0 g de méthylphénobarbital dans un mélange de 4 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 6 mL d'*eau R*.

Acidité. Chauffez à ébullition pendant 2 min 1,0 g de méthylphénobarbital avec 50 mL d'*eau R*, laissez refroidir et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,15 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est jaune-orange. Le virage de l'indicateur au jaune franc ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de méthylphénobarbital dans 10,0 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de *phénobarbital SCR* (impureté A) dans 1,0 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile. Dissolvez 6,60 g d'*acétate de sodium R* dans 900 mL d'*eau R*, ajoutez 3 mL d'*acide acétique glacial R*, ajustez à pH 4,5 avec de l'*acide acétique glacial R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*. Mélangez 40 volumes de cette solution avec 60 volumes de *méthanol R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention du méthylphénobarbital.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport au méthylphénobarbital (temps de rétention = environ 7 min) : impureté A = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté A et au méthylphénobarbital.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),

– *total* : au maximum 1,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,7 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de méthylphénobarbital.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de méthylphénobarbital.

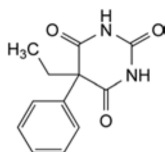
DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de méthylphénobarbital dans 70 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 20 mL d'*eau R*. Agitez à l'aide d'un agitateur mécanique pendant environ 30 min et traitez aux ultrasons pour obtenir la dissolution complète. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 24,63 mg de $C_{13}H_{14}N_2O_3$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

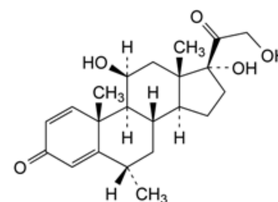


A. 5-éthyl-5-phénylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione (phénobarbital).

01/2008:0561
corrigé 7.0

MÉTHYLPREDNISOLONE

Methylprednisolonum



$C_{22}H_{30}O_5$ M_r 374,5
[83-43-2]

DÉFINITION

11β,17,21-Trihydroxy-6α-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène.

La méthylprednisolone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *méthylprednisolone SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*acétone R*, évaporez à siccité au bain-marie et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de méthylprednisolone dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *méthylprednisolone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*hydrocortisone SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile A : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R.*

Phase mobile B : *butanol R* saturé d'*eau R, toluène R, éther R* (5:15:80 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

1er développement : sur un parcours de 15 cm avec la phase mobile A.

2nd développement : sur un parcours de 15 cm avec la phase mobile B.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Monographies
M

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 25 mg de méthylprednisolone dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant (solution A). Prélevez 2 mL de solution A et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution à examiner (b). Dans un tube de verre d'une longueur de 100 mm et d'un diamètre de 20 mm, à bouchon rodé ou muni d'un capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 0,4 mL de solution A. Evaporez le solvant sous un courant d'*azote R*, en chauffant doucement. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 15 pour cent *V/V* et 50 mg de *bismuthate de sodium R*. Fermez le tube et agitez la suspension à l'aide d'un agitateur mécanique, à l'abri de la lumière, pendant 1 h. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 15 pour cent *V/V* et filtrez la suspension dans une ampoule à décantation de 50 mL. Lavez le filtre avec 2 fois 5 mL d'*eau R*. Agitez le filtrat limpide avec 10 mL de *chlorure de méthylène R*. Lavez la phase organique avec 5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*, puis avec 2 fois 5 mL d'*eau R*. Séchez sur du *sulfate de sodium anhydre R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *méthylprednisolone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant (solution B). Prélevez 2 mL de solution B et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Dans un tube de verre d'une longueur de 100 mm et d'un diamètre de 20 mm, à bouchon rodé ou muni d'un capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 0,4 mL de solution B. Evaporez le solvant sous un courant d'*azote R*, en chauffant doucement. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 15 pour cent *V/V* et 50 mg de *bismuthate de sodium R*. Fermez le tube et agitez la suspension à l'aide d'un agitateur mécanique, à l'abri de la lumière, pendant 1 h. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 15 pour cent *V/V* et filtrez la suspension dans une ampoule à décantation de 50 mL. Lavez le filtre avec 2 fois 5 mL d'*eau R*. Agitez le filtrat limpide avec 10 mL de *chlorure de méthylène R*. Lavez la phase organique avec 5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*, puis avec 2 fois 5 mL d'*eau R*. Séchez sur du *sulfate de sodium anhydre R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *butanol R* saturé d'*eau R, toluène R, éther R* (5:10:85 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL de solution à examiner (a) et de solution témoin (a), 10 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (b), en déposant ces 2 dernières par petites quantités de façon à obtenir des taches de petites dimensions.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante.

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 15 min. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante. La tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (b) et la solution témoin (b) présente un R_F nettement plus élevé que celui de la tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (a) et la solution témoin (a).

D. A 2 mL d'*acide sulfurique R*, ajoutez environ 2 mg de méthylprednisolone et agitez pour dissoudre. En 5 min, il se développe une intense coloration rouge présentant une fluorescence rouge-brun en lumière ultraviolette à 365 nm. Ajoutez cette solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez. La coloration s'atténue et la fluorescence est vert-jaune en lumière ultraviolette à 365 nm.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 79,0 à + 86,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de méthylprednisolone dans du *dioxane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de méthylprednisolone dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et de *méthanol R*, puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de *méthylprednisolone SCR* et 2 mg de *bétaméthasone SCR* dans la phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dans une fiole jaugée de 1000 mL, mélangez 250 mL d'*acétonitrile R* et 700 mL d'*eau R*, puis laissez s'équilibrer ; complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* et mélangez à nouveau ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	100	0
15 - 40	100 → 0	0 → 100

Débit : 2,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile B pendant au moins 30 min, puis avec la phase mobile A pendant 5 min. Pour les chromatogrammes suivants, appliquez les conditions décrites entre 40 min et 46 min.

Monographies M

Injection : 20 µL ; injectez un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et de *méthanol R* comme blanc.

Temps de rétention : méthylprednisolone = environ 11,5 min ; bétaméthasone = environ 12,5 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à la méthylprednisolone et à la bétaméthasone ; si nécessaire, augmentez la teneur en acétonitrile dans la phase mobile A.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g de méthylprednisolone.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de méthylprednisolone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 243 nm.

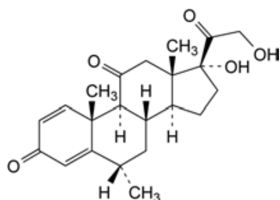
Calculez la teneur en $C_{22}H_{30}O_5$ en prenant 395 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

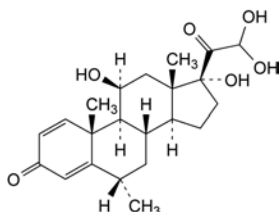
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

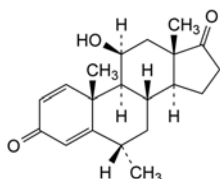
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



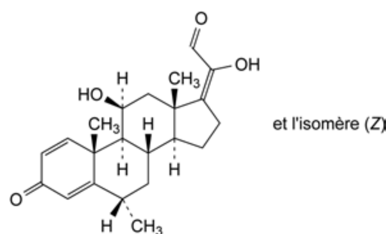
A. 17,21-dihydroxy-6α-méthylprégna-1,4-diène-3,11,20-trione,



B. 11β,17,21,21-tétrahydroxy-6α-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione,



C. 11β-hydroxy-6α-méthylandrosta-1,4-diène-3,17-dione,

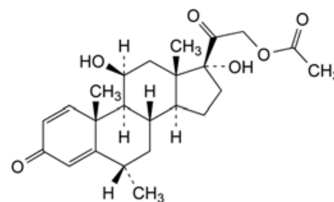


D. (*E*)- et (*Z*)-11β,20-dihydroxy-6α-méthylprégna-1,4,17(20)-triène-3,21-dione.

01/2008:0933
corrigé 6.0

MÉTHYLPREDNISOLONE (ACÉTATE DE)

Methylprednisoloni acetas



$C_{24}H_{32}O_6$ M_r 416,5
[53-36-1]

DÉFINITION

Acétate de 11β,17-dihydroxy-6α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acétate de méthylprednisolone SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*acétone R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'acétate de méthylprednisolone dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*acétate de méthylprednisolone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acétate de prednisolone SCR* et 10 mg d'*acétate de méthylprednisolone SCR* dans le mélange de solvants, puis complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *butanol R, toluène R, éther R* (5:10:85 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Monographies M

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches en lumière ultraviolette à 365 nm qui peuvent ne pas être totalement séparées.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 25 mg d'acétate de méthylprednisolone dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant (solution A). Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution à examiner (b). Dans un tube de verre de 15 mL à bouchon rodé ou muni d'un capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 2 mL de solution A. Ajoutez 10 mL de *solution méthanolique saturée de bicarbonate de potassium R* et faites passer immédiatement un courant d'*azote R* à travers la solution pendant 5 min. Fermez le tube. Chauffez dans un bain-marie à 45 °C, à l'abri de la lumière pendant 1 h. Laissez refroidir.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*acétate de méthylprednisolone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant (solution B). Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Dans un tube de verre de 15 mL à bouchon rodé ou muni d'un capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 2 mL de solution B. Ajoutez 10 mL de *solution méthanolique saturée de bicarbonate de potassium R* et faites passer immédiatement un courant d'*azote R* à travers la solution pendant 5 min. Fermez le tube. Chauffez dans un bain-marie à 45 °C, à l'abri de la lumière pendant 1 h. Laissez refroidir.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable, quant à sa position et ses dimensions, à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante.

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante. La tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (b) et la solution témoin (b) présente un R_F nettement inférieur à celui de la tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (a) et la solution témoin (a).

D. A 2 mL d'*acide sulfurique R*, ajoutez environ 2 mg d'acétate de méthylprednisolone et agitez pour dissoudre. En 5 min, il se développe une intense coloration rouge présentant une fluorescence brun-rouge en lumière ultraviolette à 365 nm. Ajoutez cette solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez. La coloration s'atténue et la fluorescence est jaune-vert en lumière ultraviolette à 365 nm.

E. Environ 10 mg d'acétate de méthylprednisolone donnent la réaction de l'acétyle (*2.3.1*).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 97 à + 105 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g d'acétate de méthylprednisolone dans du *dioxane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg d'acétate de méthylprednisolone dans 5 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 4 mg d'*acétate de méthylprednisolone SCR* et 4 mg d'*acétate de dexaméthasone SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dans une fiole jaugée de 1000 mL, mélangez 260 mL de *tétrahydrofurane R* et 700 mL d'*eau R*, puis laissez s'équilibrer ; complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* et mélangez à nouveau.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 45 min.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'acétate de méthylprednisolone.

Temps de rétention : acétate de méthylprednisolone = environ 43 min ; acétate de dexaméthasone = environ 57 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 6,5 entre les pics dus à l'acétate de méthylprednisolone et à l'acétate de dexaméthasone ; si nécessaire, ajustez la concentration en *eau R* dans la phase mobile.

Limites :

– *total* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,025 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acétate de méthylprednisolone.

DOSAGE

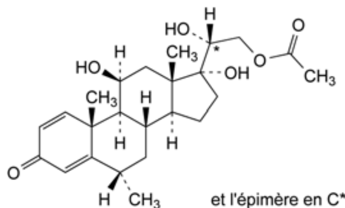
Dissolvez 0,100 g d'acétate de méthylprednisolone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 243 nm.

Calculez la teneur en $C_{24}H_{32}O_6$ en prenant 355 comme valeur de l'absorbance spécifique.

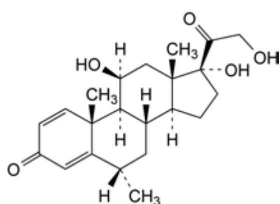
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

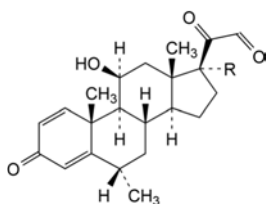
IMPURETÉS



A. acétate de (20*RS*)-11β,17,20-trihydroxy-6α-méthyl-3-oxoprégna-1,4-dién-21-yle,

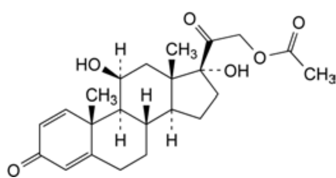


B. 11β,17,21-trihydroxy-6α-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione (méthylprednisolone),

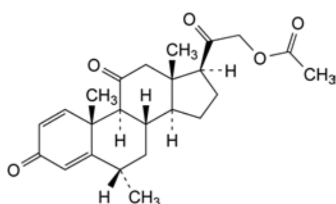


C. R = OH : 11β,17-dihydroxy-6α-méthylprégna-1,4-diène-3,20,21-trione,

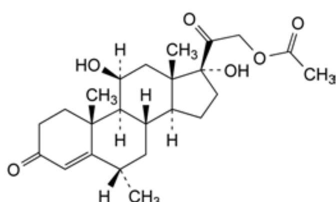
D. R = H : 11β-hydroxy-6α-méthylprégna-1,4-diène-3,20,21-trione,



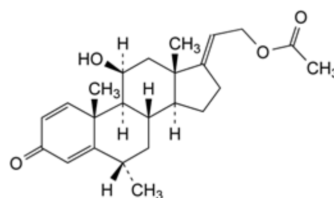
E. acétate de 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle (acétate de prednisolone),



F. acétate de 6α-méthyl-3,11,20-trioxoprégna-1,4-dién-21-yle,



G. acétate de 11β,17-dihydroxy-6α-méthyl-3,20-dioxoprégn-4-én-21-yle,

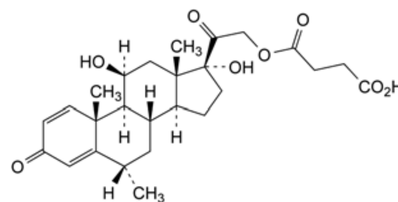


H. acétate de 11β-hydroxy-6α-méthyl-3-oxoprégna-1,4,17(20)-trién-21-yle.

01/2008:1131
corrigé 6.0

MÉTHYLPREDNISOLONE (HYDROGÉNOSUCCINATE DE)

Methylprednisoloni hydrogenosuccinas



$C_{26}H_{34}O_8$ M_r 474,6

[2921-57-5]

DÉFINITION

Acide 4-[(11β,17-dihydroxy-6α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yl)oxy]-4-oxobutanoïque.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre hygroscopique, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'acétone et dans l'éthanol anhydre. L'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *hydrogénosuccinate de méthylprednisolone SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*hydrogénosuccinate de méthylprednisolone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*hydrogénosuccinate d'hydrocortisone SCR* dans de la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide formique anhydre R, éthanol anhydre R, chlorure de méthylène R* (0,1:1:15 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Monographies
M

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches qui peuvent toutefois ne pas être totalement séparées.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 25 mg d'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone dans du *méthanol R*, en chauffant doucement, et complétez à 5 mL avec le même solvant (solution A). Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution à examiner (b). Dans un tube de verre de 15 mL à bouchon rodé ou à capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 2 mL de solution A. Ajoutez 10 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 0,8 g/L dans du *méthanol R* et faites immédiatement passer un courant d'*azote R* pendant 5 min. Fermez le tube. Chauffez au bain-marie à 45 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 min. Laissez refroidir.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*hydrogénosuccinate de méthylprednisolone SCR* dans du *méthanol R*, en chauffant doucement, et complétez à 5 mL avec le même solvant (solution B). Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Dans un tube de verre de 15 mL à bouchon rodé ou à capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 2 mL de solution B. Ajoutez 10 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 0,8 g/L dans du *méthanol R* et faites immédiatement passer un courant d'*azote R* pendant 5 min. Fermez le tube. Chauffez au bain-marie à 45 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 min. Laissez refroidir.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante.

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante. La tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (b) et la solution témoin (b) présente un R_F nettement supérieur à celui de la tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (a) et la solution témoin (a).

D. A 2 mL d'*acide sulfurique R*, ajoutez environ 2 mg d'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone et agitez pour dissoudre. En 5 min, il se développe une coloration brun-rouge. Ajoutez cette solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez. La coloration s'atténue et il se forme un précipité.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*).

Dissolvez 0,100 g d'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone dans 5 mL de *solution de bicarbonate de sodium R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 87 à + 95 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g d'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone dans du *dioxane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*hydrogénosuccinate de méthylprednisolone pour essai de validité SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R*, solution d'*acide acétique glacial R* à 3 pour cent *V/V* (33:67 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 30 min.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone.

Temps de rétention : hydrogénosuccinate de méthylprednisolone = environ 22 min ; impureté D (éluant juste après le pic principal et présentant un épaulement) = environ 24 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 4, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone ; si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone.

DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg d'hydrogénosuccinate de méthylprednisolone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 243 nm.

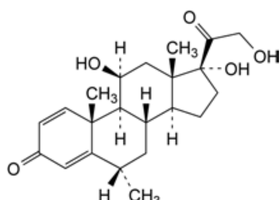
Calculez la teneur en $C_{26}H_{34}O_8$ en prenant 316 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

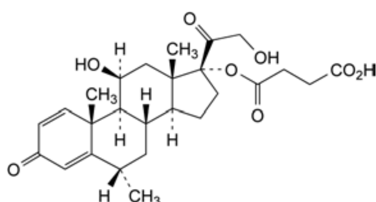
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

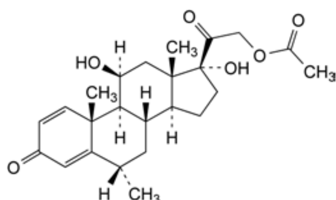
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



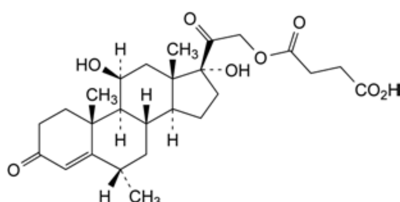
A. 11β,17,21-trihydroxy-6α-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione (méthylprednisolone),



B. acide 4-[(11β,21-dihydroxy-6α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yl)oxy]-4-oxobutanoïque (17-hydrogénosuccinate de méthylprednisolone),



C. acétate de 11β,17-dihydroxy-6α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle (acétate de méthylprednisolone),

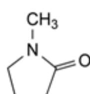


D. acide 4-[(11β,17-dihydroxy-6α-méthyl-3,20-dioxoprégn-4-én-21-yl)oxy]-4-oxobutanoïque (21-hydrogénosuccinate de méthylhydrocortisone).

01/2008:1675

N-MÉTHYLPYRROLIDONE

N-Methylpyrrolidonum



C_5H_9NO M_r 99,1

[872-50-4]

DÉFINITION

1-Méthylpyrrolidin-2-one.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'alcool.

Eb : environ 204 °C.

Densité : environ 1,034.

Indice de réfraction : environ 1,469.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pellicules.

Comparaison : *spectre de référence de la N-méthylpyrrolidone de la Ph. Eur.*

ESSAI

Aspect de la substance. La *N*-méthylpyrrolidone est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Alcalinité. Dissolvez 50 mL de *N*-méthylpyrrolidone dans 50 mL d'*eau R* préalablement ajustée avec de l'*hydroxyde de potassium 0,02 M* ou de l'*acide chlorhydrique 0,02 M* en présence de 0,5 mL de *solution de bleu de bromothymol R1* jusqu'à coloration jaune. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,02 M* jusqu'à retour à la coloration initiale. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 8,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,02 M*.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. *N*-Méthylpyrrolidone.

Solution témoin. A 1 mL de *N*-méthylpyrrolidone, ajoutez 1 mL de *2-pyrrolidone R* et complétez à 20 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (5 µm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Vitesse linéaire : 20 cm/s.

Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0	100
	0 - 23,3	100 → 170
	23,3 - 53	170
Chambre à injection		280
Détecteur		280

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la *N*-méthylpyrrolidone et à l'impureté G.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum 0,1 pour cent,
– *total* : au maximum 0,3 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,02 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

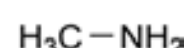
Dissolvez 4,0 g de *N*-méthylpyrrolidone dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,000 g de *N*-méthylpyrrolidone.

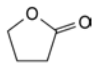
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

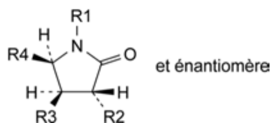
IMPURETÉS



A. méthanamine (méthylamine),



B. dihydrofuran-2(3*H*)-one (γ-butyrolactone),

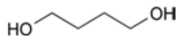


C. R1 = R2 = CH_3, R3 = R4 = H : (3*RS*)-1,3-diméthylpyrrolidin-2-one,

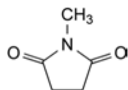
D. R1 = R3 = CH_3, R2 = R4 = H : (4*RS*)-1,4-diméthylpyrrolidin-2-one,

E. R1 = R4 = CH_3, R2 = R3 = H : (5*RS*)-1,5-diméthylpyrrolidin-2-one,

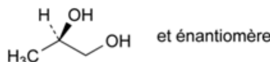
G. R1 = R2 = R3 = R4 = H : pyrrolidin-2-one (2-pyrrolidone),



F. butane-1,4-diol,



H. 1-méthylpyrrolidine-2,5-dione (*N*-méthylsuccinimide),



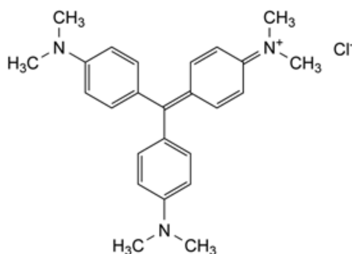
I. (*RS*)-propane-1,2-diol (propylèneglycol).

Monographies M

01/2008:1990

MÉTHYLROSANILINIUM (CHLORURE DE)

Methylrosanilinii chloridum



$C_{25}H_{30}ClN_3$ M_r 408,0

[548-62-9]

DÉFINITION

Chlorure de *N*-[4-[bis[4-(diméthylamino)phényl]méthylène]cyclohexa-2,5-diénylidène]-*N*-méthylméthanaminium (chlorure d'hexaméthyl-*p*-rosanilinium). Le chlorure de méthylrosanilinium contient au maximum 10 pour cent de chlorure de pentaméthyl-*p*-rosanilinium et il est aussi connu aussi sous les noms de « violet cristallisé » et « violet de gentiane ».

Teneur : 95,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre vert foncé brillant, hygroscopique.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorure de méthylrosanilinium SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
   Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorure de méthylrosanilinium dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
   Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *chlorure de méthylrosanilinium SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
   Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.
   Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, butanol R* (17:17:66 *V/V/V*).
   Dépôt : 2 μL.
   Développement : sur les 2/3 de la plaque.
   Séchage : à l'air.
   Détection : examinez à la lumière du jour.
   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, une tache secondaire peut être observée.

C. Dissolvez 50 mg de chlorure de méthylrosanilinium dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant. Ajoutez 3 mL d'*acide sulfurique dilué R*, 1 g de *poudre de zinc R* et chauffez doucement. Le mélange se décolore. Filtrez. A 3 mL du filtrat, ajoutez 0,5 mL de *solution de nitrate d'argent R1*. Une turbidité blanche se produit, qui forme lentement un précipité coagulant foncé.

ESSAI

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Procédé A*) : au maximum 100 ppm.

Solution à examiner. Dans un tube à essai à bouchon rodé, dissolvez 0,50 g de chlorure de méthylrosanilinium dans 30,0 mL d'*eau R*. Ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne. Amenez la solution à 26-28 °C. Ajoutez 1,0 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. Mélangez pendant 2 min. Ajoutez 2,0 mL de *triméthylpentane R*. Agitez pendant 2 min et centrifugez. Utilisez la couche supérieure.

Solution témoin. Dissolvez 50,0 mg de *N,N-diméthylaniline R* dans 4,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 0,50 g de chlorure de méthylrosanilinium, ajoutez 5,0 mL de cette solution et complétez à 30,0 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et 1,0 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. Ajoutez 2,0 mL de *triméthylpentane R*. Agitez pendant 2 min et centrifugez. Utilisez la couche supérieure.

Limite :

– calculez le rapport (*R*) entre la surface du pic dû à la *N,N*-diméthylaniline et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin ; dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, calculez le rapport entre la surface du pic dû à la *N,N*-diméthylaniline et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à 0,5 *R*.

Pentaméthyl-*p*-rosanilinium. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de chlorure de méthylrosanilinium dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 3,0 mg de *méthylrosanilinium pour conformité du système SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, méthanol R* (10:190:800 *V/V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 589 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du pic principal.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : le pic dû au pentaméthyl-*p*-rosanilinium est séparé du pic dû au méthylrosanilinium jusqu'à la ligne de base.

Localisez le pic dû au pentaméthyl-*p*-rosanilinium en utilisant le chromatogramme fourni avec le *méthylrosanilinium pour conformité du système SCR*.

Limites :

– *pentaméthyl-p-rosanilinium* : au maximum 10 pour cent.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai du pentaméthyl-*p*-rosanilinium.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 1,0 pour cent ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 pour cent ;
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 1,0 pour cent ;
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû au pentaméthyl-*p*-rosanilinium.

Substances insolubles dans l'éthanol à 90 pour cent *V/V* : au maximum 0,5 pour cent.

Dans une fiole conique, introduisez 1,0 g de chlorure de méthylrosanilinium et ajoutez 50 mL d'*éthanol à 90 pour cent V/V R*. Faites bouillir à reflux pendant 1 h. Filtrez le liquide chaud sur un filtre de verre fritté (16) (*2.1.2*) desséché au préalable à 100-105 °C et taré. Lavez avec de l'*éthanol à 90 pour cent V/V R* chaud jusqu'à obtention d'un filtrat incolore, puis desséchez à 100-105 °C jusqu'à masse constante.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de chlorure de méthylrosanilinium.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorure de méthylrosanilinium.

DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg de chlorure de méthylrosanilinium dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 250,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum à 589 nm.

Calculez la teneur en $C_{25}H_{30}ClN_3$ en prenant 2605 comme valeur d'absorbance spécifique.

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

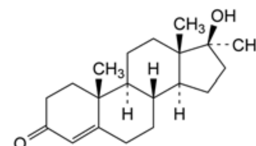
Impuretés spécifiées : A.

A. impureté à structure inconnue avec une rétention relative d'environ 0,7.

07/2008:0410
corrigé 6.3

MÉTHYLTESTOSTÉRONE

Methyltestosteronum



$C_{20}H_{30}O_2$ M_r 302,5
[58-18-4]

DÉFINITION

17β-Hydroxy-17-méthylandrost-4-én-3-one.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou faiblement blanc-jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 162 °C à 168 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *méthyltestostérone SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,2 g de méthyltestostérone dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chloroforme R*, puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *méthyltestostérone SCR* dans 1 mL d'un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chloroforme R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique anhydre R, éther de pétrole R, acétate de butyle R* (1:30:70 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm et pulvérisez sur la plaque une solution saturée de *dichromate de potassium R* dans un mélange de 30 volumes d'*eau R* et de 70 volumes d'*acide sulfurique R*. Examinez immédiatement la plaque à la lumière du jour.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 79 à + 85 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de méthyltestostérone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de méthyltestostérone dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *méthyltestostérone pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté A) dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *eau R,*
– *phase mobile B* : *méthanol R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	30	70
15 - 45	30 → 0	70 → 100
45 - 50	0	100

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *méthyltestostérone pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport à la méthyltestostérone (temps de rétention = environ 8 min) : impureté A = environ 1,5.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus à la méthyltestostérone et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 0,500 g de méthyltestostérone.

DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg de méthyltestostérone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 241 nm.

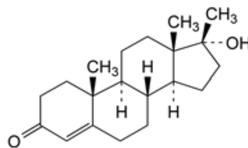
Calculez la teneur en $C_{20}H_{30}O_2$ en prenant 540 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A*.

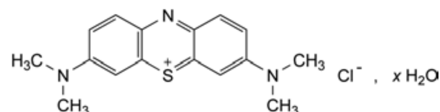


A. 17α-hydroxy-17-méthylandrost-4-én-3-one.

01/2008:1132
corrigé 7.0

MÉTHYLTHIONINIUM (CHLORURE DE)

Methylthioninii chloridum



$C_{16}H_{18}ClN_3S,xH_2O$ M_r 319,9 (substance anhydre)

DÉFINITION

Chlorure de 3,7-bis(diméthylamino)phénothiazin-5-ylium (bleu de méthylène).

Teneur : 95,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, bleu sombre à reflets cuivrés ou cristaux verts à reflets bronzés.

Solubilité : soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de substance à examiner dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 100 mL avec le même acide. Prélevez 5 mL de solution et complétez à 100 mL avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*.

Région spectrale : 240-800 nm.

Maximums d'absorption : à 255-260 nm, 285-290 nm, 675-685 nm et 740-750 nm.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *chlorure de méthylthioninium SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acide formique anhydre R, propanol R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 8 cm.

Séchage : à l'air, à l'abri de la lumière.

Détection : examinez à la lumière du jour.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Il peut apparaître, dans les 2 chromatogrammes, une tache secondaire au-dessus de la tache principale.

C. Dissolvez environ 1 mg de substance à examiner dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*acide acétique glacial R* et 0,1 g de *poudre de zinc R*. Chauffez à ébullition. La solution se décolore. Filtrez et agitez le filtrat. Il se colore en bleu au contact de l'air.

D. Calcinez 50 mg de substance à examiner avec 0,5 g de *carbonate de sodium anhydre R*. Refroidissez. Dissolvez le résidu dans 10 mL d'*acide nitrique dilué R*. Filtrez. Le filtrat, sans addition ultérieure d'*acide nitrique dilué R*, donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Substances insolubles dans le méthanol : au maximum 10,0 mg (1,0 pour cent).

Chauffez à reflux pendant 5 min 1,0 g de substance à examiner avec 20 mL de *méthanol R*. Filtrez sur filtre de verre fritté (40) (*2.1.2*) taré et lavez le filtre avec du *méthanol R* jusqu'à obtention d'un filtrat incolore. Séchez le filtre à 100 °C et pesez.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 15,0 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 7,5 mg d'*impureté A de méthylthioninium SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (7 μm).

Phase mobile : mélangez 27 volumes d'*acétonitrile R* et 73 volumes d'un mélange de 3,4 mL d'*acide phosphorique R* et de 1000 mL d'*eau R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 246 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du méthylthioninium.

Rétention relative par rapport au méthylthioninium (temps de rétention = environ 11 min) : impureté A = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et au méthylthioninium. Si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (5,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *sommes des impuretés autres que A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Métaux. Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22*) dans un plasma d'argon, le détecteur étant constitué soit par un système optique traditionnel, soit par un spectromètre de masse ; pour ce dernier, l'indium est utilisé comme étalon interne.

Solution à examiner. Dans une fiole jaugée de 10 mL, dissolvez en agitant 100 mg de substance à examiner dans 9 mL d'*eau R*, ajoutez 100,0 μL d'une solution à 10 μg/mL d'indium préparée à partir d'une *solution élémentaire de référence pour spectrométrie atomique à 1,000 g/L R* d'indium dans de l'*acide nitrique R* dilué 50 fois avec de l'*eau R*. Complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Dans une fiole jaugée de 100 mL, introduisez 10,0 mL d'une solution de référence contenant 1,00 μg/mL de chacun des métaux à doser et préparée par dilution, avec de l'*eau R*, de chaque *solution élémentaire de référence pour spectrométrie atomique à 1,000 g/L R* des éléments correspondants. Ajoutez 1,00 mL d'une solution à 10 μg/mL d'indium préparée à partir d'une *solution élémentaire de référence pour spectrométrie atomique à 1,000 g/L R* d'indium dans de l'*acide nitrique R* dilué 50 fois avec de l'*eau R*. Complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à blanc. Diluez au 1/100 avec de l'*eau R* la solution à 10 μg/mL d'indium utilisée pour les solutions à examiner et de référence.

Elément	Détection optique			Détection masse
	Signal (nm)	Fond 1 (nm)	Fond 2 (nm)	Isotope
Aluminium	396,15	396,05	396,25	27
Cadmium	214,44	214,37	214,51	114
Chrome	283,56	283,49	283,64	*
Cuivre	327,40	327,31	327,48	65
Etain	190,00**	189,90	190,10	118
Fer	238,20	238,27	238,14	*
Manganèse	260,57	260,50	260,64	55
Mercure	253,70***	253,60	253,80	200
Molybdène	202,03	202,02	202,04	95
Nickel	231,60	231,54	231,66	60
Plomb	217,00**	216,90	217,10	208
Zinc	213,86	213,80	213,91	66
Indium				115

*Elément difficile voire impossible à doser avec un spectromètre de masse comme détecteur.

**Sensibilité limite en spectrométrie optique classique.

***Le mercure est souvent impossible à déterminer en spectrométrie optique classique ; il peut être dosé avec un appareillage destiné à la détermination des hydrures.

Elément	Teneur maximale en ppm
Aluminium	100 ppm
Cadmium	1 ppm
Chrome	100 ppm
Cuivre	300 ppm
Etain	10 ppm
Fer	200 ppm
Manganèse	10 ppm
Mercure	1 ppm
Molybdène	10 ppm
Nickel	10 ppm
Plomb	10 ppm
Zinc	100 ppm

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 8,0 pour cent à 22,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

Monographies M

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,25 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez en chauffant 0,300 g de substance à examiner dans 30 mL d'*eau R*. Refroidissez, puis ajoutez 50,0 mL de *solution de dichromate de potassium R1* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer pendant 10 min. Filtrez et rejetez les 20 premiers millilitres de filtrat. Dans une fiole à col rodé, introduisez 50,0 mL de filtrat, ajoutez 50 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 8,0 mL de *solution d'iodure de potassium R*. Laissez reposer pendant 5 min à l'abri de la lumière, puis ajoutez 80 mL d'*eau R*. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 2 mL de *solution d'amidon R* ajoutés vers la fin du titrage. Effectuez un titrage à blanc.

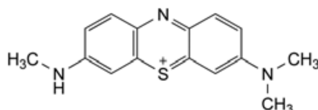
1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 10,66 mg de $C_{16}H_{18}ClN_3S$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

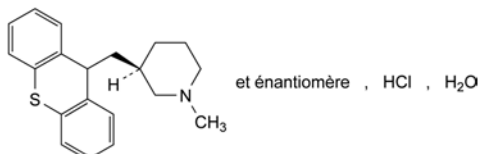


A. 3-(diméthylamino)-7-(méthylamino)phénothiazin-5-ylium.

01/2008:1347

MÉTIXÈNE (CHLORHYDRATE DE)

Metixeni hydrochloridum



$C_{20}H_{24}ClNS,H_2O$ — M_r 363,9

[7081-40-5]

DÉFINITION

Le chlorhydrate de métixène contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de chlorhydrate de (*RS*)-1-méthyl-3-[(9*H*-thioxanthén-9-yl)méthyl]pipéridine, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline ou fine et cristalline, blanche ou sensiblement blanche, soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Examinez le chlorhydrate de métixène par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate de métixène SCR*.

B. Le chlorhydrate de métixène donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,40 g de chlorhydrate de métixène dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé I*).

pH (*2.2.3*). Dissolvez 0,18 g de chlorhydrate de métixène dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* si nécessaire en chauffant à environ 50 °C, refroidissez, puis complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Le pH de la solution, mesuré immédiatement, est de 4,4 à 5,8.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R. Effectuez l'essai rapidement et à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de métixène dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de métixène SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *thioxanthène SCR* dans 50 mL de *chlorure de méthylène R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *thioxanthone SCR* dans 50 mL de *chlorure de méthylène R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (d). Prélevez 4 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution sous forme de bandes étroites. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 10 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 10 volumes de *méthanol R* et de 80 volumes de *chlorure de méthylène R*. Séchez la plaque dans un courant d'air froid. Pulvérisez un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique R* et de 9 volumes d'*alcool R*, puis chauffez à 100 °C pendant 10 min. Laissez refroidir la plaque et examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. Le thioxanthène présente une fluorescence orange et la thioxanthone, une fluorescence bleu-vert. S'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner :

– une bande correspondant au thioxanthène, elle n'est pas plus intense que la bande du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– une bande correspondant à la thioxanthone, elle n'est pas plus intense que la bande du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent),
– d'autres bandes que la bande principale et les bandes correspondant au thioxanthène et à la thioxanthone, aucune d'entre elles n'est plus intense que la bande du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) et une seule d'entre elles peut être plus intense que la bande du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,2 pour cent).

L'essai n'est valable que si les bandes des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (b) et (c) sont nettement visibles et différenciées.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 138-142 °C sur 0,500 g de chlorhydrate de métixène, la perte à la dessiccation est de 4,0 pour cent à 6,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de métixène, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

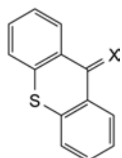
Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de métixène dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 34,59 mg de $C_{20}H_{24}ClNS$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



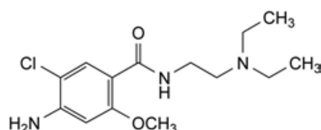
A. X = H_2 : 9*H*-thioxanthène,

B. X = O : 9*H*-thioxanthén-9-one (thioxanthone).

07/2008:1348

MÉTOCLOPRAMIDE

Metoclopramidum



$C_{14}H_{22}ClN_3O_2$ M_r 299,8
[364-62-5]

DÉFINITION

4-Amino-5-chloro-*N*-[2-(diéthylamino)éthyl]-2-méthoxybenzamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble ou peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

Le métoclopramide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 145 °C à 149 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *métoclopramide SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai A des substances apparentées.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm avant pulvérisation de la *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R1*.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution récemment préparée est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,5 g de métoclopramide dans 25 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*.

Substances apparentées

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 40 mg de métoclopramide dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,160 g de métoclopramide dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *métoclopramide SCR* et 10 mg de *sulpiride SCR* dans du *méthanol R*, puis complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *N,N-diéthyléthane-1,2-diamine R* (impureté E) dans du *méthanol R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 25 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, dioxane R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (2:10:14:90 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm (identification C), puis pulvérisez de la *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R1* et laissez sécher à l'air.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Limite : solution à examiner (b) :

- *impureté E* : s'il apparaît une tache due à l'impureté E (non révélée en lumière ultraviolette à 254 nm), elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de métoclopramide dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 0,2 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*impureté A de métoclopramide SCR* dans la phase mobile et complétez à 100 mL avec la phase mobile. Mélangez 1 mL de cette solution avec 0,1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 6,8 g de *phosphate monopotassique R* dans 700 mL d'*eau R*, ajoutez 0,2 mL de *N,N-diméthyloctylamine R* et ajustez le pH à 4,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R* ; complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*, ajoutez 250 mL d'*acétonitrile R* et mélangez.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 8 fois le temps de rétention du métoclopramide.

Rétention relative par rapport au métoclopramide (temps de rétention = environ 3,6 min) : impureté A = environ 0,82 ; impureté F = environ 0,89 ; impureté H = environ 0,91 ; impureté G = environ 1,7 ; impureté C = environ 2,7 ; impureté D = environ 2,8 ; impureté B = environ 6,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et au métoclopramide.

Limites :

- *impuretés A, B, C, D, F, G, H* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de métoclopramide satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de métoclopramide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de métoclopramide.

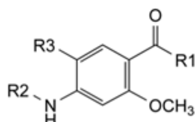
DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de métoclopramide dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R* et ajoutez 5 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 29,98 mg de $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H.

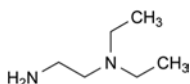


A. R1 = $NH-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$, R2 = $CO-CH_3$, R3 = Cl : 4-(acétylamino)-5-chloro-*N*-[2-(diéthylamino)éthyl]-2-méthoxybenzamide,

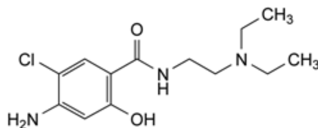
B. R1 = OCH_3, R2 = $CO-CH_3$, R3 = Cl : 4-(acétylamino)-5-chloro-2-méthoxybenzoate de méthyle,

C. R1 = OH, R2 = H, R3 = Cl : acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoïque,

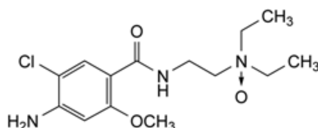
D. R1 = OCH_3, R2 = $CO-CH_3$, R3 = H : 4-(acétylamino)-2-méthoxybenzoate de méthyle,



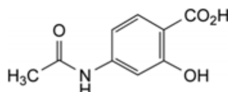
E. *N,N*-diéthyléthane-1,2-diamine,



F. 4-amino-5-chloro-*N*-[2-(diéthylamino)éthyl]-2-hydroxybenzamide,



G. *N*-oxyde de *N'*-(4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzoyl)-*N,N*-diéthyléthane-1,2-diamine,

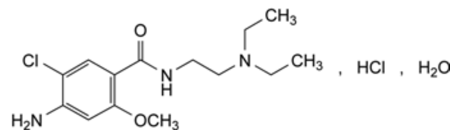


H. acide 4-(acétylamino)-2-hydroxybenzoïque.

01/2008:0674

MÉTOCLOPRAMIDE (CHLORHYDRATE DE)

Metoclopramidi hydrochloridum



$C_{14}H_{23}Cl_2N_3O_2,H_2O$ M_r 354,3

[54143-57-6]

DÉFINITION

Le chlorhydrate de métoclopramide contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorhydrate de 4-amino-5-chloro-*N*-[2-(diéthylamino)éthyl]-2-méthoxybenzamide, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline ou cristaux, blancs ou sensiblement blancs, très solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'alcool, assez solubles dans le chlorure de méthylène.

Le chlorhydrate de métoclopramide fond en se décomposant vers 183 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, D.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Le pH (*2.2.3*) de la solution S (voir Essai) est de 4,5 à 6,0.

B. Examinez le chlorhydrate de métoclopramide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate de métoclopramide SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles à base de *chlorure de potassium R*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées en lumière ultraviolette avant la pulvérisation de la *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R1*. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 2 mL avec de l'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

E. Dissolvez 2 mg environ de chlorhydrate de métoclopramide dans 2 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de chlorhydrate de métoclopramide dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* HF_{254} *R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,40 g de chlorhydrate de métoclopramide dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate de métoclopramide SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *N,N-diéthyléthylènediamine R* dans du *méthanol R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 12 cm avec un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, de 10 volumes de *dioxane R*, de 14 volumes de *méthanol R* et de 90 volumes de *chlorure de méthylène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). Pulvérisez de la *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R1*. Laissez sécher la plaque à l'air. S'il apparaît des taches dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) qui n'ont pas été révélées en lumière ultraviolette à 254 nm, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 0,500 g de chlorhydrate de métoclopramide, la teneur en eau est de 4,5 pour cent à 5,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de métoclopramide, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,2500 g de chlorhydrate de métoclopramide dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 33,63 mg de $C_{14}H_{23}Cl_2N_3O_2$.

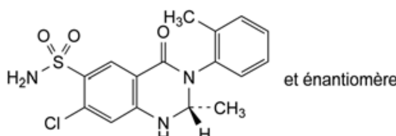
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1757
corrigé 6.0

MÉTOLAZONE

Metolazonum



$C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ M_r 365,8

DÉFINITION

(2*RS*)-7-Chloro-2-méthyl-3-(2-méthylphényl)-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-sulfonamide.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou légèrement jaunâtre.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'acétate d'éthyle, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

La métolazone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *métolazone SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol anhydre R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 30,0 mg de métolazone dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 3,0 mg de *métolazone pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans 1 mL de *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 30,0 mg de *métolazone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 30 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 5,44 g/L,
- *phase mobile B* : *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	70	30
5 - 25	70 → 50	30 → 50
25 - 35	50	50
35 - 38	50 → 70	50 → 30
38 - 48	70	30

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *métolazone pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et E.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *résolution* : au minimum 1,6 entre les pics dus aux impuretés E et C et au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés A et B.

Limites :

- *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),

Monographies M

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de métolazone satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de métolazone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de métolazone.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

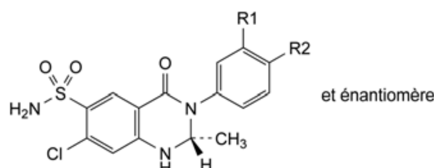
Calculez la teneur pour cent en $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ en tenant compte de la teneur déclarée de la *métolazone SCR*.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

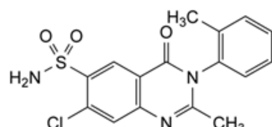
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



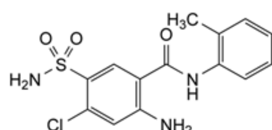
A. R1 = CH_3, R2 = H : (2*RS*)-7-chloro-2-méthyl-3-(3-méthylphényl)-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-sulfonamide,

B. R1 = H, R2 = CH_3 : (2*RS*)-7-chloro-2-méthyl-3-(4-méthylphényl)-4-oxo-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-sulfonamide,

C. R1 = R2 = H : (2*RS*)-7-chloro-2-méthyl-4-oxo-3-phényl-1,2,3,4-tétrahydroquinazoline-6-sulfonamide,



D. 7-chloro-2-méthyl-3-(2-méthylphényl)-4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-6-sulfonamide,

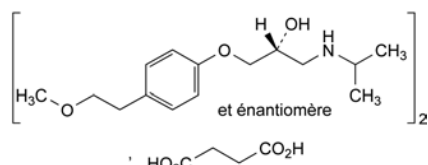


E. 2-amino-4-chloro-*N*-(2-méthylphényl)-5-sulfamoylbenzamide.

01/2008:1448
corrigé 6.0

MÉTOPROLOL (SUCCINATE DE)

Metoproloti succinas



$C_{34}H_{56}N_2O_{10}$ M_r 653

[98418-47-4]

DÉFINITION

Butanedioate de bis[(2*RS*)-1-[4-(2-méthoxyéthyl)phénoxy]-3-[(1-méthyléthyl)amino]propan-2-ol].

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'alcool, très peu soluble dans l'acétate d'éthyle.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du succinate de métoprolol de la Ph. Eur.*

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,500 g de succinate de métoprolol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et elle est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 7,0 à 7,6 pour la solution S.

Substances apparentées

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g de succinate de métoprolol dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 50 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : placez 2 vases à précipiter contenant chacun 30 volumes d'*ammoniaque concentrée R* au fond d'une cuve à chromatographie contenant un mélange de 20 volumes de *méthanol R* et de 80 volumes d'*acétate d'éthyle R*.

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm dans une cuve saturée pendant au moins 1 h.

Séchage : à l'air pendant au moins 3 h.

Détection : exposez la plaque aux vapeurs d'iode pendant au moins 15 h.

Limites :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,2 pour cent),
– *exclusion* : ne tenez pas compte des taches sur la ligne de dépôt.

B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de succinate de métoprolol dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de succinate de métoprolol et 3,0 mg d'*impureté A de métoprolol SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Si cette solution est nécessaire (voir ci-après), elle doit être préparée sous hotte. Cette solution est exclusivement utilisée pour identifier le pic dû à l'impureté C. Dissolvez 10 mg de succinate de métoprolol dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Versez la solution dans un cristallisoir d'un diamètre de 10 cm. Exposez à

Monographies M

la lumière ultraviolette (*2.1.3*) à 254 nm pendant 6 h en disposant le cristallisoir de façon que la surface de la solution se trouve à 5 cm de la lampe. Prélevez 0,5 mL de solution et complétez à 25 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R1* (5 μm) présentant un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 19 pour cent.

Phase mobile : dissolvez 3,9 g d'*acétate d'ammonium R* dans 810 mL d'*eau R*, ajoutez 2,0 mL de *triéthylamine R*, 10,0 mL d'*acide acétique glacial R*, 3,0 mL d'*acide phosphorique R* et 146 mL d'*acétonitrile R*, puis mélangez.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 μL ; injectez la solution à examiner et les solution témoins (a) et (b).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du métoprolol.

Rétention relative par rapport au métoprolol (temps de rétention = environ 7 min) : impureté C = environ 0,3 ; impureté A = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *résolution* : au minimum 6,0 entre les pics dus à l'impureté A et au métoprolol.

Limites :

- *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
- *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent), ne tenez pas compte d'un pic dû à l'acide succinique.

S'il apparaît un pic ayant un temps de rétention d'environ 2,3 min (impureté C) dont la surface est supérieure à celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b), préparez et injectez la solution témoin (c). Dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, multipliez la surface du pic de l'impureté C par un facteur de correction de 0,1.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de succinate de métoprolol dans 20 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de succinate de métoprolol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de succinate de métoprolol.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de succinate de métoprolol dans 40 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 32,64 mg de $C_{34}H_{56}N_2O_{10}$.

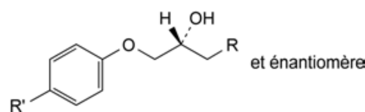
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Par chromatographie liquide : A, B, C, D, E, F, G, H, J.

Par chromatographie sur couche mince : M, N, O.



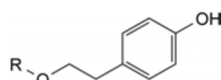
A. R = NH-CH_2-CH_3, R′ = CH_2-CH_2-OCH_3 : (2*RS*)-1-(éthylamino)-3-[4-(2-méthoxyéthyl)phénoxy]propan-2-ol,

C. R = NH-CH$(CH_3)_2$, R′ = CHO : 4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]benzaldéhyde,

D. R = OH, R′ = CH_2-CH_2-OCH_3 : (2*RS*)-3-[4-(2-méthoxyéthyl)phénoxy]propane-1,2-diol,

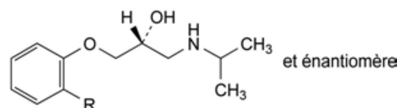
H. R = NH-CH$(CH_3)_2$, R′ = CH_2-CH_2-OH : (2*RS*)-1-[4-(2-hydroxyéthyl)phénoxy]-3-[(1-méthyléthyl)amino]propan-2-ol,

J. R = O-CH_2-CHOH-CH_2-NH-CH$(CH_3)_2$, R′ = CH_2-CH_2-OCH_3 : 1-[2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]-3-[4-(2-méthoxyéthyl)phénoxy]propan-2-ol,



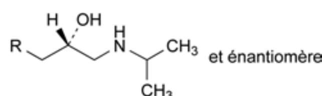
B. R = CH_3 : 4-(2-méthoxyéthyl)phénol,

G. R = H : 2-(4-hydroxyphényl)éthanol,



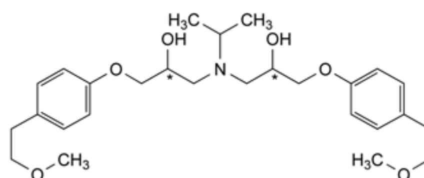
E. R = CH_2-CH_2-OCH_3 : (2*RS*)-1-[2-(2-méthoxyéthyl)phénoxy]-3-[(1-méthyléthyl)amino]propan-2-ol,

F. R = H : (2*RS*)-1-[(1-méthyléthyl)amino]-3-phénoxypropan-2-ol,



M. R = NH-CH$(CH_3)_2$: 1,3-bis[(1-méthyléthyl)amino]propan-2-ol,

N. R = OH : (2*RS*)-3-[(1-méthyléthyl)amino]propane-1,2-diol,

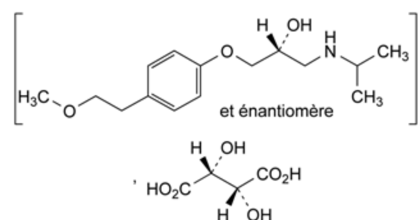


O. 1,1′-[(1-méthyléthyl)imino]bis[3-[4-(2-méthoxyéthyl)phénoxy]propan-2-ol].

01/2008:1028
corrigé 6.0

MÉTOPROLOL (TARTRATE DE)

Metoprololi tartras



$C_{34}H_{56}N_2O_{12}$ M_r 685
[56392-17-7]

DÉFINITION

(2*R*,3*R*)-2,3-Dihydroxybutanedioate de bis[(2*RS*)-1-[4-(2-méthoxyéthyl)phénoxy]-3-[(1-méthyléthyl)amino]propan-2-ol].

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

Monographies M

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool.

Le tartrate de métoprolol présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *tartrate de métoprolol SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, enregistrez de nouveaux spectres à l'aide de pastilles, préparées en déposant 25 µL d'une solution de tartrate de métoprolol à 100 g/L dans du *chlorure de méthylène R* sur une pastille de *bromure de potassium R*, puis en évaporant le solvant. Examinez immédiatement.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,500 g de tartrate de métoprolol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_8 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 7,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 7,0 à + 10,0 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g de tartrate de métoprolol dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 20 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5 mL de solution et complétez à 50 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 4 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : placez 2 vases à précipiter contenant chacun 30 volumes d'*ammoniaque concentrée R* au fond d'une cuve à chromatographie contenant un mélange de 20 volumes de *méthanol R* et de 80 volumes d'*acétate d'éthyle R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm dans 1 cuve saturée pendant au moins 1 h.

Séchage : à l'air pendant au moins 3 h.

Détection : exposez la plaque aux vapeurs d'iode pendant au moins 15 h.

Limites :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ; 1 d'entre elles au plus peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *exclusion* : ne tenez pas compte des taches sur la ligne de dépôt.

B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de tartrate de métoprolol dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de *tartrate de métoprolol SCR* et 3,0 mg d'*impureté A de métoprolol SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 3,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Si cette solution est nécessaire (voir ci-après), elle doit être préparée sous hotte. Cette solution est exclusivement utilisée pour identifier le pic dû à l'impureté C. Dissolvez 10 mg de *tartrate de métoprolol SCR* dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Versez la solution dans un cristallisoir d'un diamètre de 10 cm. Exposez à la lumière ultraviolette (*2.1.3*) à 254 nm pendant 6 h en disposant le cristallisoir de façon que la surface de la solution se trouve à 5 cm de la lampe. Prélevez 0,5 mL de solution et complétez à 25 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R1* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 19 pour cent.

Phase mobile : dissolvez 3,9 g d'*acétate d'ammonium R* dans 810 mL d'*eau R*, ajoutez 2,0 mL de *triéthylamine R*, 10,0 mL d'*acide acétique glacial R*, 3,0 mL d'*acide phosphorique R* et 146 mL d'*acétonitrile R*, puis mélangez.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL ; injectez la solution à examiner et les solution témoins (a) et (b).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du métoprolol.

Rétention relative par rapport au métoprolol (temps de rétention = environ 7 min) : impureté C = environ 0,3 ; impureté A = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 6,0 entre les pics dus à l'impureté A et au métoprolol.

Limites :

– *toute impureté (A à J)* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *total* : au maximum 1,7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,17 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent), ne tenez pas compte d'un pic dû à l'acide tartrique.

S'il apparaît un pic ayant un temps de rétention d'environ 2,3 min (impureté C) dont la surface est supérieure à celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b), préparez et injectez la solution témoin (c). Dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, multipliez la surface du pic de l'impureté C par un facteur de correction de 0,1.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de tartrate de métoprolol dans 20 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide sur du *chlorure de calcium anhydre R* pendant 4 h sur 1,000 g de tartrate de métoprolol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de tartrate de métoprolol.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de tartrate de métoprolol dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 34,24 mg de $C_{34}H_{56}N_2O_{12}$.

Monographies M

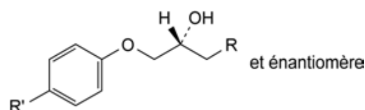
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Par chromatographie liquide : A, B, C, D, E, F, G, H, J.

Par chromatographie sur couche mince : M, N, O.



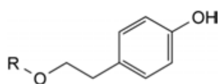
A. R = NH-CH_2-CH_3, R′ = CH_2-CH_2-OCH_3 : (2*RS*)-1-(éthylamino)-3-[4-(2-méthoxyéthyl)phénoxy]propan-2-ol,

C. R = NH-$CH(CH_3)_2$, R′ = CHO : 4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]benzaldéhyde,

D. R = OH, R′ = CH_2-CH_2-OCH_3 : (2*RS*)-3-[4-(2-méthoxyéthyl)phénoxy]propane-1,2-diol,

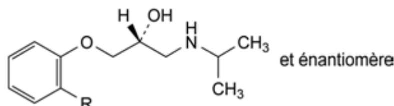
H. R = NH-$CH(CH_3)_2$, R′ = CH_2-CH_2-OH : (2*RS*)-1-[4-(2-hydroxyéthyl)phénoxy]-3-[(1-méthyléthyl)amino]propan-2-ol,

J. R = O-CH_2-CHOH-CH_2-NH-$CH(CH_3)_2$, R′ = CH_2-CH_2-OCH_3 : 1-[2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]-3-[4-(2-méthoxyéthyl)phénoxy]propan-2-ol,



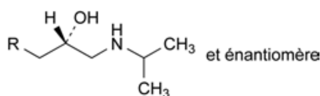
B. R = CH_3 : 4-(2-méthoxyéthyl)phénol,

G. R = H : 2-(4-hydroxyphényl)éthanol,



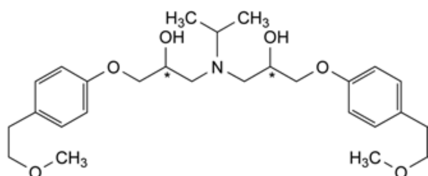
E. R = CH_2-CH_2-OCH_3 : (2*RS*)-1-[2-(2-méthoxyéthyl)phénoxy]-3-[(1-méthyléthyl)amino]propan-2-ol,

F. R = H : (2*RS*)-1-[(1-méthyléthyl)amino]-3-phénoxypropan-2-ol,



M. R = NH-$CH(CH_3)_2$: 1,3-bis[(1-méthyléthyl)amino]propan-2-ol,

N. R = OH : (2*RS*)-3-[(1-méthyléthyl)amino]propane-1,2-diol,

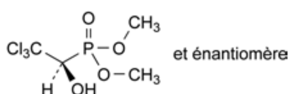


O. 1,1′-[(1-méthyléthyl)imino]bis[3-[4-(2-méthoxyéthyl)phénoxy]propan-2-ol].

01/2008:1133
corrigé 6.0

MÉTRIFONATE

Metrifonatum



$C_4H_8Cl_3O_4P$ M_r 257,4

[52-68-6]

DÉFINITION

(*RS*)-(2,2,2-Trichloro-1-hydroxyéthyl)phosphonate de diméthyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : 76 °C à 81 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *métrifonate SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de métrifonate dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *métrifonate SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, dioxane R, toluène R* (5:25:70 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : dans une cuve non saturée sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *4-(4-nitrobenzyl)-pyridine R* à 50 g/L dans l'*acétone R* ; chauffez à 120 °C pendant 15 min ; pulvérisez la plaque encore chaude avec une solution de *tétraéthylène pentamine R* à 100 g/L dans l'*acétone R* et examinez immédiatement.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dissolvez environ 20 mg de métrifonate dans 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Ajoutez 1 mL de *pyridine R*, agitez et chauffez au bain-marie pendant 2 min. Il se développe une coloration rouge dans la phase supérieure.

D. A 0,1 g de métrifonate, ajoutez 0,5 mL d'*acide nitrique R*, 0,5 mL d'une solution de *nitrate d'ammonium R1* à 500 g/L et 0,1 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R*. Chauffez au bain-marie pendant 10 min. Portez à ébullition et ajoutez 1 mL de *solution de molybdate d'ammonium R*. Il apparaît une coloration jaune ou un précipité jaune se forme.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 5,0 g de métrifonate dans 20 mL de *méthanol R*.

Acidité. Dissolvez 2,5 g de métrifonate dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : − 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 0,1 g de métrifonate dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : phase mobile B, phase mobile A (10:90 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de métrifonate dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Monographies M

Solution témoin (a). Utilisez une solution récemment préparée. Dissolvez 10,0 mg de *déméthylmétrifonate SCR* (impureté A) dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,10 g de *dichlorvos R* (impureté B) dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Utilisez une solution récemment préparée. Mélangez 1,0 mL de solution témoin (a), 1,0 mL de solution témoin (b) et 0,025 mL de solution à examiner.

Solution témoin (e). Prélevez 4,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (10 µm),
- *température* : 40 °C.

Phase mobile :
- *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 1,36 g/L, préalablement ajustée à pH 2,9 avec de l'*acide phosphorique R,*
- *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	90	10
5 - 25	90 → 85	10 → 15
25 - fin	85 → 45	15 → 55

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 50 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du métrifonate.

Ordre d'élution : impureté A, métrifonate, impureté B.

Conformité du système : solution témoin (d) :
- *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté A et au métrifonate et au minimum 4,5 entre les pics dus au métrifonate et à l'impureté B.

Limites :
- *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
- *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
- *somme des impuretés autres que A et B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,04 pour cent).

Chlorures : au maximum 500 ppm.

Dissolvez 5,00 g de métrifonate dans 30 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez un mélange de 15 mL d'*acide nitrique R* et de 100 mL d'*eau R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,01 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant une électrode d'argent.

1 mL de *nitrate d'argent 0,01 M* correspond à 0,3546 mg de Cl.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de métrifonate dans 20 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 3,000 g de métrifonate.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de métrifonate dans 30 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 10 mL d'*éthanolamine R* et laissez reposer à 20-22 °C pendant 1 h. Ajoutez un mélange refroidi de 15 mL d'*acide nitrique R* et de 100 mL d'*eau R* en maintenant la température du mélange à 20-22 °C. Maintenez à cette température et titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant une électrode d'argent.

Calculez la teneur pour cent en $C_4H_8Cl_3O_4P$, en tenant compte de la teneur en chlorures, à l'aide de l'expression suivante :

$$\left[\frac{V_P}{M_P} - \frac{V_{Cl} \times 0,1}{M_{Cl}}\right] \times 25,74 \times 0,1$$

V_P = volume de nitrate d'argent utilisé dans le dosage, en millilitres,

M_P = masse de la substance utilisée dans le dosage, en grammes,

V_{Cl} = volume de nitrate d'argent utilisé dans l'essai des chlorures, en millilitres,

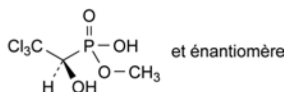
M_{Cl} = masse de la substance utilisée dans l'essai des chlorures, en grammes.

CONSERVATION

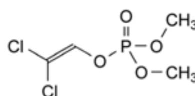
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. (*RS*)-(2,2,2-trichloro-1-hydroxyéthyl)phosphonate acide de méthyle (déméthylmétrifonate),

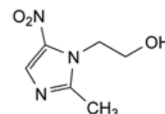


B. phosphate de 2,2-dichloroéthényle et de diméthyle (dichlorvos).

01/2008:0675
corrigé 6.0

MÉTRONIDAZOLE

Metronidazolum



$C_6H_9N_3O_3$ M_r 171,2
[443-48-1]

DÉFINITION

2-(2-Méthyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)éthanol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

Monographies M

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaunâtre.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, dans l'acétone, dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 159 °C à 163 °C.

B. Dissolvez 40,0 mg de métronidazole dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 277 nm et un minimum d'absorption à 240 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 365 à 395.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *métronidazole SCR*.

D. A environ 10 mg de métronidazole, ajoutez environ 10 mg de *poudre de zinc R*, 1 mL d'*eau R* et 0,25 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min. Refroidissez. La solution donne la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de métronidazole dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 20 mL avec le même acide.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,05 g de métronidazole dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de métronidazole SCR* dans la phase mobile. Ajoutez 10,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 30 volumes de *méthanol R* et 70 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 1,36 g/L.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 315 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du métronidazole.

Rétention relative par rapport au métronidazole (temps de rétention = environ 7 min) : impureté A = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au métronidazole et à l'impureté A.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,01 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de métronidazole satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de métronidazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de métronidazole.

DOSAGE

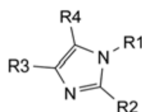
Dissolvez 0,150 g de métronidazole dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 17,12 mg de $C_6H_9N_3O_3$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. R1 = R4 = H, R2 = CH_3, R3 = NO_2 : 2-méthyl-4-nitroimidazole,

B. R1 = R2 = R4 = H, R3 = NO_2 : 4-nitroimidazole,

C. R1 = CH_2-CH_2-OH, R2 = R4 = H, R3 = NO_2 : 2-(4-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)éthanol,

D. R1 = CH_2-CH_2-OH, R2 = R3 = H, R4 = NO_2 : 2-(5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)éthanol,

E. R1 = CH_2-CH_2-OH, R2 = CH_3, R3 = NO_2, R4 = H : 2-(2-méthyl-4-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)éthanol,

F. R1 = CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-OH, R2 = CH_3, R3 = H, R4 = NO_2 : 2-[2-(2-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)éthoxy]éthanol,

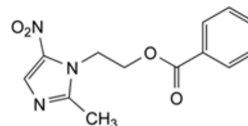
G. R1 = CH_2-CO_2H, R2 = CH_3, R3 = H, R4 = NO_2 : acide 2-(2-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)acétique.

Monographies M

01/2008:0934
corrigé 7.0

MÉTRONIDAZOLE (BENZOATE DE)

Metronidazoli benzoas



$C_{13}H_{13}N_3O_4$ — M_r 275,3

[13182-89-3]

DÉFINITION

Benzoate de 2-(2-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)éthyle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou paillettes cristallines, blanches ou légèrement jaunâtres.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 99 °C à 102 °C.

B. Dissolvez 0,100 g de benzoate de métronidazole dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 103 g/L et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 103 g/L. Examinée de 220 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente 2 maximums d'absorption, à 232 nm et à 275 nm. L'absorbance spécifique au maximum d'absorption à 232 nm est de 525 à 575.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : spectre de référence du benzoate de métronidazole de la Ph. Eur.

D. A environ 10 mg de benzoate de métronidazole, ajoutez environ 10 mg de *poudre de zinc R*, 1 mL d'*eau R* et 0,3 mL d'*acide chlorhydrique R*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min et refroidissez. La solution donne la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_3 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de benzoate de métronidazole dans du *diméthylformamide R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Acidité. Dissolvez 2,0 g de benzoate de métronidazole dans un mélange de 20 mL de *diméthylformamide R* et de 20 mL d'*eau R* préalablement neutralisé avec de l'*acide chlorhydrique 0,02 M* ou de l'*hydroxyde de sodium 0,02 M*, en présence de 0,2 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,25 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants. Mélangez 45 volumes de phase mobile B et 55 volumes de phase mobile A.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de benzoate de métronidazole dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *métronidazole SCR*, 5,0 mg de *2-méthyl-5-nitroimidazole R* et 5,0 mg d'*acide benzoïque R* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice diisobutyloctadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 180 m^2/g, un diamètre de pores de 8 nm et un taux de carbone de 10 pour cent.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 1,5 g/L ajustée à pH 3,2 avec de l'*acide phosphorique R*,
- *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	80	20
5 - 15	80 → 55	20 → 45
15 - 40	55	45

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport au benzoate de métronidazole (temps de rétention = environ 20 min) : impureté B = environ 0,17 ; impureté A = environ 0,20 ; impureté C = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'impureté B.

Limites :

- *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,01 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de benzoate de métronidazole satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 80 °C pendant 3 h sur 1,000 g de benzoate de métronidazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de benzoate de métronidazole.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de benzoate de métronidazole dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

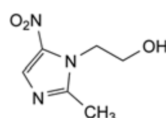
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 27,53 mg de $C_{13}H_{13}N_3O_4$.

CONSERVATION

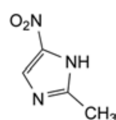
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

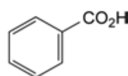
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. 2-(2-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)éthanol (métronidazole),



B. 2-méthyl-5-nitroimidazole,



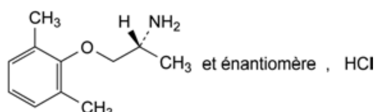
C. acide benzènecarboxylique (acide benzoïque).

Monographies M

01/2008:1029

MEXILÉTINE (CHLORHYDRATE DE)

Mexiletini hydrochloridum



$C_{11}H_{18}ClNO$ M_r 215,7
[5370-01-4]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (2*RS*)-1-(2,6-diméthylphénoxy)propan-2-amine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, assez soluble dans le chlorure de méthylène.

Le chlorhydrate de mexilétine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
 Comparaison : *chlorhydrate de mexilétine SCR*.
 Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Prélevez 1,5 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate de mexilétine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,5 pour la solution S.

Impureté D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,500 g de chlorhydrate de mexilétine dans du *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté D de mexilétine SCR* dans 4,0 mL de *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 5,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 5,0 mL avec la solution témoin (b).

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, éthanol à 96 pour cent R, acétone R, toluène R* (3:7:45:45 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL de solution à examiner et des solutions témoins (c) et (d).

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R3* et chauffez à 100-105 °C pendant 15 min ou jusqu'à apparition des taches.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

Limite :

– *impureté D* : s'il apparaît une tache due à l'impureté D dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de mexilétine dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté C de mexilétine SCR* dans la phase mobile et transférez la solution quantitativement dans 1 fiole jaugée contenant 16,0 mg de *2,6-diméthylphénol R*. Complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Mélangez 1,0 mL de cette solution avec 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 65 volumes de *méthanol R2* et 35 volumes d'une solution préparée comme suit : dissolvez 11,5 g d'*acétate de sodium anhydre R* dans 500 mL d'*eau R* et ajoutez 3,2 mL d'*acide acétique glacial R*. Mélangez et laissez refroidir. Ajustez le pH à 4,8 avec de l'*acide acétique glacial R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 262 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 5,5 fois le temps de rétention de la mexilétine.

Rétention relative par rapport à la mexilétine (temps de rétention = environ 4 min) : impureté C = environ 0,7 ; impureté A = environ 1,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté C et à la mexilétine.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 2,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 20 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic dû à la mexilétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic dû à la mexilétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic dû à la mexilétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de chlorhydrate de mexilétine satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de chlorhydrate de mexilétine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de mexilétine.

DOSAGE

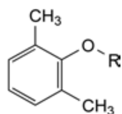
Dissolvez 0,150 g de chlorhydrate de mexilétine dans 50 mL d'un mélange à volumes égaux d'*anhydride acétique R* et d'*acide acétique anhydre R*. Titrez immédiatement par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en effectuant le titrage en 2 min maximum.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 21,57 mg de $C_{11}H_{18}ClNO$.

IMPURETÉS

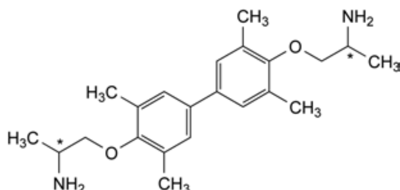
Impuretés spécifiées : *A, C, D.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B.*

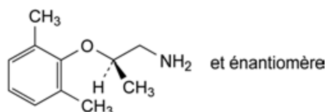


A. R = H : 2,6-diméthylphénol,

B. R = CH_2-CO-CH_3 : 1-(2,6-diméthylphénoxy)propan-2-one,



C. 1,1′-[(3,3′,5,5′-tétraméthylbiphényle-4,4′-diyl)bisoxy]dipropan-2-amine,

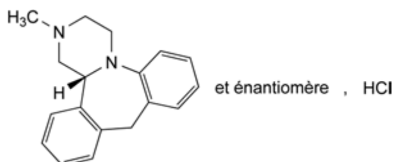


D. (2*RS*)-2-(2,6-diméthylphénoxy)propan-1-amine.

01/2009:0846

MIANSÉRINE (CHLORHYDRATE DE)

Mianserini hydrochloridum



$C_{18}H_{21}ClN_2$ M_r 300,8
[21535-47-7]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (14b*RS*)-2-méthyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydrodibenzo[*c,f*]pyrazino[1,2-*a*]azépine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou cristaux, blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de miansérine dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 279 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 64 à 72.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de miansérine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de miansérine dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de miansérine SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de miansérine SCR* et 10 mg de *chlorhydrate de cyproheptadine SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *diéthylamine R, éther R, cyclohexane R* (5:20:75 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Le chlorhydrate de miansérine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,5.

Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de miansérine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon pH 3,0. Dissolvez 5,0 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 350 mL avec le même solvant. Agitez jusqu'à dissolution complète. Ajustez le pH à 3,0 avec un mélange de 1 volume d'*acide phosphorique R* et de 3 volumes d'*eau R*. Complétez à 400 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de chlorhydrate de miansérine dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *miansérine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, D et E) dans 1,0 mL de phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté B de miansérine SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : solution tampon pH 3,0, *méthanol R* (37:63 *V/V*).

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 250 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la miansérine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *miansérine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, D et E.

Rétention relative par rapport à la miansérine (temps de rétention = environ 18 min) : impureté B = environ 0,2 ; impureté A = environ 0,5 ; impureté D = environ 0,7 ; impureté E = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 4,0 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la miansérine.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 2,4 ; impureté D = 2,1 ;

– *impureté B* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent) ;

– *impuretés A, D, E* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;

– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;

– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à 65 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 3 h sur 1,000 g de chlorhydrate de miansérine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de miansérine.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de miansérine dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 30,08 mg de $C_{18}H_{21}ClN_2$.

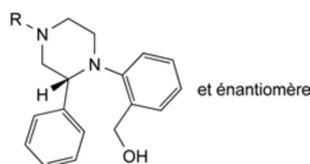
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

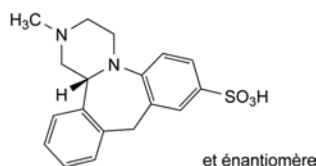
Impuretés spécifiées : A, B, D, E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C, F.*

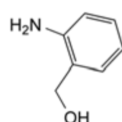


A. R = CH_3 : [2-[(2*RS*)-4-méthyl-2-phénylpipérazin-1-yl]phényl]-méthanol,

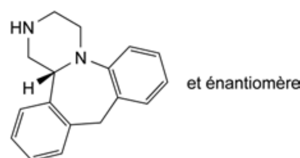
D. R = CH_2-C_6H_5 : [2-[(2*RS*)-4-benzyl-2-phénylpipérazin-1-yl]phényl]méthanol,



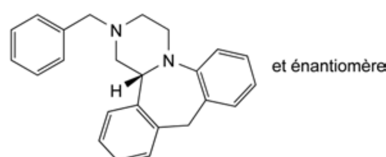
B. acide (14b*RS*)-2-méthyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-dibenzo[*c,f*]pyrazino[1,2-*a*]azépine-8-sulfonique,



C. (2-aminophényl)méthanol,



E. (14b*RS*)-1,2,3,4,10,14b-hexahydrodibenzo[*c,f*]pyrazino-[1,2-*a*]azépine,



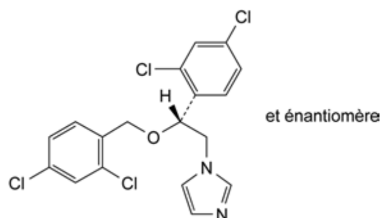
F. (14b*RS*)-2-benzyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydrodibenzo-[c,f]pyrazino[1,2-*a*]azépine.

Monographies
M

01/2008:0935
corrigé 6.0

MICONAZOLE

Miconazolum



$C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$ M_r 416,1
[22916-47-8]

DÉFINITION

1-[(2*RS*)-2-[(2,4-Dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le miconazole présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 83 °C à 87 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.
Comparaison : *miconazole SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 30 mg de miconazole dans la phase mobile et complétez à 5 mL avec la phase mobile.
Solution témoin (a). Dissolvez 30 mg de *miconazole SCR* dans la phase mobile et complétez à 5 mL avec la phase mobile.
Solution témoin (b). Dissolvez 30 mg de *miconazole SCR* et 30 mg de *nitrate d'éconazole SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 5 mL avec la phase mobile.
Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé pour CCM R*.
Phase mobile : *solution d'acétate d'ammonium R, dioxane R, méthanol R* (20:40:40 *V/V/V*).
Dépôt : 5 μL.
Développement : sur un parcours de 15 cm.
Séchage : dans un courant d'air chaud pendant 15 min.
Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.
Conformité du système : solution témoin (b) :
– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dans un creuset de porcelaine, ajoutez à 30 mg de miconazole 0,3 g de *carbonate de sodium anhydre R*. Chauffez sur une flamme nue pendant 10 min. Laissez refroidir. Dissolvez le résidu dans 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et filtrez. A 1 mL du filtrat ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,1 g de miconazole dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de miconazole dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *miconazole SCR* et 2,5 mg de *nitrate d'éconazole SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 μm).

Phase mobile : dissolvez 6,0 g d'*acétate d'ammonium R* dans un mélange de 300 mL d'*acétonitrile R*, de 320 mL de *méthanol R* et de 380 mL d'*eau R*.

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 30 min.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 1,2 fois le temps de rétention du miconazole.

Temps de rétention : éconazole = environ 10 min ; miconazole = environ 20 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :
– *résolution* : au minimum 10 entre les pics dus à l'éconazole et au miconazole ; si nécessaire, ajustez la composition de la phase mobile.

Limites :
– *impuretés A, B, C, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à 60 °C sous vide pendant 4 h sur 1,000 g de miconazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de miconazole.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de miconazole dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune-orange au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 41,61 mg de $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$.

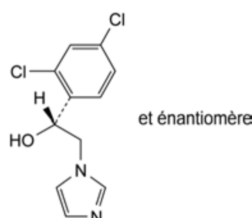
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

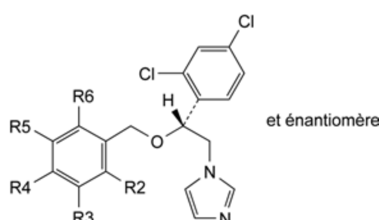
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *H, I*.



A. (1*RS*)-1-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)éthanol,



B. R2 = R3 = R5 = R6 = H, R4 = Cl : 1-[(2*RS*)-2-[(4-chlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole,

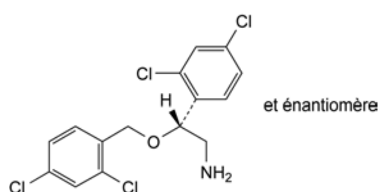
D. R2 = R6 = Cl, R3 = R4 = R5 = H : 1-[(2*RS*)-2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole,

F. R2 = R5 = R6 = H, R3 = R4 = Cl : 1-[(2*RS*)-2-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole,

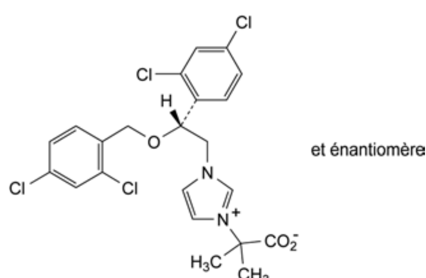
G. R2 = R5 = Cl, R3 = R4 = R6 = H : 1-[(2*RS*)-2-[(2,5-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole,

H. R2 = R3 = R4 = R5 = R6 = H : 1-[(2*RS*)-2-benzyloxy-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole,

I. R2 = Cl, R3 = R4 = R5 = R6 = H : 1-[(2*RS*)-2-[(2-chlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole,



C. (2*RS*)-2-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthanamine,

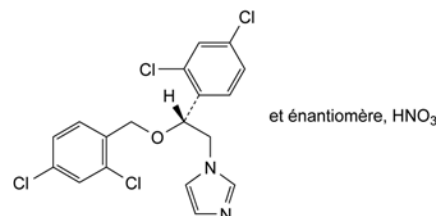


E. 2-[1-[(2*RS*)-2-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazol-3-io]-2-méthylpropanoate.

01/2008:0513
corrigé 6.0

MICONAZOLE (NITRATE DE)

Miconazoli nitras



$C_{18}H_{15}Cl_4N_3O_4$ M_r 479,1
[22832-87-7]

DÉFINITION

Nitrate de 1-[(2*RS*)-2-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 178 °C à 184 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *nitrate de miconazole SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 30 mg de nitrate de miconazole dans la phase mobile et complétez à 5 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 30 mg de *nitrate de miconazole SCR* dans la phase mobile et complétez à 5 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 30 mg de *nitrate de miconazole SCR* et 30 mg de *nitrate d'éconazole SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 5 mL avec la phase mobile.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé pour CCM R*.

Phase mobile : *solution d'acétate d'ammonium R, dioxane R, méthanol R* (20:40:40 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud pendant 15 min.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Le nitrate de miconazole donne la réaction des nitrates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,1 g de nitrate de miconazole dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Monographies
M

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique. (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de nitrate de miconazole dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *nitrate de miconazole SCR* et 2,5 mg de *nitrate d'éconazole SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile : dissolvez 6,0 g d'*acétate d'ammonium R* dans un mélange de 300 mL d'*acétonitrile R,* de 320 mL de *méthanol R* et de 380 mL d'*eau R.*

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 30 min.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,2 fois le temps de rétention du miconazole.

Temps de rétention : éconazole = environ 10 min ; miconazole = environ 20 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 10 entre les pics dus à l'éconazole et au miconazole ; si nécessaire, ajustez la composition de la phase mobile.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent) ;

– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;

– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'ion nitrate.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h, sur 1,000 g de nitrate de miconazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nitrate de miconazole.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de nitrate de miconazole dans 75 mL d'*acide acétique anhydre R* en chauffant légèrement si nécessaire. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 47,91 mg de $C_{18}H_{15}Cl_4N_3O_4$.

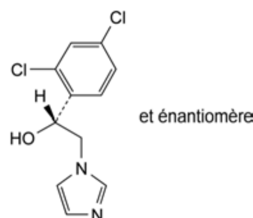
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

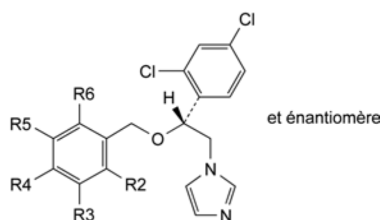
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: H, I.*



A. (1*RS*)-1-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)éthanol,



B. R2 = R3 = R5 = R6 = H, R4 = Cl : 1-[(2*RS*)-2-[(4-chlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole,

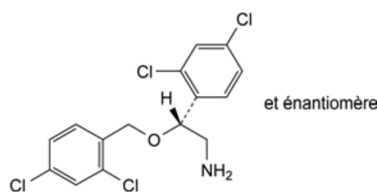
D. R2 = R6 = Cl, R3 = R4 = R5 = H : 1-[(2*RS*)-2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole,

F. R2 = R5 = R6 = H, R3 = R4 = Cl : 1-[(2*RS*)-2-[(3,4-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole,

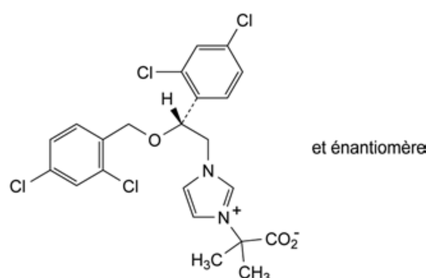
G. R2 = R5 = Cl, R3 = R4 = R6 = H : 1-[(2*RS*)-2-[(2,5-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole,

H. R2 = R3 = R4 = R5 = R6 = H : 1-[(2*RS*)-2-benzyloxy-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole,

I. R2 = Cl, R3 = R4 = R5 = R6 = H : 1-[(2*RS*)-2-[(2-chlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole,



C. (2*RS*)-2-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthanamine,



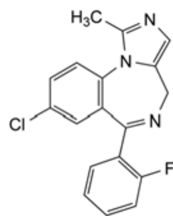
E. 2-[1-[(2*RS*)-2-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazol-3-io]-2-méthylpropanoate.

Monographies M

01/2008:0936
corrigé 6.0

MIDAZOLAM

Midazolamum



$C_{18}H_{13}ClFN_3$ M_r 325,8
[59467-70-8]

DÉFINITION

8-Chloro-6-(2-fluorophényl)-1-méthyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]-benzodiazépine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 161 °C à 164 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *midazolam SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'impureté C.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

D. Mélangez 90 mg de midazolam et 0,30 g de *carbonate de sodium anhydre R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement moins de 5 min). Laissez refroidir et dissolvez le résidu dans 5 mL d'*acide nitrique dilué R*. Filtrez (le filtrat sert aussi dans l'identification E). A un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*, ajoutez 1,0 mL du filtrat. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution par rapport à un blanc préparé de la même manière. La solution à examiner est jaune et la solution à blanc est rouge.

E. A 1 mL du filtrat obtenu dans l'identification D, ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,1 g de midazolam dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 10 mL avec le même acide.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de midazolam dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *midazolam pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, E, G et H) dans 1,0 mL de *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : préparez une solution contenant 7,7 g/L d'*acétate d'ammonium R* et 10 mL/L de *solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium (400 g/L) R*, ajustez à pH 5,3 avec de l'*acide acétique glacial R*. Mélangez 44 volumes de cette solution et 56 volumes de *méthanol R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du midazolam.

Rétention relative par rapport au midazolam (temps de rétention = environ 17 min) : impureté I = environ 0,25 ; impureté J (2 pics) = environ 0,3 ; impureté D = environ 0,4 ; impureté E = environ 0,5 ; impureté F = environ 0,7 ; impureté A = environ 0,9 ; impureté G = environ 1,2 ; impureté H = environ 1,9 ; impureté B = environ 2,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 3,0 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au midazolam.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 2 ; impureté E = 2 ; impureté H = 1,7 ;
– *impureté B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés A, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Impureté C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g de midazolam dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté C de midazolam SCR* dans 2,0 mL de *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 8 mg de *midazolam SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 40 mg de midazolam dans 1 mL de solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, méthanol R, acétate d'éthyle R* (2:15:20:80 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Limite :

– *impureté C* : s'il apparaît une tache due à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de midazolam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé dans un creuset de platine sur 1,0 g de midazolam.

DOSAGE

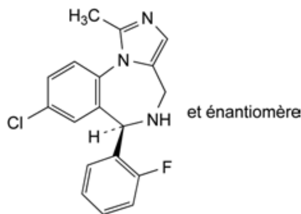
Dissolvez 0,120 g de midazolam dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R* et ajoutez 20 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez jusqu'au 2e point d'inflexion par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 16,29 mg de $C_{18}H_{13}ClFN_3$.

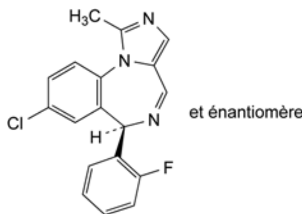
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, G.*

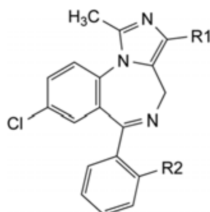
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *D, E, F, H, I, J.*



A. (6*RS*)-8-chloro-6-(2-fluorophényl)-1-méthyl-5,6-dihydro-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazépine,

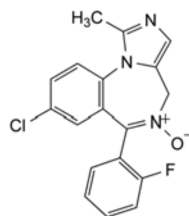


B. (6*RS*)-8-chloro-6-(2-fluorophényl)-1-méthyl-6*H*-imidazo-[1,5-*a*][1,4]benzodiazépine,

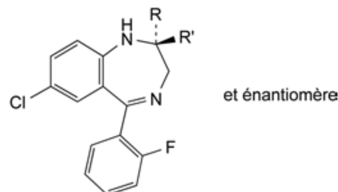


C. R1 = CO_2H, R2 = F : acide 8-chloro-6-(2-fluorophényl)-1-méthyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazépine-3-carboxylique,

G. R1 = R2 = H : 8-chloro-1-méthyl-6-phényl-4*H*-imidazo-[1,5-*a*][1,4]benzodiazépine (défluoromidazolam),

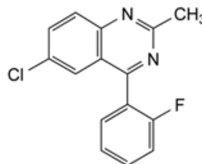


D. 5-oxyde de 8-chloro-6-(2-fluorophényl)-1-méthyl-4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazépine,

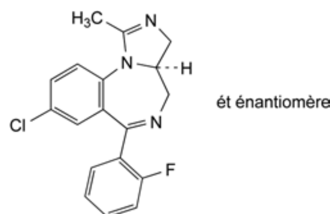


E. R = CH_2-NH_2, R′ = H : [(2*RS*)-7-chloro-5-(2-fluorophényl)-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-2-yl]méthanamine,

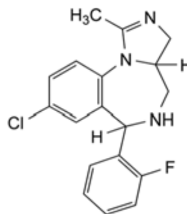
F. R + R′ = O : 7-chloro-5-(2-fluorophényl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépine-2-one (1-dé[(diéthylamino)éthyl]flurazépam),



H. 6-chloro-4-(2-fluorophényl)-2-méthylquinazoline,



I. (3a*RS*)-8-chloro-6-(2-fluorophényl)-1-méthyl-3a,4-dihydro-3*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazépine,



J. 8-chloro-6-(2-fluorophényl)-1-méthyl-3a,4,5,6-tétrahydro-3*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazépine.

01/2008:2051

MIEL

Mel

DÉFINITION

Le miel est produit par l'abeille (*Apis mellifera* L.) à partir du nectar de plantes ou de sécrétions de parties vivantes de plantes, que l'abeille récolte, transforme en les combinant à des substances autogènes spécifiques, puis dépose, déshydrate, conserve et laisse mûrir et maturer dans la ruche.

PRODUCTION

Si l'abeille domestique a été exposée à un traitement en vue de prévenir ou de traiter des maladies ou à des substances destinées à repousser, détruire ou combattre les ravageurs et

les espèces indésirables de plantes et d'animaux, des mesures appropriées sont prises afin de s'assurer que le taux des résidus est le plus faible possible.

CARACTÈRES

Aspect : liquide visqueux qui peut être partiellement cristallin, sensiblement blanc à brun sombre.

IDENTIFICATION

Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,6 g de miel dans 50 mL d'*éthanol à 30 pour cent V/V R.*

Solution témoin. Dissolvez 0,5 g de *fructose R,* 0,5 g de *glucose R* et 0,1 g de *saccharose R* dans 100 mL d'*éthanol à 30 pour cent V/V R.*

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *eau R, acétonitrile R* (13:87 *V/V*).

Dépôt : 5 µL en bandes.

Développement : 3 fois sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air chaud.

Détection : pulvérisez une solution préparée comme suit : dissolvez 2 g de *diphénylamine R* et 2 mL d'*aniline R* dans 100 mL d'*acétone R* ; ajoutez une solution d'*acide phosphorique R* à 850 g/L jusqu'à redissolution du précipité formé (environ 15-20 mL). Chauffez à 100-105 °C pendant 5-10 min, puis examinez à la lumière du jour.

Résultats : voir ci-après la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner. Par ailleurs, la faible bande brune due au saccharose dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin peut également être présente dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, ainsi qu'une ou plusieurs autres bandes faibles.

Haut de la plaque	
_______	_______
Fructose : une bande brun intense	Une bande brun intense (fructose)
Glucose : une bande bleu-gris intense	Une bande bleu-gris intense (glucose)
_______	_______
Saccharose : une bande brune	
	2 à 3 bandes gris-brun
Solution témoin	**Solution à examiner**

ESSAI

Indice de réfraction (*2.2.6*) : au minimum 1,487 (équivalant à une teneur en eau maximale de 20 pour cent).

Homogénéisez 100 g de miel et transférez dans un flacon. Fermez hermétiquement le flacon, puis placez-le dans un bain-marie à 50 ± 0,2 °C jusqu'à dissolution de tous les cristaux de sucre. Refroidissez la solution à 20 °C et homogénéisez à nouveau, puis étalez immédiatement l'échantillon de façon uniforme sur le prisme du réfractomètre. Déterminez l'indice de réfraction après 2 min dans le cas d'un réfractomètre d'Abbe, ou 4 min dans le cas d'un réfractomètre numérique. Utilisez le résultat moyen de 2 déterminations.

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 800 $\mu S \cdot cm^{-1}$.

Utilisez la valeur obtenue pour l'indice de réfraction pour déterminer la teneur en eau du miel à partir du tableau 2051.-1. A l'aide de cette information, dissolvez une quantité de miel équivalant à 20,0 g de matière sèche dans de l'*eau R,* de façon à obtenir 100,0 mL de solution.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : au maximum + 0,6°.

Utilisez la valeur obtenue pour l'indice de réfraction pour déterminer la teneur en eau du miel à partir du tableau 2051.-1. A l'aide de cette information, dissolvez une quantité de miel équivalant à 20,0 g de matière sèche dans 50 mL d'*eau R.* Ajoutez 0,2 mL d'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R.* Si nécessaire, décolorez la solution par addition de *charbon activé R.*

Tableau 2051.-1. – *Relation entre la teneur en eau et l'indice de réfraction du miel*

Teneur en eau (pour cent *m/m*)	Indice de réfraction à 20 °C
15,0	1,4992
15,2	1,4987
15,4	1,4982
15,6	1,4976
15,8	1,4971
16,0	1,4966
16,2	1,4961
16,4	1,4956
16,6	1,4951
16,8	1,4946
17,0	1,4940
17,2	1,4935
17,4	1,4930
17,6	1,4925
17,8	1,4920
18,0	1,4915
18,2	1,4910
18,4	1,4905
18,6	1,4900
18,8	1,4895
19,0	1,4890
19,2	1,4885
19,4	1,4880
19,6	1,4875
19,8	1,4870
20,0	1,4865

5-Hydroxyméthylfurfural : au maximum 80 ppm, calculé sur la matière sèche.

Utilisez la valeur obtenue pour l'indice de réfraction pour déterminer la teneur en eau du miel à partir du tableau 2051.-1. A l'aide de cette information, dissolvez une quantité de miel équivalant à 5,0 g de matière sèche dans 25 mL d'*eau R* et transvasez la solution dans une fiole jaugée de 50,0 mL à l'aide du même solvant. Ajoutez 0,5 mL d'une solution de *ferrocyanure de potassium R* à 150 g/L et mélangez. Ajoutez 0,5 mL d'une solution d'*acétate de zinc R* à 300 g/L et mélangez, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R* (une goutte d'*éthanol anhydre R* peut être ajoutée pour éviter la formation de mousse). Filtrez et transférez 5,0 mL de la solution filtrée dans 2 tubes séparés. Dans un des tubes, ajoutez 5,0 mL d'*eau R* (solution à examiner). Dans l'autre tube, ajoutez 5,0 mL d'une solution de *bisulfite de sodium R* à 2,0 g/L (solution témoin). Déterminez dans les 60 min l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à examiner par rapport à la solution témoin, à 284 nm et à 336 nm. Si l'absorbance à 284 nm est supérieure à 0,8, diluez, dans les mêmes proportions, la solution à examiner avec de l'*eau R* et la solution témoin avec une solution de *bisulfite de sodium R* à 2,0 g/L, de façon à obtenir une absorbance inférieure à 0,8.

Calculez la teneur en 5-hydroxyméthylfurfural à l'aide de l'expression :

$$(A_1 - A_2) \times D \times 149,7$$

A_1 = absorbance à 284 nm,

A_2 = absorbance à 336 nm,

D = facteur de dilution, dans les cas appropriés.

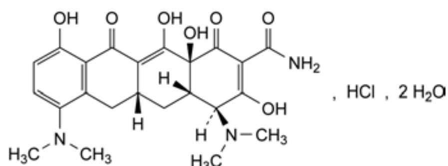
Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 350 ppm, déterminé sur 15 mL d'une solution de miel à 10 g/L.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 250 ppm, déterminé sur 15 mL d'une solution de miel à 40 g/L.

01/2008:1030
corrigé 7.0

MINOCYCLINE (CHLORHYDRATE DE) DIHYDRATÉ

Minocyclini hydrochloridum dihydricum



$C_{23}H_{28}ClN_3O_7,2H_2O$ M_r 530,0
[13614-98-7]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (4*S*,4a*S*,5a*R*,12a*S*)-4,7-bis(diméthylamino)-3,10,12,12a-tétrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide dihydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune, hygroscopique.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La substance à examiner se dissout dans les solutions d'hydroxydes et de carbonates alcalins.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de minocycline SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de minocycline SCR* et 5 mg de *chlorhydrate d'oxytétracycline SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R,* 20 volumes de *méthanol R* et 60 volumes d'une solution d'*acide oxalique R* à 63 g/L préalablement ajustée à pH 2 avec de l'*ammoniaque concentrée R.*

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. A environ 2 mg de substance à examiner, ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique R.* Il se développe une coloration jaune vif. Ajoutez 2,5 mL d'*eau R* à la solution. La solution devient jaune pâle.

C. La substance à examiner donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 450 nm sous une épaisseur de 1 cm n'est pas supérieure à 0,23.

Prélevez 1,0 mL de solution S et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R.*

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 4,5 pour la solution S.

Impuretés absorbant la lumière. *Effectuez la mesure dans l'heure qui suit la préparation de la solution S.*

L'absorbance (*2.2.25*) de la solution S mesurée à 560 nm n'est pas supérieure à 0,06.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri d'une lumière vive. Conservez les solutions à une température de 2-8 °C et utilisez-les dans les 3 h qui suivent leur préparation.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 25,0 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 12,5 mg de *chlorhydrate de minocycline SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,2 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de minocycline SCR* dans 1 mL d'*eau R.* Chauffez à ébullition au bain-marie pendant 20 min. Complétez à 25 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,20 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 25 volumes d'une solution d'*édétate de sodium R* à 4 g/L, 27 volumes de *diméthylformamide R* et 50 volumes d'une solution d'*oxalate d'ammonium R* à 28 g/L ; ajustez à pH 7,0 avec de la *solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium (104 g/L) R.*

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a), (b), (c) et (d).

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la minocycline.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la minocycline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d),

Monographies
M

– *nombre de plateaux théoriques* : au minimum 3000, calculé pour le pic dû à la minocycline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,2 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,2 pour cent),
– *total des impuretés autres que A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

0,5 g de substance à examiner satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 5,0 pour cent à 8,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 1,25 UI/mg, si la substance à examiner est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Conformité du système :

– *répétabilité* : écart type relatif de la surface du pic de la minocycline au maximum de 1,5 pour cent après 6 injections de la solution témoin (a).

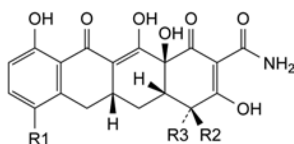
Calculez la teneur pour cent en $C_{23}H_{28}ClN_3O_7$ à partir de la teneur déclarée du *chlorhydrate de minocycline SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



A. R1 = R3 = $N(CH_3)_2$, R2 = H : (4*R*,4a*S*,5a*R*,12a*S*)-4,7-bis(diméthylamino)-3,10,12,12a-tétrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (4-épiminocycline),

B. R1 = R3 = H, R2 = $N(CH_3)_2$: (4*S*,4a*S*,5a*R*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,10,12,12a-tétrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (sancycline),

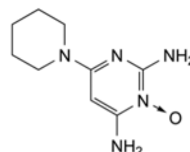
C. R1 = NH-CH_3, R2 = $N(CH_3)_2$, R3 = H : (4*S*,4a*S*,5a*R*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,10,12,12a-tétrahydroxy-7-(méthylamino)-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (7-monodéméthylminocycline),

D. R1 = NH_2, R2 = $N(CH_3)_2$, R3 = H : (4*S*,4a*S*,5a*R*,12a*S*)-7-amino-4-(diméthylamino)-3,10,12,12a-tétrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (7-aminosancycline).

01/2008:0937
corrigé 6.7

MINOXIDIL

Minoxidilum



$C_9H_{15}N_5O$ M_r 209,3
[38304-91-5]

DÉFINITION

3-Oxyde de 6-(pipéridin-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol et dans le propylèneglycol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 20,0 mg de minoxidil dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide (solution A). Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M.*

Solution à examiner (b). Prélevez 2,0 mL de solution A et complétez à 100,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M.*

Région spectrale : 200-350 nm.

Maximums d'absorption : à 230 nm et 281 nm pour la solution à examiner (a) ; à 230 nm, 262 nm et 288 nm pour la solution à examiner (b).

Absorbances spécifiques aux maximums d'absorption :

– à 230 nm : 1015 à 1120 pour la solution à examiner (a) ; 1525 à 1685 pour la solution à examiner (b) ;
– à 262 nm : 485 à 535 pour la solution à examiner (b) ;
– à 281 nm : 1060 à 1170 pour la solution à examiner (a) ;
– à 288 nm : 555 à 605 pour la solution à examiner (b).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *minoxidil SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de minoxidil dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *minoxidil SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R* (1,5:100 *V/V*).

Dépôt : 2 μL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez environ 10 mg de minoxidil dans 1 mL de *méthanol R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de sulfate de cuivre R*. Il se développe une coloration verte qui vire au jaune-vert par addition de 0,1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,5 g de minoxidil dans 12,5 mL de *méthanol R* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de minoxidil dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *désoxyminoxidil SCR* (impureté E) avec 1 mL de phase mobile, ajoutez 1 mL de solution à examiner et complétez à 5 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 3 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 3,0 g de *docusate sodique R* dans un mélange de 10 mL d'*acide acétique glacial R*, de 300 mL d'*eau R* et de 700 ml de *méthanol R* puis ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide perchlorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du pic principal.

Conformité du système : solution témoin (b):

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au minoxidil et à l'impureté E.

Limites :

– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de minoxidil satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de minoxidil.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de minoxidil.

DOSAGE

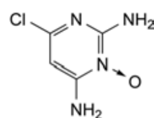
Dissolvez 0,150 g de minoxidil dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,93 mg de $C_9H_{15}N_5O$.

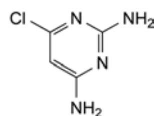
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

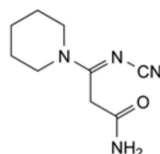
IMPURETÉS



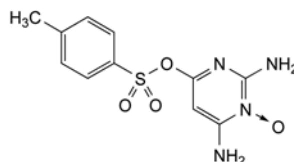
A. 3-oxyde de 6-chloropyrimidine-2,4-diamine,



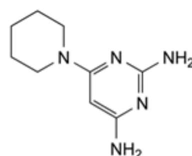
B. 6-chloropyrimidine-2,4-diamine,



C. 3-(cyanoimino)-3-(pipéridin-1-yl)propanamide,



D. 3-oxyde de 6-[[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy]pyrimidine-2, 4-diamine,

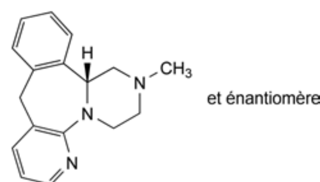


E. 6-(pipéridin-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine (désoxyminoxidil).

07/2009:2338

MIRTAZAPINE

Mirtazapinum



$C_{17}H_{19}N_3$ M_r 265,4

[61337-67-5]

DÉFINITION

(14b*RS*)-2-Méthyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydropyrazino[2,1-*a*]pyrido[2,3-*c*][2]benzazépine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique à hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre.

La mirtazapine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *mirtazapine SCR*.

Monographies M

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol anhydre R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10° (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de mirtazapine dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*).

Solution tampon. Dissolvez 18,0 g d'*hydroxyde de tétraméthylammonium R* dans 950 mL d'*eau R*. Tout en agitant, ajustez à pH 7,4 avec de l'*acide phosphorique R,* puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* et mélangez.

Solution à examiner. Dissolvez 30 mg de mirtazapine dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 3 mg de *mirtazapine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E et F) dans 2 mL du mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *tétrahydrofurane pour chromatographie R, méthanol R, acétonitrile R,* solution tampon (7,5:12, 5:15:65 *V/V/V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la mirtazapine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *mirtazapine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E et F.

Rétention relative par rapport à la mirtazapine (temps de rétention = environ 25 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,35 ; impureté D = environ 0,4 ; impureté E = environ 1,3 ; impureté F = environ 1,35.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés E et F dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– *facteur de symétrie* : 0,8 à 2,0 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,3 ; impureté B = 1,3 ; impureté F = 0,2 ;
– *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de mirtazapine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de mirtazapine.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de mirtazapine dans 35 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en déterminant le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

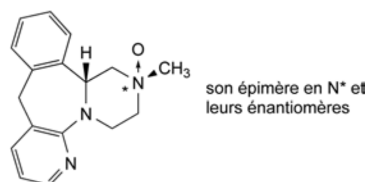
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 13,27 mg de $C_{17}H_{19}N_3$.

CONSERVATION

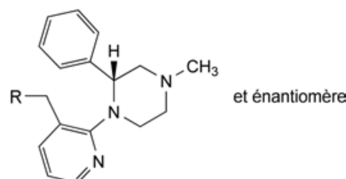
En récipient étanche.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

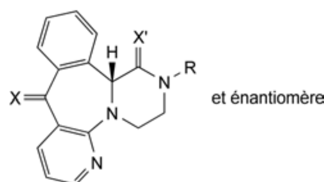


A. 2-oxyde de (14b*RS*)-2-méthyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydropyrazino[2,1-*a*]pyrido[2,3-*c*][2]benzazépine,



B. R = OH : [2-[(2*RS*)-4-méthyl-2-phénylpipérazin-1-yl]pyridin-3-yl]méthanol,

E. R = H : (2*RS*)-4-méthyl-1-(3-méthylpyridin-2-yl)-2-phénylpipérazine,



C. R = CH_3, X = H_2, X′ = O : (14b*RS*)-2-méthyl-3,4,10,14b-tétrahydropyrazino[2,1-*a*]pyrido[2,3-*c*][2]benzazépin-1(2*H*)-one,

D. R = H, X = X′ = H_2 : (14b*RS*)-1,2,3,4,10,14b-hexahydropyrazino[2,1-*a*]pyrido[2,3-*c*][2]benzazépine,

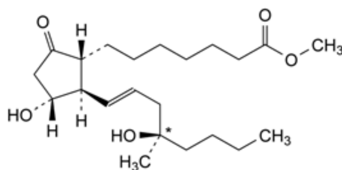
F. R = CH_3, X = O, X′ = H_2 : (14b*RS*)-2-méthyl-1,3,4,14b-tétrahydropyrazino[2,1-*a*]pyrido[2,3-*c*][2]benzazépin-10(2*H*)-one.

Monographies M

04/2010:1731

MISOPROSTOL

Misoprostolum



$C_{22}H_{38}O_5$ M_r 382,5
[59122-46-2]

DÉFINITION

Mélange de 7-[(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-hydroxy-2-[(1*E*,4*RS*)-4-hydroxy-4-méthyloct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]heptanoate de méthyle et de 7-[(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-hydroxy-2-[(1*E*,4*SR*)-4-hydroxy-4-méthyloct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]heptanoate de méthyle.

Les 4 stéréoisomères sont présents en proportions approximativement égales.

Teneur : 96,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, limpide, incolore ou jaunâtre, hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, assez soluble dans l'acétonitrile.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *misoprostol SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez des solutions récemment préparées.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de misoprostol dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *misoprostol SCR* dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *misoprostol pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B et C) dans 1 mL de phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 5 volumes d'*acétonitrile R1*, 215 volumes de *dioxane R*, 780 volumes d'*heptane R* et traitez aux ultrasons pendant 10 min.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du misoprostol.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *misoprostol pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport au misoprostol (temps de rétention = environ 18 min) : impureté C = environ 0,2 ; impureté A = environ 0,7 ; impureté B (1er pic) = environ 0,85 ; impureté B (2^{d} pic) = environ 0,91.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,2 entre les pics dus à l'impureté B (2^{d} pic) et au misoprostol.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 0,13,
– *impureté B* (somme du 1er et du 2^{d} pic) : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impureté A* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 15 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Diastéréoisomères. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez des solutions récemment préparées.*

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de misoprostol dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 20 volumes de *2-propanol R*, 40 volumes d'*éthanol anhydre R*, 940 volumes d'*heptane R* et traitez aux ultrasons pendant 10 min.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du 1er pic du misoprostol.

Temps de rétention : 1er pic du misoprostol = environ 19 min ; 2^{d} pic du misoprostol = environ 21 min.

Conformité du système : solution à examiner :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre le 1er et le 2^{d} pic du misoprostol.

Limite :

– *1er pic du misoprostol* : 45 pour cent à 55 pour cent de la somme de la surface des 2 pics du misoprostol.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 1,0 pour cent.

Injectez 1,0 mL d'une solution de misoprostol à 10 mg/mL dans le *méthanol R*.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : 20 µL de solution à examiner et de solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *facteur de symétrie* : au maximum 3,7 pour le pic dû au misoprostol.

Calculez la teneur pour cent en $C_{22}H_{38}O_5$ à l'aide de la teneur déclarée du *misoprostol SCR*.

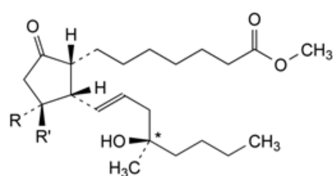
CONSERVATION

En récipient étanche, à – 20 °C.

IMPURETÉS

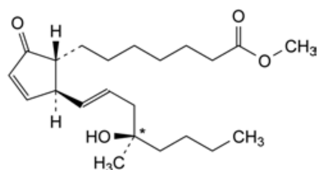
Impuretés spécifiées : *A, B, C.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *D, E, F.*

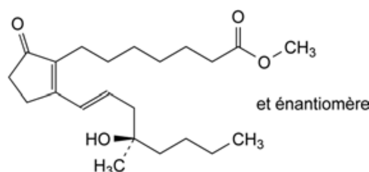


A. R = H, R′ = OH : mélange de 7-[(1*RS*,2*SR*,3*SR*)-3-hydroxy-2-[(1*E*,4*RS*)-4-hydroxy-4-méthyloct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]heptanoate de méthyle et de 7-[(1*RS*,2*SR*,3*SR*)-3-hydroxy-2-[(1*E*,4*SR*)-4-hydroxy-4-méthyloct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]heptanoate de méthyle (8-épimisoprostol),

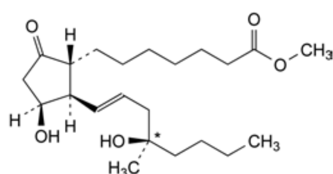
B. R = OH, R′ = H : mélange de 7-[(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-3-hydroxy-2-[(1*E*,4*RS*)-4-hydroxy-4-méthyloct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]heptanoate de méthyle et de 7-[(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-3-hydroxy-2-[(1*E*,4*SR*)-4-hydroxy-4-méthyloct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]heptanoate de méthyle (12-épimisoprostol),



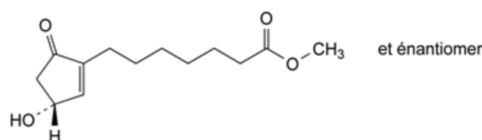
C. mélange de 7-[(1*RS*,2*SR*)-2-[(1*E*,4*RS*)-4-hydroxy-4-méthyloct-1-ényl]-5-oxocyclopent-3-ényl]heptanoate de méthyle et de 7-[(1*RS*,2*SR*)-2-[(1*E*,4*SR*)-4-hydroxy-4-méthyloct-1-ényl]-5-oxocyclopent-3-ényl]heptanoate de méthyle (misoprostol A),



D. 7-[2-[(1*E*,4*RS*)-4-hydroxy-4-méthyloct-1-ényl]-5-oxocyclopent-1-ényl]heptanoate de méthyle (misoprostol B),



E. mélange de 7-[(1*RS*,2*RS*,3*SR*)-3-hydroxy-2-[(1*E*,4*RS*)-4-hydroxy-4-méthyloct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]heptanoate de méthyle et de 7-[(1*RS*,2*RS*,3*SR*)-3-hydroxy-2-[(1*E*,4*SR*)-4-hydroxy-4-méthyloct-1-ényl]-5-oxocyclopentyl]heptanoate de méthyle (11-épimisoprostol),

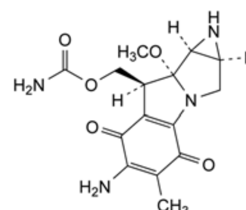


F. 7-[(3*RS*)-3-hydroxy-5-oxocyclopent-1-ényl]heptanoate de méthyle.

01/2008:1655

MITOMYCINE

Mitomycinum



$C_{15}H_{18}N_4O_5$ M_r 334,3

[50-07-7]

DÉFINITION

Carbamate de [(1a*S*,8*S*,8a*R*,8b*S*)-6-amino-8a-méthoxy-5-méthyl-4,7-dioxo-1,1a,2,4,7,8,8a,8b-octahydroazirino[2′,3′:3,4]pyrrolo[1,2-*a*]indol-8-yl]méthyle (mitomycine C).

Substance élaborée par une souche de *Streptomyces caespitotus*.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : cristaux ou poudre cristalline violet-bleu.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylacétamide, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *mitomycine SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.
   Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 7,5.

Dissolvez 10 mg de mitomycine dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de mitomycine dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *cinnamamide R* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Mélangez 2 mL de cette solution et 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m ; Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 µm) à particules sphériques,
– *température* : 30 °C.

Monographies M

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *méthanol R*, solution d'*acétate d'ammonium R* à 0,77 g/L (20:80 *V/V*) ;
– *phase mobile B* : *méthanol R*, solution d'*acétate d'ammonium R* à 0,77 g/L (50:50 *V/V*) ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	100	0
10 - 30	100 → 0	0 → 100
30 - 45	0	100
45 - 50	0 → 100	100 → 0

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 μL.

Rétention relative par rapport à la mitomycine (temps de rétention = environ 21 min) : impureté D = environ 0,6 ; impureté C = environ 1,2 ; impureté A = environ 1,3 ; impureté B = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 15,0 entre les pics dus à la mitomycine et à l'impureté A.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,35,
– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,5 pour cent, déterminé sur 0,30 g de mitomycine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14, Méthode B*) : moins de 10 UI/mg, si la mitomycine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de mitomycine dans du *diméthylacétamide R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *mitomycine SCR* dans du *diméthylacétamide R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *cinnamamide R* dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Mélangez 2 mL de cette solution avec 2 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice phénylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (10 μm) présentant une surface spécifique de 330 m^2/g, un diamètre de pores de 12,5 nm et un taux de carbone de 8 pour cent.

Phase mobile : mélangez 23 volumes de *méthanol R*, 77 volumes d'une solution contenant 2,05 g/L d'*acétate d'ammonium R* et 2,8 mL/L d'*acide acétique dilué R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à longueur d'onde variable pouvant opérer à 365 nm et à 254 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la mitomycine.

Rétention relative par rapport à la mitomycine (temps de rétention = environ 8 min) : impureté A = environ 1,2.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,8 entre les pics dus à la mitomycine et à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) à 254 nm,
– *facteur de symétrie* : au maximum 1,3 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) à 365 nm.

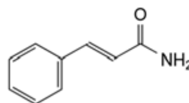
Calculez la teneur en pour cent en $C_{15}H_{18}N_4O_5$ à partir des chromatogrammes obtenus à 365 nm et de la teneur déclarée de la *mitomycine SCR*.

CONSERVATION

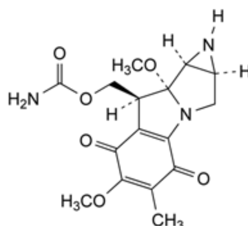
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

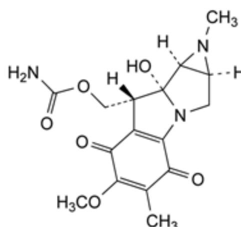
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



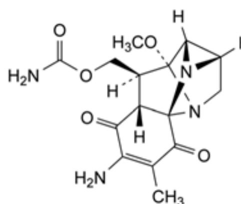
A. (*E*)-3-phénylprop-2-énamide (cinnamamide),



B. carbamate de [(1a*S*,8*S*,8a*R*,8b*S*)-6,8a-diméthoxy-5-méthyl-4,7-dioxo-1,1a,2,4,7,8,8a,8b-octahydroazirino[2′,3′:3,4]pyrrolo[1,2-*a*]indol-8-yl]méthyle (mitomycine A),



C. carbamate de [(1a*S*,8*R*,8a*R*,8b*S*)-8a-hydroxy-6-méthoxy-1,5-diméthyl-4,7-dioxo-1,1a,2,4,7,8,8a,8b-octahydroazirino[2′,3′:3,4]pyrrolo[1,2-*a*]indol-8-yl]méthyle (mitomycine B),

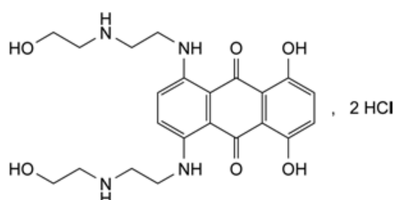


D. carbamate de [(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*,6*S*,6a*R*,10a*S*,11*S*)-8-amino-5-méthoxy-9-méthyl-7,10-dioxo-2,3,6,6a,7,10-hexahydro-1,2,5-méthéno-1*H*,5*H*-imidazo[2,1-*i*]indol-6-yl]méthyle (albomitomycine C).

01/2008:1243

MITOXANTRONE (CHLORHYDRATE DE)

Mitoxantroni hydrochloridum



$C_{22}H_{30}Cl_2N_4O_6$ M_r 517,4
[70476-82-3]

DÉFINITION

Dichlorhydrate de 1,4-dihydroxy-5,8-bis[[2-[(2-hydroxyéthyl)amino]éthyl]amino]anthracène-9,10-dione.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre électrostatique bleu intense, hygroscopique.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone.

AVERTISSEMENT : le chlorhydrate de mitoxantrone et l'impureté A sont électrostatiques. Il est recommandé d'utiliser un pistolet antistatique ou toute autre méthode appropriée pour décharger les solides avant la pesée ou le transfert.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Préparation : dissolvez 2-3 mg de chlorhydrate de mitoxantrone dans 1 mL de *méthanol R* en chauffant au bain-marie à 40-50 °C. Evaporez à siccité sous un courant d'azote sec en chauffant doucement si nécessaire. Examinez le résidu.
   Comparaison : *chlorhydrate de mitoxantrone SCR*.
B. Le chlorhydrate de mitoxantrone donne la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de mitoxantrone dans environ 40 mL de phase mobile, traitez aux ultrasons si nécessaire, et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *chlorhydrate de mitoxantrone SCR* dans environ 40 mL de phase mobile, traitez aux ultrasons si nécessaire, et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 2,0 mg d'*impureté A de mitoxantrone SCR* dans 1,0 mL de solution témoin (a).

Solution témoin (d). Prélevez 1 mL de solution témoin (b) et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 3,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice phénylsilylé pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile : mélangez 750 volumes d'*eau R*, 250 volumes d'*acétonitrile R* et 25 volumes d'une solution préparée comme suit : dissolvez 22,0 g d'*heptanesulfonate de sodium R* dans environ 150 mL d'*eau R* et filtrez à travers un filtre de 0,45 µm ; lavez le filtre à l'*eau R*, puis réunissez le filtrat et les eaux de lavage ; ajoutez 32,0 mL d'*acide acétique glacial R* et complétez à 250 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 50 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du mitoxantrone.

Conformité du système : solution témoin (c) :
– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus au mitoxantrone et à l'impureté A.

Limites :
– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent).

Ethanol. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Prélevez 2,0 mL de *propanol R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Mélangez 0,100 g de chlorhydrate de mitoxantrone avec 2,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 5,0 mL avec de l'*eau R*. Placez la fiole dans un bain à ultrasons pendant 2 min, puis agitez la fiole pendant 2 min. Si nécessaire, répétez le traitement aux ultrasons et l'agitation jusqu'à dissolution complète du contenu de la fiole.

Solution témoin. Prélevez 2,0 mL d'*éthanol anhydre R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10,0 mL de solution et 10,0 mL de solution d'étalon interne, puis complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 2 m, Ø = 3 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R*.

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 19 mL/min.

Température :
– *colonne* : 120 °C,
– *chambre à injection* : 175 °C,
– *détecteur* : 210 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Temps de rétention : éthanol = environ 1 min ; propanol = environ 2 min.

Conformité du système : solution témoin :
– *résolution* : au minimum 6 entre les pics dus à l'éthanol et au propanol.

Calculez la teneur en éthanol en prenant 0,790 g/mL comme valeur de sa masse volumique (*2.2.5*) à 20 °C.

Limite :
– *éthanol* : au maximum 1,6 pour cent *m/m*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 6,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de chlorhydrate de mitoxantrone.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

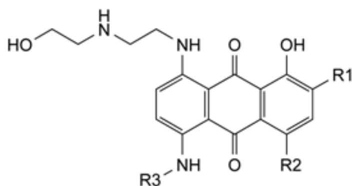
Calculez la teneur pour cent en $C_{22}H_{30}Cl_2N_4O_6$ en tenant compte de la teneur déclarée du *chlorhydrate de mitoxantrone SCR*.

CONSERVATION

Dans un récipient étanche.

IMPURETÉS

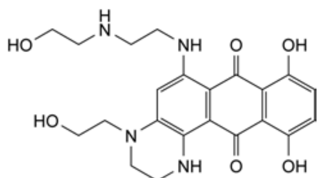
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



A. R1 = R3 = H, R2 = OH : 1-amino-5,8-dihydroxy-4-[[2-[(2-hydroxyéthyl)amino]éthyl]amino]anthracène-9,10-dione,

B. R1 = R2 = H, R3 = CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2OH : 5-hydroxy-1,4-bis[[2-[(2-hydroxyéthyl)amino]éthyl]amino]anthracène-9,10-dione,

C. R1 = Cl, R2 = OH, R3 = CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2OH : 2-chloro-1,4-dihydroxy-5,8-bis[[2-[(2-hydroxyéthyl)amino]éthyl]amino]anthracène-9,10-dione,

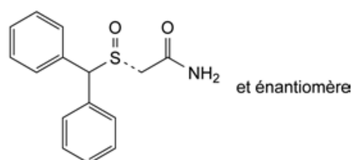


D. 8,11-dihydroxy-4-(2-hydroxyéthyl)-6-[[2-[(2-hydroxyéthyl)amino]éthyl]amino]-1,2,3,4-tétrahydronaphtho[2,3-*f*]quinoxaline-7,12-dione.

01/2008:2307
corrigé 6.0

MODAFINIL

Modafinilum



$C_{15}H_{15}NO_2S$ M_r 273,4
[68693-11-8]

DÉFINITION

2-[(*RS*)-(Diphénylméthyl)sulfinyl]acétamide.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble ou pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le modafinil présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *modafinil SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R1, eau R* (35:65 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de modafinil dans 35 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *modafinil SCR* dans 35 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de la solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Ajoutez 2,0 mL de mélange de solvants à un flacon de *modafinil pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B et C) et traitez aux ultrasons pendant 10 min.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 35 volumes d'*acétonitrile R1* et 65 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L préalablement ajustée à pH 2,3 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 μL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du modafinil.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *modafinil pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport au modafinil (temps de rétention = environ 4 min) : impureté A = environ 1,3 ; impureté B = environ 1,8 ; impureté C = environ 3,0.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au modafinil.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés B, C* : pour chaque impureté, au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de modafinil dans 40 mL de *méthanol R* en chauffant légèrement. Ajoutez 7,5 mL d'*eau R*. Laissez refroidir puis complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*, 8 mL de *méthanol R* et 2 mL de solution à examiner.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de modafinil.

Monographies M

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de modafinil.

DOSAGE

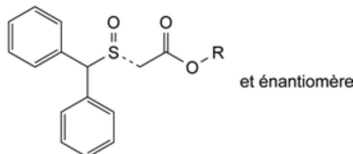
Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en modafinil à l'aide de la teneur déclarée en $C_{15}H_{15}NO_2S$ du *modafinil SCR*.

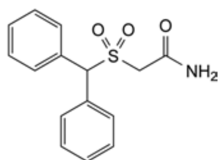
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. R = H : acide [(*RS*)-(diphénylméthyl)sulfinyl]acétique,

C. R = CH_3 : [(*RS*)-(diphénylméthyl)sulfinyl]acétate de méthyle,



B. 2-[(diphénylméthyl)sulfonyl]acétamide.

01/2008:1641

MOLGRAMOSTIM (SOLUTION CONCENTRÉE DE)

Molgramostimi solutio concentrata

```
APARSPSPST   QPWEHVNAIQ   EARRLLNLSR
DTAAEMNETV   EVISEMFDLQ   EPTCLQTRLE
LYKQGLRGSL   TKLKGPLTMM   ASHYKQHCPP
TPETSCATQI   ITFESFKENL   KDFLLVIPFD
CWEPVQE
```

$C_{639}H_{1007}N_{171}O_{196}S_8$ M_r 14 477

DÉFINITION

Solution d'une protéine de même structure que le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages produit et sécrété par divers types de cellules sanguines humaines. Cette protéine stimule la prolifération et la différenciation des progéniteurs de leucocytes en granulocytes et macrophages matures.

Teneur : au minimum 2,0 mg de protéine par millilitre.

Activité : au minimum 0,7 × 10^7 UI par milligramme de protéine.

PRODUCTION

La solution concentrée de molgramostim est produite par la méthode dite de l'ADN recombinant (ADNr), avec des bactéries comme cellules hôtes. Elle est préparée dans des conditions permettant de réduire les risques de contamination microbienne.

Sauf dérogation accordée par l'Autorité compétente, les essais suivants sont effectués sur chaque lot du produit final, avant sa libération.

Protéines issues de la cellule hôte : la limite est approuvée par l'Autorité compétente.

ADN issu de la cellule hôte ou du vecteur : la limite est approuvée par l'Autorité compétente.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore.

IDENTIFICATION

A. La préparation à examiner présente l'activité biologique attendue (voir Dosage).

B. Focalisation isoélectrique (*2.2.54*).

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 0,25 mg/mL.

Solution témoin (a). Diluez du *molgramostim SCR* avec de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 0,25 mg/mL.

Solution témoin (b). Utilisez une solution d'étalonnage du point isoélectrique (pI), intervalle de pI 2,5-6,5, préparée suivant les instructions du fabricant.

Focalisation :

– *gradient de pH* : 4,0-6,5,
– *catholyte* : solution de *β-alanine R* à 8,91 g/L (0,1 M),
– *anolyte* : solution d'*acide glutamique R* à 14,7 g/L (0,1 M) dans une solution à 50 pour cent *V/V* d'*acide phosphorique dilué R* (0,5 M),
– *depôt* : 20 μL.

Détection : plongez le gel dans un volume approprié d'une solution contenant 115 g/L d'*acide trichloracétique R* et 34,5 g/L d'*acide sulfosalicylique R* ; maintenez sous agitation modérée pendant 30 min, puis rincez pendant 5 min dans un mélange de 32 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 100 volumes d'*éthanol R* et de 268 volumes d'*eau R* (mélange A). Placez ensuite le gel pendant 10 min dans une solution de coloration, préalablement chauffée à 60 °C, préparée en ajoutant au mélange A du *bleu brillant R* à une concentration de 1,2 g/L. Lavez le gel en l'immergeant dans plusieurs récipients contenant le mélange A et laissez-le tremper dans ce mélange jusqu'à obtention d'un fond clair (12-24 h). Une fois la décoloration réalisée, placez le gel pendant 1 h dans une solution de *glycérol R* à 10 pour cent *V/V* dans le mélange A.

Conformité du système :

– dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b), les marqueurs isoélectriques appropriés sont répartis sur toute la longueur du gel,
– dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a), le pI de la bande principale est compris entre 4,9 et 5,4.

Résultats : la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position à la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a). Portez sur un graphique la distance de migration des marqueurs isoélectriques appropriés en fonction de leur point isoélectrique et déterminez graphiquement le pI de chacun des principaux composants de la solution à examiner et de la solution témoin (a). Les valeurs obtenues ne diffèrent pas de plus de 0,2 unité pI.

C. Examinez les électrophorégrammes obtenus sous conditions réductrices dans l'essai des impuretés de masse moléculaire différente de celle du molgramostim. La bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (a) est semblable quant à sa position à la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Cartographie peptidique (*2.2.55*).

Solution à examiner. Dans un tube de polypropylène de 0,5 mL, introduisez 50 μL de *solution tampon tris-chlorhydrate pH 8,0 R* et 50 μL de la préparation à examiner à une concentration de 2 mg/mL. Ajoutez 4 μL d'une solution de *trypsine pour cartographie peptidique R* à 1 mg/mL dans une solution d'*acide trifluoracétique R* à 0,01 pour cent *V/V*, fermez hermétiquement et mélangez soigneusement. Incubez à environ 37 °C pendant 18 h.

Ajoutez 125 µL d'une solution de *chlorhydrate de guanidine R* à 764 g/L (8 M), mélangez soigneusement, puis ajoutez 10 µL d'une solution de *dithiothréitol R* à 154,2 g/L (1 M) et mélangez soigneusement. Placez le tube bouché dans de l'eau bouillante pendant 1 min. Laissez refroidir à température ambiante.

Solution témoin. Préparez-la simultanément et de la même manière que la solution à examiner, mais en utilisant le *molgramostim SCR* à la place de la préparation à examiner.

Examinez les 2 hydrolysats par chromatographie liquide (*2.2.29*).

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 30 nm.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : diluez 1 mL d'*acide trifluoracétique R* dans 1000 mL d'*eau R* ;
- *phase mobile B* : diluez 1 mL d'*acide trifluoracétique R* dans 100 mL d'*eau R* ; ajoutez 900 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* et mélangez ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 35,0	100 → 65	0 → 35
35,0 - 105,0	65 → 35	35 → 65
105,0 - 107,5	35 → 100	65 → 0
107,5 - 120,0	100	0

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Equilibrage : aux conditions initiales pendant au moins 12 min.

Injection : 200 µL.

Conformité du système : les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin sont qualitativement semblables au *chromatogramme de référence de l'hydrolysat de molgramostim de la Ph. Eur.*

Résultats : le profil du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

E. Analyse de la séquence *N*-terminale.

Effectuez la dégradation d'Edman en utilisant un séquenceur en phase solide automatique, selon les instructions du fabricant.

Faites passer environ 1 nmol de la préparation à examiner dans une cartouche de séquençage en procédant comme indiqué par le fabricant. Procédez à 16 cycles de séquençage, en prenant en considération, dans les cas appropriés, la présence de la proline en positions 2, 6, 8 et 12.

Identifiez par chromatographie liquide en phase inversée les complexes acide aminé-phénylthiohydantoïne (PTH) libérés lors de chaque cycle. La chromatographie peut être réalisée au moyen de la colonne et des réactifs recommandés par le fabricant du séquenceur pour la séparation des complexes acide aminé-PTH.

La méthode de séparation est étalonnée à l'aide :

- du mélange de complexes acide aminé-PTH fourni par le fabricant, avec ajustement des conditions de gradient comme indiqué pour obtenir la séparation optimale de tous les acides aminés,
- d'un échantillon obtenu, comme indiqué par le fabricant, à partir d'un cycle de séquençage à blanc.

Résultats : les 16 premiers acides aminés sont les suivants : Ala-Pro-Ala-Arg-Ser-Pro-Ser-Pro-Ser-Thr-Gln-Pro-Trp-Glu-His-Val.

ESSAI

Impuretés de masse moléculaire différente de celle du molgramostim. Electrophorèse sur gel de polyacrylamide (*2.2.31*), sous conditions réductrices et non réductrices.

Dimensions du gel : 0,75 mm d'épaisseur.

Gel de séparation : 14 pour cent d'acrylamide.

Tampon de dilution A. Mélangez des volumes égaux d'*eau R* et de *tampon concentré pour échantillons SDS-PAGE R.*

Tampon de dilution B (pour conditions réductrices). Mélangez des volumes égaux d'*eau R* et de *tampon concentré pour échantillons SDS-PAGE sous conditions réductrices R.*

Solution à examiner (a). Diluez la préparation à examiner avec de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL. A 1 volume de cette solution, ajoutez 1 volume de *tampon concentré pour échantillons SDS-PAGE R.*

Solution à examiner (b) (contrôle à 2 pour cent). Prélevez 0,020 mL de solution à examiner (a) et complétez à 1,0 mL avec le tampon de dilution A.

Solution à examiner (c) (contrôle à 1 pour cent). Prélevez 0,20 mL de solution à examiner (b) et ajoutez 0,20 mL de tampon de dilution A.

Solution à examiner (d) (contrôle à 0,5 pour cent). Prélevez 0,20 mL de solution à examiner (c) et ajoutez 0,20 mL de tampon de dilution A.

Solution à examiner (e) (contrôle à 0,25 pour cent). Prélevez 0,20 mL de solution à examiner (d) et ajoutez 0,20 mL de tampon de dilution A.

Solution à examiner (f) (contrôle à 0,1 pour cent). Prélevez 0,20 mL de solution à examiner (e) et ajoutez 0,30 mL de tampon de dilution A.

Solution à examiner (g) (contrôle à 0,05 pour cent). Prélevez 0,20 mL de solution à examiner (f) et ajoutez 0,20 mL de tampon de dilution A.

Solution à examiner (h) (contrôle à 0,025 pour cent). Prélevez 0,20 mL de solution à examiner (g) et ajoutez 0,20 mL de tampon de dilution A.

Solution à examiner (i). Préparez comme la solution à examiner (a), mais en utilisant du *tampon concentré pour échantillons SDS-PAGE sous conditions réductrices R.*

Solutions à examiner (j) à (p). Préparez comme les solutions à examiner (b) à (h), mais en utilisant du tampon de dilution B.

Solution témoin (a). Diluez du *molgramostim SCR* dans de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration de 0,02 mg/mL. A 1 volume de cette solution, ajoutez 1 volume de *tampon concentré pour échantillons SDS-PAGE R.*

Solution témoin (b). Préparez comme la solution témoin (a), mais en utilisant du *tampon concentré pour échantillons SDS-PAGE sous conditions réductrices R.*

Solution témoin (c). Utilisez une solution de marqueurs de masse moléculaire convenant à l'étalonnage des gels SDS-PAGE sur l'intervalle 14 400-94 000. Dissolvez, selon le cas, dans le tampon de dilution ou dans le tampon de dilution pour conditions réductrices.

Traitement des échantillons : faites bouillir pendant 3 min.

Dépôt : 50 µL ; déposez sur des gels séparés les solutions réduites et non réduites.

Détection : coloration à l'argent, selon les indications ci-après.

Immergez le gel dans un mélange de 10 volumes d'*acide acétique R*, de 40 volumes d'*eau R* et de 50 volumes de *méthanol R* pendant une nuit, puis transférez-le dans une solution de *glutaraldéhyde R* à 100 g/L et agitez pendant environ 30 min. Remplacez la solution de glutaraldéhyde par de l'*eau R* et laissez le gel dans l'*eau R* pendant 20 min ; répétez 2 fois cette procédure de lavage. Transférez le gel dans un mélange extemporané contenant 0,75 g/L d'*hydroxyde de sodium R*, 14 g/L d'*ammoniaque concentrée R* et 8 g/L de *nitrate d'argent R*. Placez sur un agitateur, à l'obscurité, pendant 5 min. Lavez le gel en l'immergeant successivement

dans 3 récipients remplis d'*eau R* pendant 30 s, puis agitez dans un mélange contenant 0,05 g/L d'*acide citrique R*, 0,05 pour cent *V/V* de *formaldéhyde R* et 0,005 pour cent *V/V* de *méthanol R* dans de l'*eau R*. Les bandes protéiques deviennent visibles. Laissez le gel dans la solution jusqu'à obtention d'une coloration suffisante, puis rincez-le à plusieurs reprises dans un bain d'*eau R* placé sous agitation. Immergez les gels dans une solution contenant 10 pour cent *V/V* d'*acide acétique R* et 1 pour cent *V/V* de *glycérol R*.

Conformité du système :

– les critères de validation sont satisfaits (*2.2.31*),
– une bande est visible dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (h),
– il existe une gradation de l'intensité de coloration entre les électrophorégrammes obtenus avec les solutions à examiner (a) à (h) et (i) à (p),
– la bande principale de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a) ou (b) correspond à une masse moléculaire de 15 100 à 17 100.

Limites : comparez l'intensité de coloration de chacune des bandes de l'électrophorégramme obtenu avec la solution à examiner (a), autres que celle du molgramostim, avec l'intensité de coloration de la bande principale des électrophorégrammes obtenus avec les solutions à examiner (b) à (h). Procédez de même pour l'analyse des électrophorégrammes obtenus avec les solutions à examiner (i) à (p). La teneur estimée de l'impureté considérée est donnée par la dilution, en pourcentage, de la solution donnant l'électrophorégramme le plus proche en intensité de coloration.

Conditions réductrices :

– *impureté de masse moléculaire apparente égale à 20 000* : au maximum 1 pour cent,
– *impureté de masse moléculaire apparente égale à 25 000* : au maximum 0,1 pour cent,
– *impureté de masse moléculaire apparente égale à 30 000* : au maximum 0,3 pour cent,
– *total* : au maximum 2 pour cent.

Conditions non réductrices :

– *total des impuretés de masse moléculaire supérieure à 30 000* : au maximum 1 pour cent.

Protéines apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner (a). Diluez la préparation à examiner avec de la *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,05 M) R* de façon à obtenir une concentration de 0,5 mg/mL.

Solution à examiner (b). Mélangez 1 volume de solution à examiner (a) et 4 volumes d'une solution d'*albumine humaine R* ou *albumine bovine R* à 0,125 mg/mL dans de la *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,05 M) R*.

Solution témoin (a). Diluez du *molgramostim SCR* dans de la *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,05 M) R* de façon à obtenir une concentration de 0,5 mg/mL.

Solution témoin (b). Mélangez 1 volume de solution témoin (a) et 4 volumes d'une solution d'*albumine humaine R* ou *albumine bovine R* à 0,125 mg/mL dans de la *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,05 M) R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice butylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 30 nm.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : à environ 800 mL d'*eau R*, ajoutez 1,0 mL d'*acide trifluoracétique R*, puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ;
– *phase mobile B* : à 100 mL d'*eau R*, ajoutez 1,0 mL d'*acide trifluoracétique R*, puis 900 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	64 → 44	36 → 56
30 - 35	44 → 0	56 → 100
35 - 45	0	100
45 - 50	0 → 64	100 → 36
50 - 60	64	36

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 100 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *temps de rétention* : molgramostim = environ 22 min,
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 5,0 pour cent après 4 injections,
– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus à l'albumine et au molgramostim.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 pour cent,
– *total des impuretés éluées entre 5 min et 30 min* : au maximum 4 pour cent.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 5 UI dans le volume qui contient 1,0 mg de protéines.

DOSAGE

Protéines. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des protéines apparentées.

Injection : 150 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (b).

Calculez la teneur en molgramostim en utilisant la teneur déclarée en molgramostim du *molgramostim SCR*.

Activité. Détermination de l'activité biologique du molgramostim sur la base de sa capacité à stimuler la prolifération des cellules TF-1.

La méthode décrite ici repose sur la conversion du bromure de tétrazolium (MTT) comme technique de coloration, mais d'autres techniques validées, telles que la coloration par le bleu Almar, peuvent également convenir.

Les cellules TF-1 sont incubées avec différentes dilutions de la préparation à examiner et de la préparation de référence de molgramostim. Elles sont ensuite incubées avec une solution de MTT. En présence de déshydrogénases cellulaires, ce colorant cytochimique est réduit en dérivé formazan de couleur violette, qui est quantifié par spectrophotométrie. L'activité de la préparation à examiner est calculée par comparaison des dilutions respectives de la préparation à examiner et de l'étalon international de molgramostim approprié (ou d'une préparation de référence étalonnée en Unités Internationales) qui produisent la même stimulation (50 pour cent de la réponse maximale).

L'Unité Internationale est l'activité d'une quantité définie de l'étalon international approprié. La correspondance en Unités Internationales de l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Introduisez 50 µL de milieu de dilution dans chaque puits d'une plaque de microtitrage à 96 puits. Ajoutez 50 µL supplémentaires de milieu de dilution dans les puits destinés aux blancs. Dans les autres puits, ajoutez 50 µL des différentes solutions utilisées dans l'essai (préparation à examiner et préparation de référence à une concentration d'environ 65 UI/mL, plus une série de 10 dilutions au 1/2 permettant d'établir une courbe d'étalonnage), en prévoyant 3 puits pour chaque préparation. Ajoutez ensuite dans chaque puits 50 µL d'une suspension de cellules TF-1 contenant 3×10^5 cellules par millilitre, en veillant à maintenir l'uniformité de la suspension.

Incubez la plaque à 36,0-38,0 °C dans un incubateur humidifié, en présence de 6 ± 1 pour cent de CO_2, pendant au minimum 24 h. Ajoutez dans chaque puits 25 µL d'un solution stérile de *bromure de tétrazolium R* à 5,0 g/L, puis incubez à nouveau pendant 5 h. Sortez les plaques de l'incubateur et ajoutez dans chaque puits 100 µL d'une solution de *dodécylsulfate de sodium R* à 240 g/L, ajustée au préalable à pH 2,7 avec de l'acide chlorhydrique. Incubez à nouveau pendant une nuit.

Déterminez la quantité relative de dérivé formazan violet formé dans chaque puits en mesurant l'absorbance à l'aide d'un lecteur de plaques de microtitrage à 96 puits. Effectuez pour chaque plaque une lecture à 570 nm et à 690 nm. Retranchez la lecture à 690 nm de celle à 570 nm. Procédez à l'analyse des données par ajustement avec une courbe dose-réponse de type sigmoïde, en utilisant les méthodes statistiques appropriées, par exemple le modèle à 4 paramètres (voir *5.3*).

L'activité estimée n'est ni inférieure à 80 pour cent, ni supérieure à 125 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) de l'activité estimée ne sont pas inférieures à 74 pour cent ni supérieures à 136 pour cent de l'activité indiquée.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température inférieure à – 65 °C.

ÉTIQUETAGE

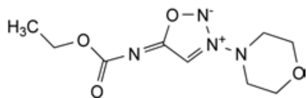
L'étiquette indique :

– la teneur, en milligrammes de protéine par millilitre,
– l'activité, en Unités Internationales par milligramme de protéine.

04/2008:1701
corrigé 6.5

MOLSIDOMINE

Molsidominum



$C_9H_{14}N_4O_4$ M_r 242,2
[25717-80-0]

DÉFINITION

N-(Ethoxycarbonyl)-3-(morpholin-4-yl)sydnonimine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène.

F : environ 142 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *molsidomine SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de molsidomine dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 7,5.

Dissolvez 0,50 g de molsidomine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Impureté B. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et de solution témoin (b).

Rétention relative par rapport à la molsidomine (temps de rétention = environ 9 min) : impureté B = environ 0,43.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport signal/bruit* : au minimum 20 pour le pic principal.

Limite :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3 ppm).

Impureté E. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de molsidomine dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *morpholine pour chromatographie R* dans 500,0 mL d'*eau pour chromatographie R*. Prélevez 20,0 mL de solution et complétez à 500,0 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*.

Solution témoin (b). Mélangez 10,0 mL de solution à examiner et 10,0 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *résine pour chromatographie ionique en phase inversée R*,
– *température* : 25 °C.

Phase mobile : mélangez 3,0 mL d'*acide méthanesulfonique R* et 75 mL d'*acétonitrile R* dans de l'*eau pour chromatographie R* et complétez à 5000 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*.

Réactif de régénération : *eau pour chromatographie R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Conductivité de fond attendue : moins de 0,5 µS.

Détection : détecteur de conductivité à 10 µS.

Injection : 50 µL.

Enregistrement : 20 min.

Rétention relative par rapport à la molsidomine (temps de rétention = environ 7 min) : impureté E = environ 2,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport signal/bruit* : au minimum 6 pour le pic dû à l'impureté E.

Limite :

– *impureté E* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,01 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Protégez les solutions de la lumière.*

Mélange de solvants : *méthanol R*, phase mobile A (10:90 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,200 g de molsidomine dans 2,5 mL de *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile A.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 2,4 mg d'*impureté B de molsidomine SCR* dans 80 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de linsidomine R* (impureté A) et 5 mg d'*impureté D de molsidomine SCR* dans 10 mL de *méthanol R* puis complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 4,0 g de *phosphate monopotassique R* dans de l'*eau pour chromatographie R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant,
– *phase mobile B* : *méthanol R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	90	10
3 - 10	90 → 20	10 → 80
10 - 13	20	80

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (a) et (c).

Rétention relative par rapport à la molsidomine (temps de rétention = environ 9 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté D = environ 0,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus aux impuretés A et D.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à la molsidomine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic dû à la molsidomine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à la molsidomine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds : au maximum 20 ppm.

Solution prescrite. Dissolvez 0,5 g de molsidomine dans 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R.*

Solution à examiner. 12 mL de la solution prescrite.

Solution témoin. Mélangez 6 mL d'une solution à 1 ppm de plomb (Pb) (obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*) avec 2 mL de la solution prescrite et 4 mL d'*eau R.*

Solution à blanc. Mélangez 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 2 mL de la solution prescrite.

A chaque solution, ajoutez 2 mL de *solution tampon pH 3,5 R.* Mélangez et ajoutez à 1,2 mL de *réactif au thioacétamide R* puis mélangez immédiatement. Filtrez les solutions sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm) (*2.4.8*). Effectuez la filtration lentement et régulièrement par pression modérée et constante sur le piston. Comparez les taches obtenues sur les filtres avec les différentes solutions. L'essai n'est valable que si la solution témoin montre une légère coloration brune comparée à la solution à blanc. La molsidomine est conforme à l'essai si la coloration brune de la tache résultant de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle de la tache résultant de la solution témoin.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de molsidomine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de molsidomine.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de molsidomine dans un mélange de 5 mL d'*anhydride acétique R* et de 50 mL d'*acide acétique anhydre R.* Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 24,22 mg de $C_9H_{14}N_4O_4$.

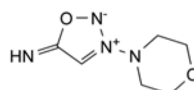
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

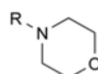
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, C, D.*



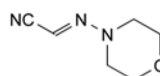
A. 3-(morpholin-4-yl)sydnonimine (linsidomine),



B. R = NO : 4-nitrosomorpholine,

D. R = CHO : morpholine-4-carbaldéhyde,

E. R = H : morpholine,

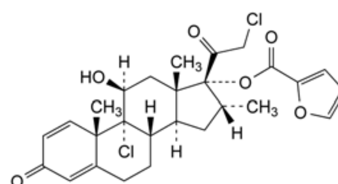


C. (2*E*)-(morpholin-4-ylimino)acétonitrile.

01/2008:1449
corrigé 6.0

MOMÉTASONE (FUROATE DE)

Mometasoni furoas



$C_{27}H_{30}Cl_2O_6$ M_r 521,4
[83919-23-7]

DÉFINITION

Furane-2-carboxylate de 9,21-dichloro-11β-hydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 220 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *furoate de mométasone SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de furoate de mométasone dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *furoate de mométasone SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *dipropionate de béclométasone anhydre SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches en lumière ultraviolette à 365 nm qui peuvent ne pas être nettement séparées.

C. Ajoutez environ 2 mg de furoate de mométasone à 2 mL d'*acide sulfurique R* et agitez pour dissoudre. Il se développe une coloration jaune pâle dans les 15 min. Examinée en lumière ultraviolette à 365 nm, la solution ne présente aucune fluorescence. Ajoutez cette solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez. La coloration disparaît et aucune fluorescence n'est observée.

D. Mélangez 80 mg de furoate de mométasone à 0,30 g de *carbonate de sodium anhydre R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu presque blanc. Laissez refroidir et dissolvez le résidu dans 5 mL d'*acide nitrique dilué R*. Filtrez. A 1 mL du filtrat, ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 50 à + 55 (substance desséchée).

Dissolvez 50,0 mg de furoate de mométasone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Mélange de solvants. Mélangez 50 mL d'*acétonitrile R* et 50 mL d'*eau R*, puis ajoutez 0,1 mL d'*acide acétique R*.

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de furoate de mométasone dans 4,0 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de *furoate de mométasone SCR* et 6 mg de *dipropionate de béclométasone anhydre SCR* dans le mélange de solvants, puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange. Prélevez 0,25 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du furoate de mométasone.

Temps de rétention : furoate de mométasone = environ 17 min ; dipropionate de béclométasone = environ 22 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 6 entre les pics dus au furoate de mométasone et au dipropionate de béclométasone ; si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G, H, I* : pour chaque impureté, au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *total* : au maximum 1,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,6 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de furoate de mométasone.

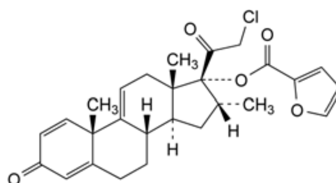
DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg de furoate de mométasone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 249 nm.

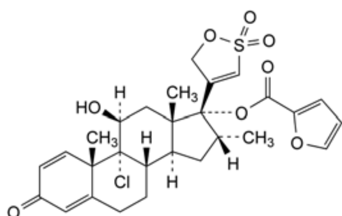
Calculez la teneur en $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$ en prenant 481 comme valeur de l'absorbance spécifique.

IMPURETÉS

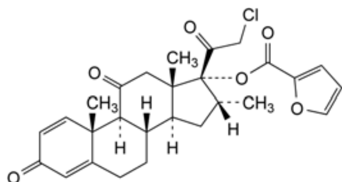
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G, H, I.*



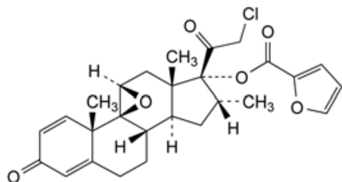
A. furane-2-carboxylate de 21-chloro-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4,9(11)-trién-17-yle,



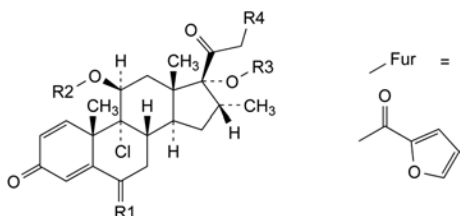
B. 2,2-dioxyde de 4-[9-chloro-17-[(furan-2-ylcarbonyl)oxy]-11β-hydroxy-16α-méthyl-3-oxoandrosta-1,4-dién-17β-yl]-5*H*-1,2-oxathiole,



C. furane-2-carboxylate de 21-chloro-16α-méthyl-3,11,20-trioxoprégna-1,4-dién-17-yle,



D. furane-2-carboxylate de 21-chloro-9,11β-époxy-16α-méthyl-3,20-dioxo-9β-prégna-1,4-dién-17-yle,

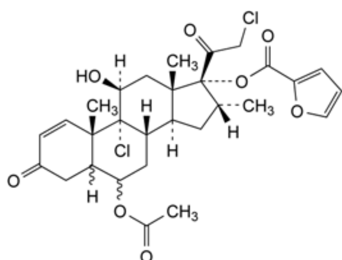


E. R1 = H_2, R2 = R3 = Fur, R4 = Cl : bis(furane-2-carboxylate) de 9,21-dichloro-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-11β,17-diyle,

F. R1 = O, R2 = H, R3 = Fur, R4 = Cl : furane-2-carboxylate de 9,21-dichloro-11β-hydroxy-16α-méthyl-3,6,20-trioxoprégna-1,4-dién-17-yle,

G. R1 = H_2, R2 = R3 = H, R4 = Cl : 9,21-dichloro-11β,17-dihydroxy-16α-méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione (mométasone),

H. R1 = H_2, R2 = H, R3 = Fur, R4 = OH : furane-2-carboxylate de 9-chloro-11β,21-dihydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-17-yle,

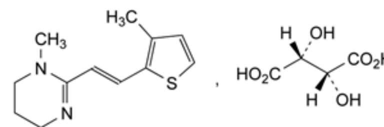


I. 6-acétate 17-(furane-2-carboxylate) de 9,21-dichloro-11β-hydroxy-16α-méthyl-3,20-dioxo-5ξ-prégn-1-ène-6ξ,17-diyle.

01/2008:1546
corrigé 6.0

MORANTEL (HYDROGÉNOTARTRATE DE) POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Moranteli hydrogenotartras ad usum veterinarium



$C_{16}H_{22}N_2O_6S$ M_r 370,4
[26155-31-7]

DÉFINITION

Hydrogénotartrate de 1-méthyl-2-[(*E*)-2-(3-méthylthiophén-2-yl)éthényl]-1,4,5,6-tétrahydropyrimidine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaune pâle.

Solubilité : très soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'acétate d'éthyle.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 167 °C à 172 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *hydrogénotartrate de morantel SCR*.

C. Dissolvez environ 10 mg de substance à examiner dans 1 mL d'une solution de *vanadate d'ammonium R* à 5 g/L. Evaporez à siccité. Ajoutez 0,1 mL d'*acide sulfurique R*. Il apparaît une coloration violette.

D. Dissolvez environ 10 mg de substance à examiner dans 1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Transvasez cette solution dans une ampoule à décantation et agitez avec 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Rejetez la couche organique. Neutralisez la couche aqueuse avec quelques gouttes d'*acide chlorhydrique dilué R*. La solution donne la réaction (b) des tartrates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,25 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_6 ou J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,3 à 3,9 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Exposez 10 mL de solution témoin (a) à la lumière du jour pendant 15 min avant l'injection.

Solution témoin (d). Dissolvez 15,0 mg d'*acide tartrique R* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

Monographies M

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile : à un mélange de 0,35 volume de *triéthylamine R* et de 85 volumes d'*eau R,* ajusté à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R,* ajoutez 5 volumes de *tétrahydrofurane R* et 10 volumes de *méthanol R.*

Débit : 0,75 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 226 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du morantel.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2 entre le pic principal et le pic précédant le pic principal (isomère (*Z*)).

Limites :

– *toute impureté en excluant le pic dû à l'acide tartrique* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,02 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de substance à examiner satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

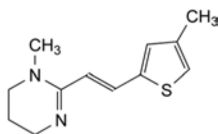
Dissolvez 0,280 g de substance à examiner dans 40 mL d'*acide acétique anhydre R.* Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 37,04 mg de $C_{16}H_{22}N_2O_6S$.

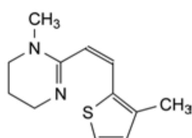
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

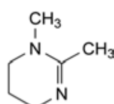
IMPURETÉS



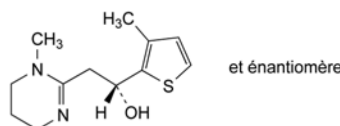
A. 1-méthyl-2-[(*E*)-2-(4-méthylthiophén-2-yl)éthényl]-1,4,5,6-tétrahydropyrimidine,



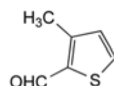
B. 1-méthyl-2-[(*Z*)-2-(3-méthylthiophén-2-yl)éthényl]-1,4,5,6-tétrahydropyrimidine,



C. 1,2-diméthyl-1,4,5,6-tétrahydropyrimidine,



D. (1*RS*)-2-(1-méthyl-1,4,5,6-tétrahydropyrimidin-2-yl)-1-(3-méthylthiophén-2-yl)éthanol,

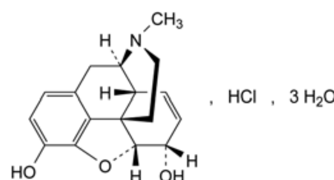


E. 3-méthylthiophène-2-carbaldéhyde.

04/2008:0097
corrigé 6.7

MORPHINE (CHLORHYDRATE DE)

Morphini hydrochloridum



$C_{17}H_{20}ClNO_3,3H_2O$ M_r 375,8
[6055-06-7]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-17-méthylmorphinane-3,6α-diol trihydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou aiguilles incolores et soyeuses, ou masses cubiques, efflorescentes en atmosphère sèche.

Solubilité : soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le toluène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, E.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de morphine SCR.*

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).
Solution A. Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate de morphine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.
Solution à examiner (a). Prélevez 10,0 mL de solution A et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R.*
Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de solution A et complétez à 100,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M.*
Région spectrale : 250-350 nm pour les solutions à examiner (a) et (b).
Maximum d'absorption : à 285 nm pour la solution à examiner (a) ; à 298 nm pour la solution à examiner (b).
Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 37 à 43 pour la solution à examiner (a) ; 64 à 72 pour la solution à examiner (b).

C. Dans une capsule de porcelaine, placez environ 1 mg de chlorhydrate de morphine pulvérisé, puis ajoutez 0,5 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R.* Il se développe une coloration pourpre qui vire au violet.

D. Le chlorhydrate de morphine donne la réaction des alcaloïdes (*2.3.1*).

E. Le chlorhydrate de morphine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,500 g de chlorhydrate de morphine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 ou JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M* ou d'*acide chlorhydrique 0,02 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 110 à – 115 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,125 g de chlorhydrate de morphine dans une solution d'*acide acétique R* à 1 pour cent *V/V* et complétez à 50 mL avec la même solution.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide acétique R* à 1 pour cent *V/V*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec une solution d'*acide acétique R* à 1 pour cent *V/V*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *morphine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés B, C, E et F) dans une solution d'*acide acétique R* à 1 pour cent *V/V* et complétez à 2 mL avec la même solution.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*heptanesulfonate de sodium R* à 1,01 g/L ajustée à pH 2,6 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 50 pour cent *V/V*,
– *phase mobile B* : *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	85	15
2 - 35	85 → 50	15 → 50
35 - 40	50	50

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *morphine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C, E et F.

Rétention relative par rapport à la morphine (temps de rétention = environ 12,5 min) : impureté F = environ 0,95 ; impureté E = environ 1,1 ; impureté C = environ 1,6 ; impureté B = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté F et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la morphine.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,25 ; impureté C = 0,4 ; impureté E = 0,5 ;
– *impureté B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent) ;
– *impuretés C, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

Eau (*2.5.12*) : 12,5 pour cent à 15,5 pour cent, déterminé sur 0,10 g de chlorhydrate de morphine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de morphine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de morphine dans un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 30 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 32,18 mg de $C_{17}H_{20}ClNO_3$.

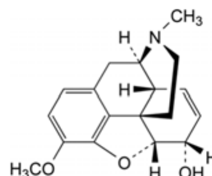
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

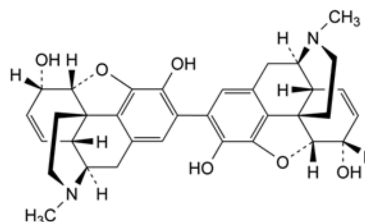
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, C, E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, D, F.*

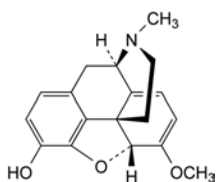


A. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α-ol (codéine),

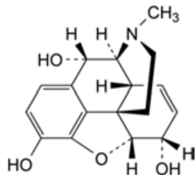


B. 7,7′,8,8′-tétradéshydro-4,5α:4′,5′α-diépoxy-17,17′-diméthyl-2,2′-bimorphinanyle-3,3′,6α,6′α-tétrol (2,2′-bimorphine),

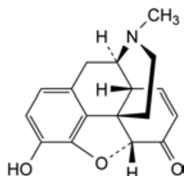
Monographies M



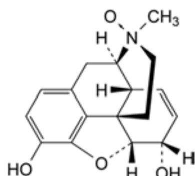
C. 6,7,8,14-tétradéshydro-4,5α-époxy-6-méthoxy-17-méthylmorphinan-3-ol (oripavine),



D. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-17-méthylmorphinane-3,6α,10α-triol (10*S*-hydroxymorphine),



E. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-hydroxy-17-méthylmorphinan-6-one (morphinone),



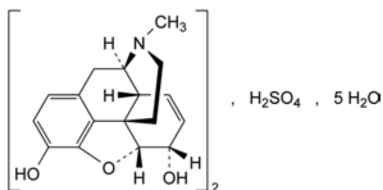
F. (17*S*)-17-oxyde de 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-17-méthylmorphinane-3,6α-diol (*N*-oxyde de morphine).

Monographies M

04/2008:1244
corrigé 6.7

MORPHINE (SULFATE DE)

Morphini sulfas



$C_{34}H_{40}N_2O_{10}S,5H_2O$ M_r 759

[6211-15-0]

DÉFINITION

Sulfate de di(7,8-didéshydro-4,5α-époxy-17-méthylmorphinane-3,6α-diol) pentahydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le toluène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, E.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez 20 mg de sulfate de morphine dans 1 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,05 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et agitez. Un précipité se forme. Filtrez et lavez le précipité 2 fois avec 0,5 mL d'*eau R*. Séchez le précipité à 145 °C pendant 1 h. Préparez les pastilles avec le précipité séché.

Comparaison : mêmes opérations avec 20 mg de *sulfate de morphine SCR*.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution A. Dissolvez 25,0 mg de sulfate de morphine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Prélevez 10,0 mL de solution A et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de solution A et complétez à 100,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Région spectrale : 250-350 nm pour les solutions à examiner (a) et (b).

Maximum d'absorption : à 285 nm pour la solution à examiner (a) ; à 298 nm pour la solution à examiner (b).

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 37 à 43 pour la solution à examiner (a) ; 64 à 72 pour la solution à examiner (b).

C. Placez environ 1 mg de sulfate de morphine pulvérisé dans une capsule en porcelaine et ajoutez 0,5 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R*. Il se développe une coloration pourpre qui vire au violet.

D. Le sulfate de morphine donne la réaction des alcaloïdes (*2.3.1*).

E. Le sulfate de morphine donne les réactions des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,500 g de sulfate de morphine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 ou JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M* ou d'*acide chlorhydrique 0,02 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 107 à – 110 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,125 g de sulfate de morphine dans une solution d'*acide acétique R* à 1 pour cent *V/V* et complétez à 50 mL avec la même solution.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide acétique R* à 1 pour cent *V/V*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec une solution d'*acide acétique R* à 1 pour cent *V/V*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *morphine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés B, C, E et F) dans une solution d'*acide acétique R* à 1 pour cent *V/V* et complétez à 2 mL avec la même solution.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*heptanesulfonate de sodium R* à 1,01 g/L ajustée à pH 2,6 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 50 pour cent *V/V*,
– *phase mobile B* : *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	85	15
2 - 35	85 → 50	15 → 50
35 - 40	50	50

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *morphine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C, E et F.

Rétention relative par rapport à la morphine (temps de rétention = environ 12,5 min) : impureté F = environ 0,95 ; impureté E = environ 1,1 ; impureté C = environ 1,6 ; impureté B = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté F et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la morphine.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,25 ; impureté C = 0,4 ; impureté E = 0,5 ;
– *impureté B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent) ;
– *impuretés C, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 5 ppm.

Dissolvez le résidu de l'essai des cendres sulfuriques dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Eau (*2.5.12*) : 10,4 pour cent à 13,4 pour cent, déterminé sur 0,10 g de sulfate de morphine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 2,0 g de sulfate de morphine.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de sulfate de morphine dans 120 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 66,88 mg de $C_{34}H_{40}N_2O_{10}S$.

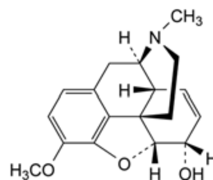
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

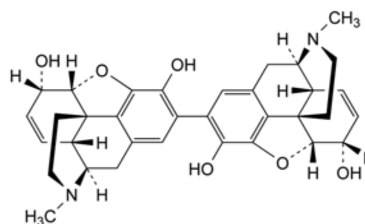
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *B, C, E*.

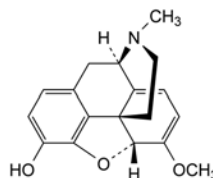
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, D, F*.



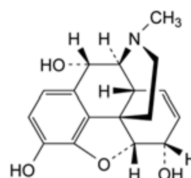
A. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α-ol (codéine),



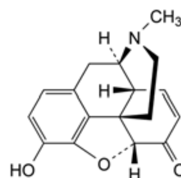
B. 7,7′,8,8′-tétradéshydro-4,5α:4′,5′α-diépoxy-17,17′-diméthyl-2,2′-bimorphinanyle-3,3′,6α,6′α-tétrol (2,2′-bimorphine),



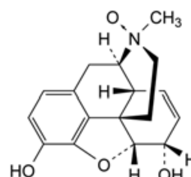
C. 6,7,8,14-tétradéshydro-4,5α-époxy-6-méthoxy-17-méthylmorphinan-3-ol (oripavine),



D. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-17-méthylmorphinane-3,6α,10α-triol (10*S*-hydroxymorphine),



E. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-hydroxy-17-méthylmorphinan-6-one (morphinone),



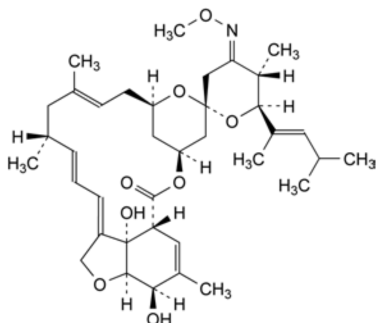
F. (17*S*)-17-oxyde de 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-17-méthylmorphinane-3,6α-diol (*N*-oxyde de morphine).

Monographies M

01/2008:1656
corrigé 6.5

MOXIDECTINE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Moxidectinum ad usum veterinarium



$C_{37}H_{53}NO_8$ M_r 640
[113507-06-5]

DÉFINITION

(2a*E*,2′*R*,4*E*,4′*E*,5′*S*,6*R*,6′*S*,8*E*,11*R*,15*S*,17a*R*,20*R*,20a*R*,20b*S*)-6′-[(1*E*)-1,3-Diméthylbut-1-ényl]-20,20b-dihydroxy-4′-(méthoxyimino)-5′,6,8,19-tétraméthyl-3′,4′,5′,6,6′,7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tétradécahydrospiro[2*H*,17*H*-11,15-méthanofuro[4,3,2-*pq*][2,6]benzodioxacyclooctadécine-13,2′-pyran]-17-one ((6*R*,23*E*,25*S*)-5*O*-déméthyl-28-désoxy-25-[(1*E*)-1,3-diméthylbut-1-ényl]-6,28-époxy-23-(méthoxyimino)milbémycine B).

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

La moxidectine pour usage vétérinaire peut contenir des stabilisants appropriés tels que des antioxydants.

Teneur : 92,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, blanche ou jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans l'hexane.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *moxidectine SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,40 g de substance à examiner dans de l'*alcool benzylique R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

A. *Solution à examiner*. Dissolvez 25,0 mg de substance à examiner dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *moxidectine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E, F, G, H, I, J et K) dans 5 mL d'*acétonitrile R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 25,0 mg de *moxidectine SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
- *phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (4 µm),
- *température* : 50 °C.

Phase mobile : dissolvez 7,7 g d'*acétate d'ammonium R* dans 400 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 4,8 avec de l'*acide acétique glacial R*. Ajoutez 600 mL d'*acétonitrile R*.

Débit : 2,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 242 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la moxidectine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *moxidectine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E + F et G.

Rétention relative par rapport à la moxidectine (temps de rétention = environ 12 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté C = environ 0,75 ; impureté D = environ 0,94 ; impuretés E et F = environ 1,3-1,5 ; impureté G = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *rapport pic/vallée* : au minimum 3,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la moxidectine.

Limites :
- *impureté D* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,5 pour cent),
- *somme des impuretés E et F* : au maximum 1,7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,7 pour cent),
- *impuretés A, C, G* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent),
- *impureté B* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
- *toute autre impureté éluant avant l'impureté G* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû au stabilisant (dans les cas appropriés, identifiez ce pic en injectant une solution témoin appropriée).

B. *Solution à examiner*. Dissolvez 75,0 mg de substance à examiner dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *moxidectine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E, F, G, H, I, J et K) dans 5 mL d'*acétonitrile R*.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (4 µm),
- *température* : 35 °C.

Phase mobile : dissolvez 3,8 g d'*acétate d'ammonium R* dans 250 mL d'*eau R* et ajustez à pH 4,2 avec de l'*acide acétique R*. Ajoutez 750 mL d'*acétonitrile R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 242 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 10 fois le temps de rétention de la moxidectine.

Monographies
M

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *moxidectine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés H + I, J et K.

Rétention relative par rapport à la moxidectine (temps de rétention = environ 4 min) : impureté G = environ 1,4 ; impuretés H et I = environ 2,0 ; impureté J = environ 2,2 ; impureté K = environ 3,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : séparation jusqu'à la ligne de base entre les pics dus aux impuretés H + I et J.

Limites :

– *somme des impuretés H et I* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),

– *impuretés J, K* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

– *toute autre impureté éluant après l'impureté G* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû au stabilisant (dans les cas appropriés, identifiez ce pic en injectant une solution témoin appropriée).

Total de toutes les impuretés. Calculez la somme des impuretés éluant à partir du début de l'enregistrement jusqu'à l'impureté G dans l'essai A. Calculez la somme des impuretés éluant à partir des impuretés H + I jusqu'à la fin de l'enregistrement dans l'essai B. Le total de toutes les impuretés, calculé en utilisant les 2 méthodes, est au maximum de 7,0 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

La substance à examiner satisfait à l'essai A avec les modifications suivantes.

Solution prescrite. Dissolvez 0,50 g de substance à examiner dans 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Solution à examiner. 12 mL de la solution prescrite.

Solution témoin. Un mélange de 2 mL de la solution prescrite, de 4 mL d'*eau R* et de 6 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Solution à blanc. Un mélange de 2 mL de la solution prescrite et de 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Utilisez une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,3 pour cent, déterminé sur 0,50 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

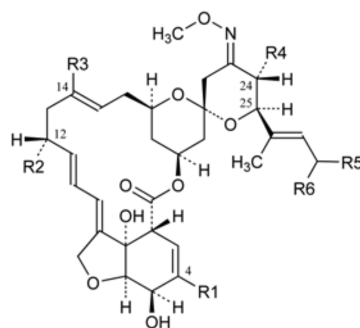
Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai A des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_{37}H_{53}NO_8$ en utilisant la teneur déclarée de la *moxidectine SCR*.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K.

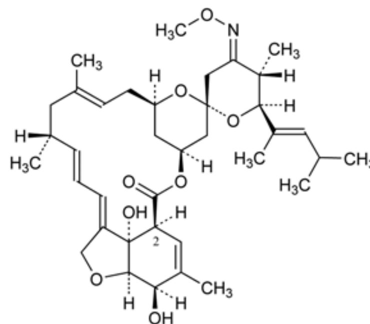


A. R1 = R2 = R3 = R4 = CH_3, R5 = R6 = H : 25-dé[(1*E*)-1,3-diméthylbut-1-ényl]-25-[(1*E*)-1-méthylprop-1-ényl]moxidectine,

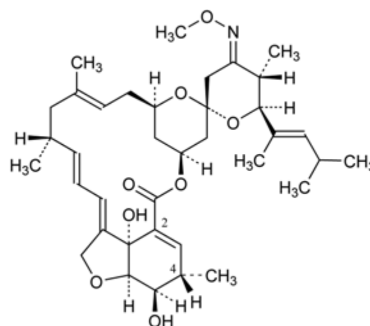
B. R1 = R2 = R3 = R5 = R6 = CH_3, R4 = H : 24-déméthylmoxidectine,

C. R1 = R2 = R3 = R4 = R5 = CH_3, R6 = H : 25-dé[(1*E*)-1,3-diméthylbut-1-ényl]-25-[(1*E*)-1-méthylbut-1-ényl]moxidectine,

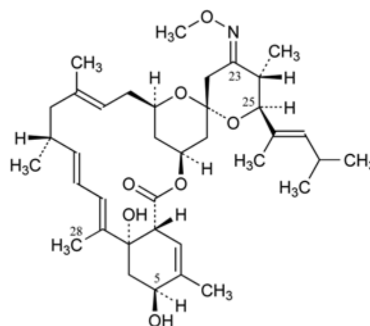
F. parmi les goupes R1 à R6 l'un égale C_2H_5, les autres égalent CH_3 : x-déméthyl-x-éthylmoxidectine,



D. 2-*épi*-moxidectine,

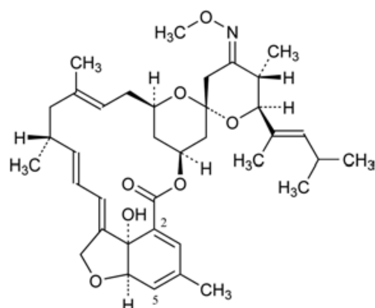


E. (4*S*)-2-déshydro-4-hydromoxidectine,

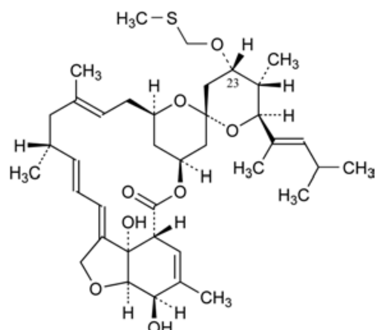


G. (23*E*,25*S*)-5*O*-déméthyl-28-désoxy-25-[(1*E*)-1,3-diméthylbut-1-ényl]-23-(méthoxyimino)milbémycine B,

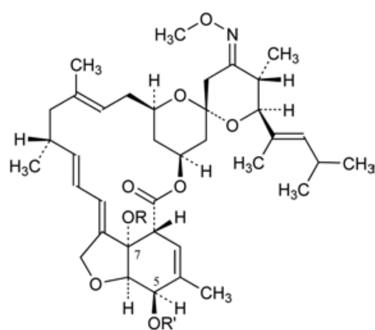
Monographies M



H. 2,5-didéshydro-5-désoxymoxidectine,

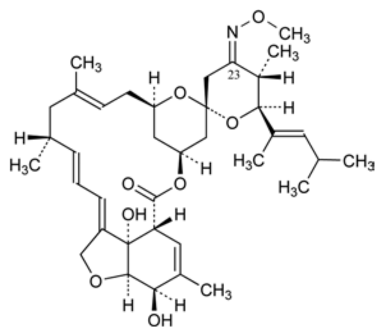


I. (23*S*)-23-dé(méthoxyimino)-23-[(méthylsulfanyl)méthoxy]moxidectine,



J. R = CH_2-S-CH_3, R′ = H : 7-*O*-[(méthylsulfanyl)méthyl]-moxidectine,

K. R = H, R′ = CO-C_6H_4-*p*NO_2 : 5-*O*-(4-nitrobenzoyl)moxidectine,

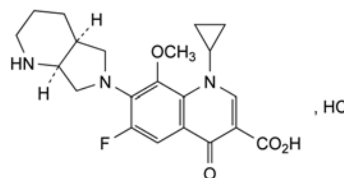


L. (23Z)-moxidectine.

01/2008:2254
corrigé 6.2

MOXIFLOXACINE (CHLORHYDRATE DE)

Moxifloxacini hydrochloridum



$C_{21}H_{25}ClFN_3O_4$ M_r 437,9

DÉFINITION

Chlorhydrate de l'acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-8-méthoxy-7-[(4a*S*,7a*S*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

PRODUCTION

La méthode de production est validée pour démontrer que la pureté énantiomérique du produit final est satisfaisante.

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou cristaux jaune clair ou jaunes, légèrement hygroscopiques.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de moxifloxacine SCR*.

C. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de moxifloxacine dans 5 mL d'*eau R*, puis ajoutez 1 mL d'*acide nitrique dilué R*, mélangez et laissez reposer pendant 5 min. Filtrez. Le filtrat donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_2 (*2.2.2, Procédé II*). Si le chlorhydrate de moxifloxacine est destiné à la fabrication de préparations parentérales, la solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_2 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de moxifloxacine dans 20 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

pH (*2.2.3*) : 3,9 à 4,6.

Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de moxifloxacine dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 125 à – 138 (substance anhydre).

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de moxifloxacine dans 20,0 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution A. Dissolvez 0,50 g d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* et 1,0 g de *phosphate monopotassique R* dans environ 500 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL d'*acide phosphorique R* et 0,050 g de *sulfite de sodium anhydre R*, puis complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de moxifloxacine dans la solution A et complétez à 50,0 mL avec la même solution.

Solution à examiner (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *chlorhydrate de moxifloxacine SCR* dans la solution A et complétez à 50,0 mL avec la même solution. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *moxifloxacine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans la solution A et complétez à 5,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la solution A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice phénylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile : mélangez 28 volumes de *méthanol R* et 72 volumes d'une solution contenant 0,5 g/L d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R,* 1,0 g/L de *phosphate monopotassique R* et 3,4 g/L d'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 293 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la moxifloxacine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *moxifloxacine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et E.

Rétention relative par rapport à la moxifloxacine (temps de rétention = environ 14 min) : impureté A = environ 1,1 ; impureté B = environ 1,3 ; impureté C = environ 1,4 ; impureté D = environ 1,6 ; impureté E = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à la moxifloxacine et à l'impureté A,
– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec la *moxifloxacine pour identification des pics SCR*.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 1,4 ; impureté E = 3,5 ;
– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,5 pour cent, déterminé sur 0,200 g de chlorhydrate de moxifloxacine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de moxifloxacine dans un creuset de platine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{21}H_{25}ClFN_3O_4$ en tenant compte de la teneur déclarée du *chlorhydrate de moxifloxacine SCR*.

CONSERVATION

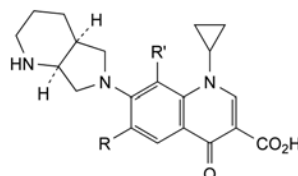
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



A. R = R′ = F : acide 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-7-[(4a*S*,7a*S*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,

B. R = R′ = OCH_3 : acide 1-cyclopropyl-6,8-diméthoxy-7-[(4a*S*,7a*S*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,

C. R = F, R′ = OC_2H_5 : acide 1-cyclopropyl-8-éthoxy-6-fluoro-7-[(4a*S*,7a*S*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,

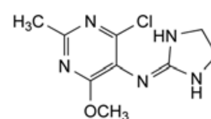
D. R = OCH_3, R′ = F : acide 1-cyclopropyl-8-fluoro-6-méthoxy-7-[(4a*S*,7a*S*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,

E. R = F, R′ = OH : acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-8-hydroxy-7-[(4a*S*,7a*S*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique.

01/2008:1758
corrigé 6.0

MOXONIDINE

Moxonidinum



$C_9H_{12}ClN_5O$ M_r 241,7
[75438-57-2]

DÉFINITION

4-Chloro-*N*-(imidazolidin-2-ylidène)-6-méthoxy-2-méthylpyrimidin-5-amine.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans le chlorure de méthylène, très peu soluble dans l'acétonitrile.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *moxonidine SCR*.

Monographies
M

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de moxonidine dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *moxonidine SCR* dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de moxonidine SCR* dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (d). Prélevez 6,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*.

Solution témoin (e). Prélevez 2,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la solution témoin (c).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 136 volumes d'*acétonitrile R* avec 1000 volumes d'une solution de *pentanesulfonate de sodium R* à 3,48 g/L préalablement ajustée à pH 3,5 avec de l'*acide sulfurique dilué R*.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL ; injectez un blanc, la solution à examiner et les solutions témoins (b), (d) et (e).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la moxonidine.

Rétention relative par rapport à la moxonidine (temps de rétention = environ 11,6 min) : impureté A = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (e) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus à l'impureté A et à la moxonidine.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,3 pour cent),
– *impureté B* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus au blanc.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de moxonidine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de moxonidine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

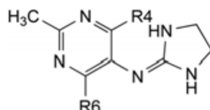
Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_9H_{12}ClN_5O$ à partir de la surface des pics et de la teneur déclarée en *moxonidine SCR*.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C, D*.



A. R4 = R6 = Cl : 4,6-dichloro-*N*-(imidazolidin-2-ylidène)-2-méthylpyrimidin-5-amine (6-chloromoxonidine),

B. R4 = R6 = OCH_3 : *N*-(imidazolidin-2-ylidène)-4,6-diméthoxy-2-méthylpyrimidin-5-amine (4-méthoxymoxonidine),

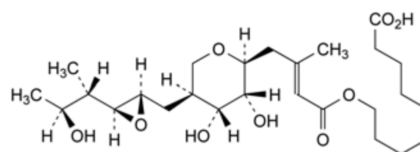
C. R4 = OH, R6 = OCH_3 : 5-[(imidazolidin-2-ylidène)amino]-6-méthoxy-2-méthylpyrimidin-4-ol (4-hydroxymoxonidine),

D. R4 = OH, R6 = Cl : 6-chloro-5-[(imidazolidin-2-ylidène)amino]-2-méthylpyrimidin-4-ol (6-déméthylmoxonidine).

01/2008:1450
corrigé 6.0

MUPIROCINE

Mupirocinum



$C_{26}H_{44}O_9$ M_r 500,6
[12650-69-0]

DÉFINITION

Acide 9-[[(2*E*)-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-[[(2*S*,3*S*)-3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-méthylpropyl]oxiranyl]méthyl]tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]-3-méthylbut-2-énoyl]oxy]nonanoïque.

Substance élaborée par certaines souches de *Pseudomonas fluorescens* ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 93,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène.

La mupirocine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence de la mupirocine de la Ph. Eur.*

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 4,0 pour une solution saturée (environ 10 g/L), récemment préparée, dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 17 à – 21 (substance anhydre).

Dissolvez 0,50 g de mupirocine dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants. Mélangez 50 volumes de *méthanol R* et 50 volumes d'une solution d'*acétate de sodium R* à 13,6 g/L ajustée à pH 4,0 avec de l'*acide acétique R*.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de mupirocine dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Ajustez 10 mL de solution témoin (a) à pH 2,0 avec de l'*acide chlorhydrique R,* puis laissez reposer pendant 20 h.

Solution témoin (c). Dissolvez 25 mg de *mupirocine de lithium SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 200,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*eau R,* 30 volumes de *tétrahydrofurane R* et 50 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 10,5 g/L ajustée à pH 5,7 avec de l'*acide acétique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention de la mupirocine.

Rétention relative par rapport à la mupirocine : impureté C = environ 0,75.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 7,0 entre le 2nd des pics dus aux produits d'hydrolyse et le pic dû à la mupirocine.

Limites :

– *impureté C* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (4 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (6 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de mupirocine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de mupirocine dans 5 mL de *méthanol R* et complétez à 200,0 mL avec une solution d'*acétate d'ammonium R* à 7,5 g/L ajustée à pH 5,7 avec de l'*acide acétique R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *mupirocine de lithium SCR* dans 5 mL de *méthanol R* et complétez à 200,0 mL avec une solution d'*acétate d'ammonium R* à 7,5 g/L ajustée à pH 5,7 avec de l'*acide acétique R*.

Solution témoin (b). Ajustez 10 mL de solution à examiner à pH 2,0 avec de l'*acide chlorhydrique R,* puis laissez reposer pendant 20 h.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 19 volumes d'*eau R,* 32 volumes de *tétrahydrofurane R* et 49 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 10,5 g/L ajustée à pH 5,7 avec de l'*acide acétique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 7,0 entre le 2nd des pics dus aux produits d'hydrolyse et le pic dû à la mupirocine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections de solution témoin (a).

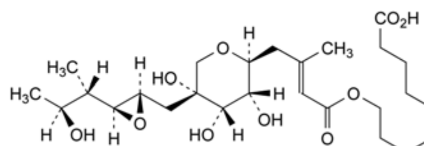
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

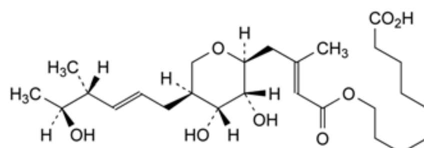
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *C.*

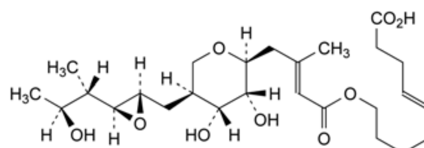
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, D, E, F.*



A. acide 9-[[(2*E*)-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-trihydroxy-5-[[(2*S*,3*S*)-3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-méthylpropyl]oxiranyl]méthyl]tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]-3-méthylbut-2-énoyl]oxy]nonanoïque (acide pseudomonique B),

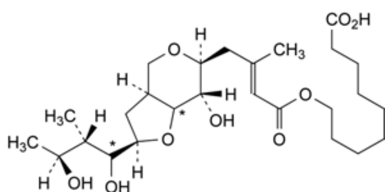


B. acide 9-[[(2*E*)-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-[(2*E*,4*R*,5*S*)-5-hydroxy-4-méthylhex-2-ényl]tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]-3-méthylbut-2-énoyl]oxy]nonanoïque (acide pseudomonique C),

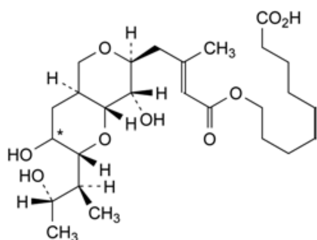


C. acide (4*E*)-9-[[(2*E*)-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-[[(2*S*,3*S*)-3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-méthylpropyl]oxiranyl]méthyl]tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]-3-méthylbut-2-énoyl]oxy]non-4-énoïque (acide pseudomonique D),

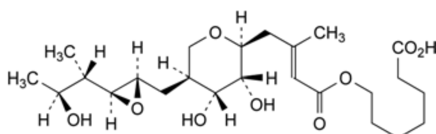
Monographies
M



D. acide 9-[[(2*E*)-4-[(2*R*,3a*S*,6*S*,7*S*)-2-[(2*S*,3*S*)-1,3-dihydroxy-2-méthylbutyl]-7-hydroxyhexahydro-4*H*-furo[3,2-*c*]pyran-6-yl]-3-méthylbut-2-énoyl]oxy]nonanoïque,



E. acide 9-[[(2*E*)-4-[(2*R*,3*RS*,4a*S*,7*S*,8*S*,8a*R*)-3,8-dihydroxy-2-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-méthylpropyl]hexahydro-2*H*,5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyran-7-yl]-3-méthylbut-2-énoyl]oxy]-nonanoïque,

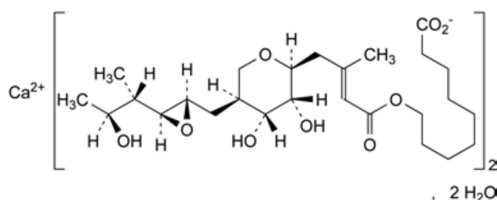


F. acide 7-[[(2*E*)-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-[[(2*S*,3*S*)-3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-méthylpropyl]oxiranyl]méthyl]-tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]-3-méthylbut-2-énoyl]oxy]-heptanoïque.

07/2010:1451

MUPIROCINE CALCIQUE

Mupirocinum calcicum



$C_{52}H_{86}CaO_{18},2H_2O$ — M_r 1075

[115074-43-6]

DÉFINITION

Bis[9-[[(2*E*)-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-[[(2*S*,3*S*)-3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-méthylpropyl]oxiranyl]méthyl]tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]-3-méthylbut-2-énoyl]oxy]nonanoate] de calcium dihydraté.

Substance élaborée par certaines souches de *Pseudomonas fluorescens* ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 93,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence de la mupirocine calcique de la Ph. Eur.*

B. La mupirocine calcique donne la réaction (a) du calcium (*2.3.1*).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 16 à – 20 (substance anhydre).

Dissolvez 0,50 g de mupirocine calcique dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants. Mélangez 50 volumes de *méthanol R* et 50 volumes d'une solution d'*acétate de sodium R* à 13,6 g/L ajustée à pH 4,0 avec de l'*acide acétique R*.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de mupirocine calcique dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Ajustez 10 mL de solution témoin (a) à pH 2,0 avec de l'*acide chlorhydrique R*, puis laissez reposer pendant 20 h.

Solution témoin (c). Dissolvez 25 mg de *mupirocine de lithium SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 200,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*eau R*, 30 volumes de *tétrahydrofurane R* et 50 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 10,5 g/L ajustée à pH 5,7 avec de l'*acide acétique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention de la mupirocine.

Rétention relative par rapport à la mupirocine : impureté C = environ 0,75.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 7,0 entre le 2e des 2 pics dus aux produits d'hydrolyse et le pic dû à la mupirocine.

Limites :

- *impureté C* : au maximum 1,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,5 pour cent),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent),
- *total* : au maximum 2,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (4,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,5 pour cent.

Dissolvez 10,0 mg de mupirocine calcique dans un mélange de 1 mL d'*acide nitrique dilué R* et de 15 mL de *méthanol R*.

Eau (*2.5.12*) : 3,0 pour cent à 4,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g de mupirocine calcique.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de mupirocine calcique dans 5 mL de *méthanol R* et complétez à 200,0 mL avec une solution d'*acétate d'ammonium R* à 7,5 g/L ajustée à pH 5,7 avec de l'*acide acétique R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *mupirocine de lithium SCR* dans 5 mL de *méthanol R* et complétez à 200,0 mL avec une solution d'*acétate d'ammonium R* à 7,5 g/L ajustée à pH 5,7 avec de l'*acide acétique R*.

Solution témoin (b). Ajustez 10 mL de solution à examiner à pH 2,0 avec de l'*acide chlorhydrique R*, puis laissez reposer pendant 20 h.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 19 volumes d'*eau R*, 32 volumes de *tétrahydrofurane R* et 49 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 10,5 g/L ajustée à pH 5,7 avec de l'*acide acétique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système :

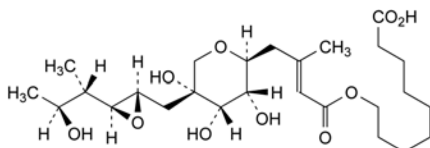
– *résolution* : au minimum 7,0 entre le 2e des 2 pics dus aux produits d'hydrolyse et le pic dû à la mupirocine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections de la solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en mupirocine calcique en multipliant la teneur pour cent en mupirocine de la mupirocine de lithium par 1,038.

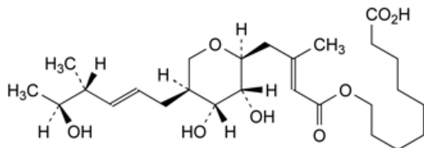
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *C.*

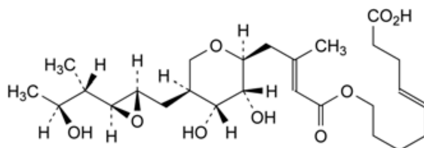
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, D, E, F, G, H, I.*



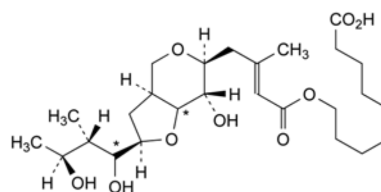
A. acide 9-[[(2*E*)-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4,5-trihydroxy-5-[[(2*S*,3*S*)-3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-méthylpropyl]oxiranyl]méthyl]tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]-3-méthylbut-2-énoyl]oxy]nonanoïque (acide pseudomonique B),



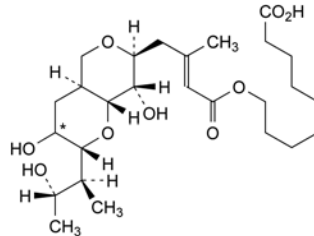
B. acide 9-[[(2*E*)-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-[(2*E*,4*R*,5*S*)-5-hydroxy-4-méthylhex-2-ényl]tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]-3-méthylbut-2-énoyl]oxy]nonanoïque (acide pseudomonique C),



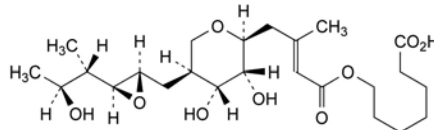
C. acide (4*E*)-9-[[(2*E*)-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-[[(2*S*,3*S*)-3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-méthylpropyl]oxiranyl]méthyl]tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]-3-méthylbut-2-énoyl]oxy]non-4-énoïque (acide pseudomonique D),



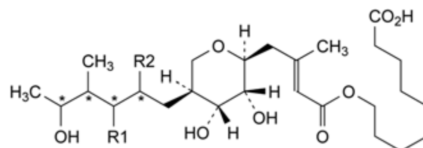
D. acide 9-[[(2*E*)-4-[(2*R*,3a*S*,6*S*,7*S*)-2-[(2*S*,3*S*)-1,3-dihydroxy-2-méthylbutyl]-7-hydroxyhexahydro-4*H*-furo[3,2-*c*]pyran-6-yl]-3-méthylbut-2-énoyl]oxy]nonanoïque,



E. acide 9-[[(2*E*)-4-[(2*R*,3*RS*,4a*S*,7*S*,8*S*,8a*R*)-3,8-dihydroxy-2-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-méthylpropyl]hexahydro-2*H*,5*H*-pyrano[4,3-*b*]pyran-7-yl]-3-méthylbut-2-énoyl]oxy]nonanoïque,

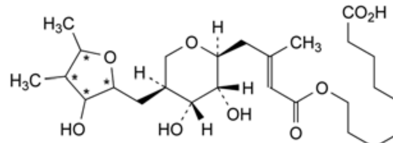


F. acide 7-[[(2*E*)-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-[[(2*S*,3*S*)-3-[(1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-méthylpropyl]oxiranyl]méthyl]tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]-3-méthylbut-2-énoyl]oxy]heptanoïque,



G. R1 = OH, R2 = Cl : acide 9-[[(2*E*)-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(2-chloro-3,5-dihydroxy-4-méthylhexyl)-3,4-dihydroxytétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]-3-méthylbut-2-énoyl]oxy]nonanoïque,

H. R1 = Cl, R2 = OH : acide 9-[[(2*E*)-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-(3-chloro-2,5-dihydroxy-4-méthylhexyl)-3,4-dihydroxytétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]-3-méthylbut-2-énoyl]oxy]nonanoïque,

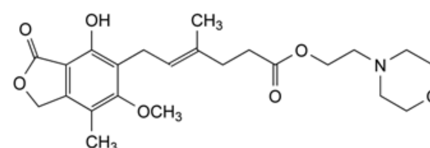


I. acide 9-[[(2*E*)-4-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-dihydroxy-5-[(3-hydroxy-4,5-diméthyltétrahydrofuran-2-yl)méthyl]tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]-3-méthylbut-2-énoyl]oxy]nonanoïque.

01/2008:1700

MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL

Mycophenolas mofetil



$C_{23}H_{31}NO_7$ M_r 433,5

[128794-94-5]

Monographies M

DÉFINITION

(4*E*)-6-(4-Hydroxy-6-méthoxy-7-méthyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-4-méthylhex-4-énoate de 2-(morpholin-4-yl)éthyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol anhydre.

F : environ 96 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *mycophénolate mofétil SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,10 g de mycophénolate mofétil dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Protégez les solutions de la lumière. Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi ou conservez-les à 4-8 °C. Maintenez la température de l'auto-échantillonneur à 10 °C, laissez la température des solutions s'équilibrer dans les flacons pendant 15 min avant l'injection.*

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de mycophénolate mofétil dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *mycophénolate mofétil pour identification des pics SCR* (mycophénolate mofétil avec les impuretés A, B, D, E, F, G et H) dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 2,5 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile : mélangez 350 mL d'*acétonitrile R* à un mélange de 650 mL d'*eau R* et de 2,0 mL de *triéthylamine R*, dont le pH a été préalablement ajusté à pH 5,3 avec de l'*acide phosphorique dilué R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 250 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du mycophénolate mofétil.

Rétention relative par rapport au mycophénolate mofétil (temps de rétention = environ 22 min) : impureté F = environ 0,3 ; impureté A = environ 0,4 ; impureté H = environ 0,5 ; impureté G = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté D = environ 1,2 ; impureté E = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'impureté H,
– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *mycophénolate mofétil pour identification des pics SCR*.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté B par 2,1,
– *impureté F* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impureté B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés A, D, E, G, H* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,7 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de mycophénolate mofétil satisfait à l'essai limite F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 3 h sur 1,000 g de mycophénolate mofétil.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de mycophénolate mofétil.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de mycophénolate mofétil dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 43,35 mg de $C_{23}H_{31}NO_7$.

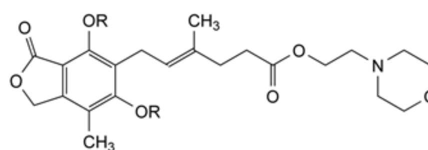
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

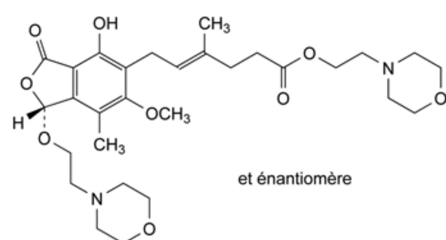
Impuretés spécifiées : *A, B, D, E, F, G, H.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C.*

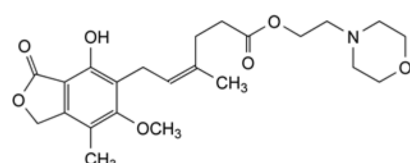


A. R = H : (4*E*)-6-(4,6-dihydroxy-7-méthyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-4-méthylhex-4-énoate de 2-(morpholin-4-yl)éthyle,

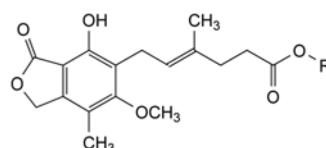
D. R = CH_3 : (4*E*)-6-(4,6-diméthoxy-7-méthyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-4-méthylhex-4-énoate de 2-(morpholin-4-yl)éthyle,



B. (4*E*)-6-[(1*RS*)-4-hydroxy-6-méthoxy-7-méthyl-1-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl]-4-méthylhex-4-énoate de 2-(morpholin-4-yl)éthyle,

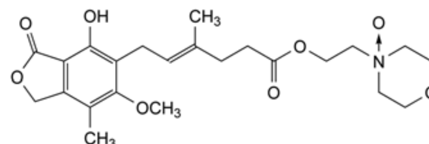


C. (4*Z*)-6-(4-hydroxy-6-méthoxy-7-méthyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-4-méthylhex-4-énoate de 2-(morpholin-4-yl)éthyle,

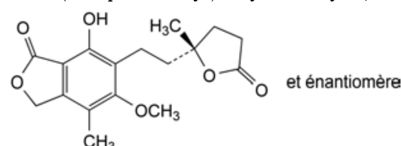


E. R = CH_3 : (4*E*)-6-(4-hydroxy-6-méthoxy-7-méthyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-4-méthylhex-4-énoate de méthyle,

F. R = H : acide (4*E*)-6-(4-hydroxy-6-méthoxy-7-méthyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-4-méthylhex-4-énoïque (acide mycophénolique),



G. (4*E*)-6-(4-hydroxy-6-méthoxy-7-méthyl-3-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)-4-méthylhex-4-énoate de 2-(morpholin-4-yl)éthyle *N*-oxyde,



H. 7-hydroxy-5-méthoxy-4-méthyl-6-[2-[(2*RS*)-2-méthyl-5-oxotétrahydrofuran-2-yl]éthyl]isobenzofuran-1(3*H*)-one.

Monographies
M

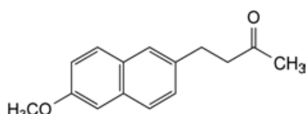
N

Nabumétone.. 2733
Nadolol.. 2734
Nadroparine calcique.. 2735
Naftidrofuryl (hydrogénooxalate de).. 2738
Nalidixique (acide).. 2740
Naloxone (chlorhydrate de) dihydraté.. 2740
Naltrexone (chlorhydrate de) 2742
Nandrolone (décanoate de).. 2743
Naphazoline (chlorhydrate de) 2745
Naphazoline (nitrate de).. 2746
Naproxène.. 2747
Naproxène sodique.. 2749
Néohespéridine-dihydrochalcone.. 2751
Néomycine (sulfate de) 2752
Néostigmine (bromure de).. 2754
Néostigmine (métilsulfate de) 2754
Nétilmicine (sulfate de).. 2755
Névirapine anhydre.. 2756
Nicergoline.. 2757
Nicéthamide.. 2758
Niclosamide anhydre.. 2759
Niclosamide monohydraté.. 2760
Nicotinamide.. 2761
Nicotine.. 2762
Nicotine (résinate de).. 2763
Nicotinique (acide).. 2764
Nifédipine 2766
Niflumique (acide).. 2767
Nifuroxazide.. 2768
Nilutamide.. 2770
Nimésulide.. 2771
Nimodipine.. 2772
Nitrazépam.. 2773
Nitrendipine.. 2774
Nitrique (acide).. 2775
Nitrofural .. 2776
Nitrofurantoïne.. 2777
Nizatidine 2777
Nomégestrol (acétate de) 2779
Nonoxinol 9.. 2780
Noradrénaline (chlorhydrate de).. 2780
Noradrénaline (tartrate de) 2782
Noréthistérone 2783
Noréthistérone (acétate de).. 2785
Norfloxacine.. 2786
Norgestimate.. 2787
Norgestrel.. 2788
Nortriptyline (chlorhydrate de) 2789
Noscapine.. 2791
Noscapine (chlorhydrate de) .. 2792
Nystatine.. 2793

07/2010:1350

NABUMÉTONE

Nabumetonum



$C_{15}H_{16}O_2$ M_r 228,3
[42924-53-8]

DÉFINITION

4-(6-Méthoxynaphtalén-2-yl)butan-2-one.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, peu soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *nabumétone SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de nabumétone dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 25,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 5,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *nabumétone SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 1,5 mg d'*impureté F de nabumétone SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Dissolvez 4 mg d'*impureté D de nabumétone SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. A 5 mL de cette solution, ajoutez 5 mL de solution à examiner (b).

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (4 µm),
- *température* : 40 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : mélangez 12 volumes de *tétrahydrofurane R*, 28 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 60 volumes d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 0,1 pour cent *V/V* dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R*,
- *phase mobile B* : mélangez 24 volumes de *tétrahydrofurane R*, 56 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 20 volumes d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 0,1 pour cent *V/V* dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 12	100	0
12 - 28	100 → 0	0 → 100
28 - 33	0	100

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Temps de rétention : nabumétone = environ 11 min.

Conformité du système : solution témoin (d) :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à la nabumétone et à l'impureté D.

Limites :

- *impureté F* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
- *somme des impuretés autres que F* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de nabumétone satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,000 g de nabumétone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nabumétone.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en $C_{15}H_{16}O_2$ en tenant compte de la teneur déclarée de la *nabumétone SCR*.

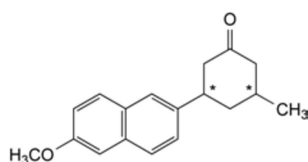
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

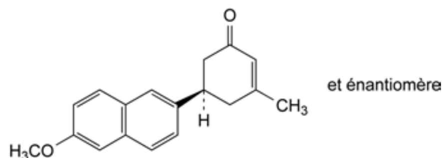
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *F*.

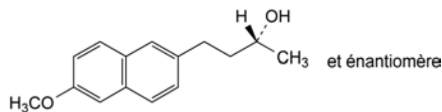
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C, D, E*.



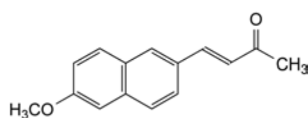
A. 3-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)-5-méthylcyclohexanone,



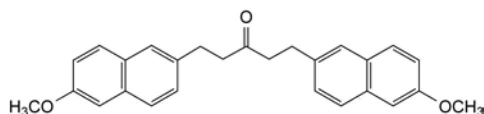
B. (5*RS*)-5-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)-3-méthylcyclohex-2-énone,



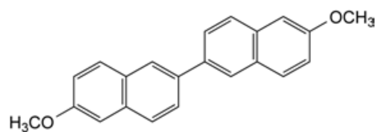
C. (2*RS*)-4-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)butan-2-ol,



D. (*E*)-4-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)but-3-én-2-one,



E. 1,5-bis(6-méthoxynaphtalén-2-yl)pentan-3-one,



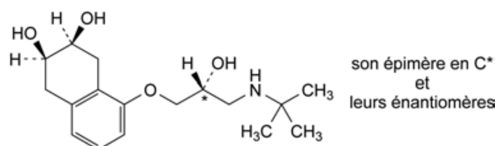
F. 6,6′-diméthoxy-2,2′-binaphtalényle.

Monographies N-O

01/2008:1789

NADOLOL

Nadololum



$C_{17}H_{27}NO_4$ M_r 309,4
[42200-33-9]

DÉFINITION

cis-5-[3-[(1,1-Diméthyléthyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2,3-diol.

Le nadolol consiste en 2 paires d'énantiomères présents sous forme de 2 composés racémiques : le racémate A et le racémate B.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *nadolol SCR*.

ESSAI

Racémates. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparez le nadolol (substance desséchée), sous forme de pâte dans de la *paraffine liquide R*, ajustez l'épaisseur de la pâte pour obtenir une absorbance de 0,6 ± 0,1 à 1587 cm^{-1}. Enregistrez le spectre de 1667 à 1111 cm^{-1}, en utilisant de la *paraffine liquide R* comme référence. Mesurez l'absorbance A_a, correspondant au racémate A, au maximum à 1266 cm^{-1} et l'absorbance A_b, correspondant au racémate B, au maximum à 1250 cm^{-1}. Le rapport A_a/A_b est de 0,72 à 1,08 (correspondant à la teneur en racémate A entre 40 pour cent et 60 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de nadolol dans 4,0 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de la solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *pindolol SCR* et 20 mg de nadolol dans 20 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 700 m^2/g, un diamètre de pores de 0,9 nm et un taux de carbone de 12 pour cent,
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*octanesulfonate de sodium R* à 5,6 g/L ajustée à pH 3,5 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 300 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 7	77	23
7 - 30	77 → 65	23 → 35
30 - 45	65	35
45 - 50	65 → 77	35 → 23
50 - 60	77	23

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 206 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport au nadolol (temps de rétention = environ 18 min) : impureté A = 0,25 ; impureté B = 0,4 ; impureté C (doublet) = 0,6 et 0,7 ; impureté D = 1,4 ; impureté E = 1,6 ; impureté F = 2,2 ; impureté G = 2,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 8,0 entre les pics dus au nadolol et au pindolol.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,7 ; impureté B = 1,7 ; impureté C = 1,7 (multipliez la somme des surfaces des 2 pics) ;
– *impuretés A, B, C, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : au maximum la moitié de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 30 ppm.

1,0 g de nadolol satisfait à l'essai limite D. Préparez le témoin avec 3 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 3 h sur 1,000 g de nadolol.

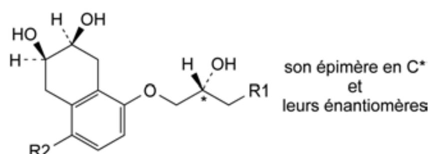
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nadolol.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de nadolol dans 100 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*, en déterminant le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 30,94 mg de $C_{17}H_{27}NO_4$.

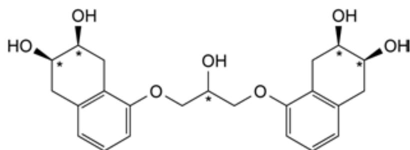
IMPURETÉS



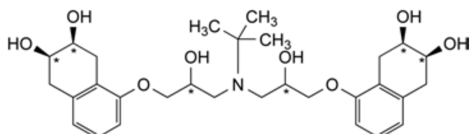
A. R1 = OH, R2 = H : *cis*-5-[(2*RS*)-2,3-dihydroxypropoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2,3-diol (tétraol),

B. R1 = OCH_3, R2 = H : *cis*-5-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-méthoxypropoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2,3-diol,

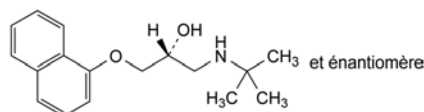
E. R1 = NH-$C(CH_3)_3$, R2 = I : *cis*-5-[(2*RS*)-3-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-2-hydroxypropoxy]-8-iodo-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2,3-diol,



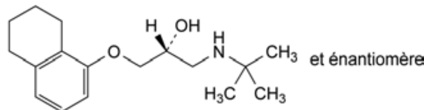
C. 5,5′-[(2-hydroxypropane-1,3-diyl)bis(oxy)]bis(*cis*-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2,3-diol),



D. 5,5′-[[(1,1-diméthyléthyl)imino]bis[(2-hydroxypropane-1,3-diyl)oxy]]bis(*cis*-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-2,3-diol),



F. (2*RS*)-1-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-3-(naphtalén-1-yloxy)propan-2-ol,

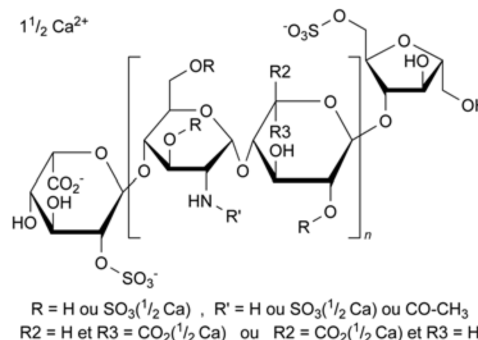


G. (2*RS*)-1-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-3-[(5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-1-yl)oxy]propan-2-ol.

01/2008:1134

NADROPARINE CALCIQUE

Nadroparinum calcicum



DÉFINITION

Sel calcique d'une héparine de basse masse moléculaire obtenue par dépolymérisation, au moyen d'acide nitreux, d'héparine de la muqueuse intestinale du porc, puis fractionnement visant à éliminer sélectivement la majeure partie des chaînes de masse moléculaire inférieure à 2000. La majorité des composants de la nadroparine calcique possèdent une structure acide 2-*O*-sulfo-α-L-idopyranosuronique à l'extrémité non réductrice de leur chaîne et une structure 6-*O*-sulfo-2,5-anhydro-D-mannitol à l'extrémité réductrice de leur chaîne.

La nadroparine calcique satisfait aux exigences de la monographie Héparines de basse masse moléculaire (0828) avec les modifications et essais complémentaires indiqués ci-après.

La masse moléculaire relative moyenne en masse est de 3600 à 5000, avec une valeur caractéristique d'environ 4300.

Le degré de sulfatation est d'environ 2 par unité disaccharidique.

L'activité, calculée par rapport à la substance desséchée, n'est pas inférieure à 95 UI ni supérieure à 130 UI d'activité anti-facteur Xa par milligramme. Le rapport de l'activité anti-facteur Xa à l'activité anti-facteur IIa est de 2,5 à 4,0.

IDENTIFICATION

Effectuez l'identification A décrite dans la monographie *Héparines de basse masse moléculaire (0828)* en utilisant la *nadroparine calcique SCR*.

Effectuez l'identification C décrite dans la monographie *Héparines de basse masse moléculaire (0828)*. Les exigences suivantes s'appliquent.

La masse moléculaire relative moyenne en masse est de 3600 à 5000. Le pourcentage en masse des chaînes de masse moléculaire relative inférieure à 2000 n'est pas supérieur à 15 pour cent. Le pourcentage en masse des chaînes de masse moléculaire relative comprise entre 2000 et 8000 est de

75 pour cent à 95 pour cent. Le pourcentage en masse des chaînes de masse moléculaire relative comprise entre 2000 et 4000 est de 35 pour cent à 55 pour cent.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,5 g de nadroparine calcique dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Ethanol. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Diluez 1,0 mL de *2-propanol R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à blanc. 1,0 mL d'*eau R*.

Solution à examiner (a). A 10,0 mg de nadroparine calcique, ajoutez 1,0 mL d'*eau R*.

Solution à examiner (b). A 10,0 mg de nadroparine calcique, ajoutez 0,50 mL d'*eau R* et 0,50 mL de solution d'étalon interne.

Solution témoin (a). Diluez 1,0 mL d'*éthanol anhydre R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 0,5 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). A 0,50 mL de solution témoin (a), ajoutez 0,50 mL de solution d'étalon interne.

Colonne :

– *matériau* : nickel,
– *dimensions* : *l* = 1,5 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R* (150-180 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R* ou *azote pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

– *température d'équilibrage* : 90 °C,
– *durée d'équilibrage* : 15 min,
– *durée de pressurisation* : 1 min.

Température :

– *colonne* : 150 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 250 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Identification des pics : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus à l'éthanol et au 2-propanol.

Temps de rétention : éthanol = environ 2,5 min ; 2-propanol = environ 4 min.

Calculez la teneur pour cent (*m/m*) en éthanol de la substance à examiner en prenant 0,792 g/mL comme masse volumique de l'éthanol à 20 °C.

Limite :

– *éthanol* : au maximum 1,0 pour cent *m/m*.

Groupements N-NO : au maximum 0,25 ppm.

La teneur en groupements N-NO est déterminée par clivage de la liaison N-NO à l'acide bromhydrique dans l'acétate d'éthyle à reflux et détection du NO libéré par chimiluminescence.

Description de l'appareil (figure 1134.-1). Opérez dans un ballon de verre borosilicaté de 500 mL, surmonté d'un réfrigérant et équipé :

– d'un côté, d'un torion permettant d'introduire une canule par laquelle arrive un flux d'*argon R*,
– de l'autre côté, d'un rodage à vis muni d'un bouchon permettant de fixer un septum à travers lequel seront injectées les solutions témoin et à analyser.

Le ballon est relié à 3 barboteurs montés en série, eux-mêmes connectés à 2 pièges à froid, reliés au détecteur à chimiluminescence. Des tubulures adéquates assurent l'étanchéité des liaisons.

Préparation du détecteur à chimiluminescence. Mettez le détecteur à chimiluminescence sous tension 48 h avant les dosages, pompe à vide en marche. Le vide doit être inférieur à 0,5 mm Hg. 1 h avant les dosages, ouvrez l'oxygène à une pression de 0,2 MPa et un débit de 9,4 mL/min.

Préparation des barboteurs. Introduisez dans chaque barboteur 30 mL d'*hydroxyde de sodium R* à 300 g/L dans de l'*eau R*.

Préparation des pièges à froid

– Piège à – 120 °C : dans un vase isotherme contenant 250 mL d'*éthanol anhydre R*, versez lentement, en agitant à l'aide d'une spatule en bois, de l'azote liquide jusqu'à obtention d'une pâte. Placez le piège à froid dans le vase isotherme ainsi préparé.
– Piège à – 160 °C : dans un vase isotherme contenant 250 mL de *2-méthylbutane R*, versez lentement en agitant à l'aide d'une spatule en bois, de l'azote liquide jusqu'à obtention d'une pâte. Placez le piège à froid dans le vase isotherme ainsi préparé.

Déshydratation de l'ensemble ballon de 500 mL en verre borosilicaté et réfrigérant. Portez à reflux 50 mL d'*acétate d'éthyle R* pendant 1 h, sous *argon R*, sans connecter le système au détecteur.

Solution à examiner. Séchez la nadroparine calcique pendant 12 h à 60 °C sous vide, sur *pentoxyde de diphosphore R*. Dissolvez 0,10 g de substance à examiner ainsi traitée dans 1,0 mL de *formamide traité R*. Agitez la solution obtenue pendant 30 min.

Solution témoin. Diluez 0,1 mL de *solution de nitrosodipropylamine R* avec 6,0 mL d'*éthanol anhydre R*. Diluez 0,1 mL de solution avec 1,0 mL de *formamide traité R*. (Cette solution correspond à une concentration de 0,05 ppm de groupements N-NO.)

Dans un ballon sec de 500 mL en verre borosilicaté équipé d'un septum, introduisez 50 mL d'*acétate d'éthyle traité R*. Connectez le ballon au réfrigérant, refroidi 2 h au préalable à – 15 °C.

Branchez la canule d'argon et réglez le débit d'*argon R* à 0,1 L/min. Vérifiez l'étanchéité du circuit. Seul le branchement au détecteur à chimiluminescence reste ouvert afin d'éviter une surpression.

Portez à ébullition l'*acétate d'éthyle traité R* à reflux.

Opérez sous vide en commutant doucement la vanne du détecteur. Parallèlement, resserrez l'arrivée sur le détecteur.

Lorsque le système est équilibré, le vide atteint 4 mm Hg.

Réglez le signal zéro du détecteur de chimiluminescence à 10 pour cent de l'échelle totale de l'enregistreur.

A travers le septum du ballon en verre borosilicaté de 500 mL, injectez successivement 0,5 mL d'*eau R*, 2,0 mL d'*acide bromhydrique dilué R*, puis à nouveau 2,0 mL d'*acide bromhydrique dilué R* tout en vérifiant le retour à la ligne de base, entre chaque injection, sur l'enregistreur.

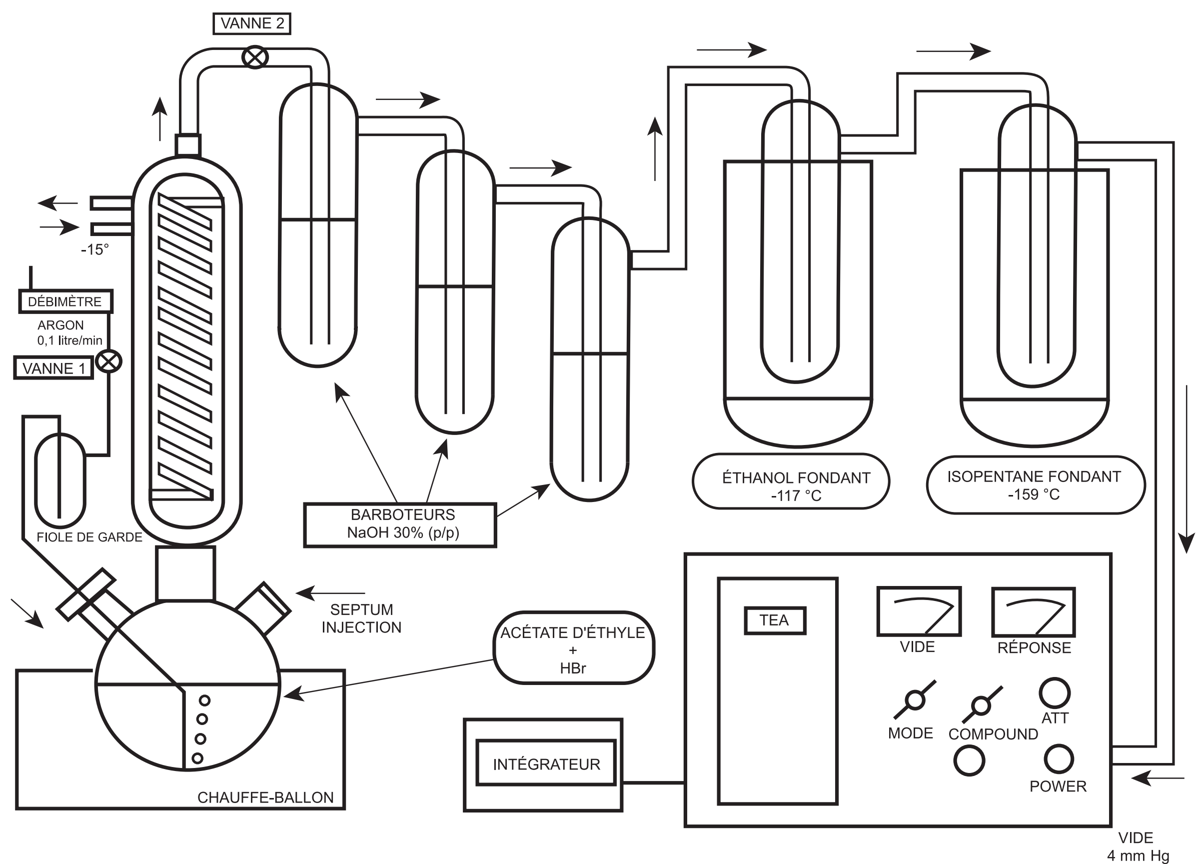
Injectez 50,0 µL de solution témoin, puis après retour à la ligne de base, 50,0 µL de solution à examiner.

Calculez la teneur en groupements N-NO de la substance à examiner.

Sulfates libres. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de nadroparine calcique dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 1,4787 g de *sulfate de sodium anhydre R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau distillée R* (solution à 5 ppm d'ions sulfate).



Ballon. Ballon en verre borosilicaté, équipé d'un rodavis central, d'un torion en latéral gauche et d'un bouchon à vis de 15 cm percé en latéral droit.

Barboteurs. Hauteur : 24 cm, diamètre interne : 2,5 cm, tubulure interne d'une longueur de 23 cm et d'un diamètre interne de 0,5 cm. Ils sont équipés dans leur partie médiane d'un montage rotulex et de torions à l'entrée et à la sortie.

Détecteur à chimiluminescence.

Piège à froid. Hauteur : 16,5 cm, diamètre interne : 4 cm, tubulure interne d'une longueur de 14 cm et d'un diamètre interne de 1,3 cm, équipé à l'entrée et à la sortie de torions.

Réfrigérant. Hauteur : 21 cm, diamètre interne : 3 cm, équipé dans sa partie basse d'un système rodavis et dans sa partie haute d'un torion.

Septum. Matériau siliconé, diamètre 14 mm, épaisseur 3,5 mm.

Torion.

Tubulures. Matériaux en polytétrafluoroéthylène fep, diamètre interne 3,2 mm, épaisseur 0,8 mm.

Vase isotherme. Profondeur interne 22 cm et diamètre interne 8 cm.

Figure 1134.-1. – *Appareil utilisé pour la détermination des groupements N-NO*

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 50 mm, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : résine échangeuse d'anions.

Ensemble de neutralisation chimique : micromembrane de neutralisation en continu de l'éluant pour la détection d'anions ; faites circuler à contre-courant une solution d'*acide sulfurique R* à 2,45 g/L à un débit de 4 mL/min.

Phase mobile :
– *phase mobile A* : solution de *tétraborate de disodium R* à 1,91 g/L ;
– *phase mobile B* : *hydroxyde de sodium 0,1 M* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	100	0
15 - 15,5	100 → 0	0 → 100
15,5 - 25,5	0	100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : détecteur conductimétrique ayant une sensibilité de 30 µS.

Injection : 50 µL.

Identification des pics : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin pour identifier le pic principal du à l'ion sulfate.

Temps de rétention : ion sulfate = environ 7,5 min. Si nécessaire, ajustez la composition de la phase mobile pour obtenir le temps de rétention indiqué.

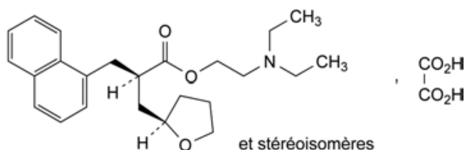
Limite :

– *sulfates libres* : au maximum 0,5 pour cent.

01/2008:1594
corrigé 6.0

NAFTIDROFURYL (HYDROGÉNOOXALATE DE)

Naftidrofuryli hydrogenooxalas



$C_{26}H_{35}NO_7$ M_r 473,6
[3200-06-4]

DÉFINITION

Mélange des 4 stéréoisomères de l'hydrogénooxalate de 2-[(naphtalén-1-yl)méthyl]-3-(tétrahydrofuran-2-yl)propanoate de 2-(diéthylamino)éthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, facilement soluble à soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, assez soluble à peu soluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez 1,0 g d'hydrogénooxalate de naftidrofuryl dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Ajoutez 2 mL d'*ammoniaque concentrée R* et agitez 3 fois avec 10 mL de *chlorure de méthylène R*. Ajoutez du *sulfate de sodium anhydre R* aux phases inférieures réunies, agitez, filtrez et évaporez le filtrat à une température ne dépassant pas 30 °C, à l'aide d'un évaporateur rotatif. Utilisez le résidu obtenu.

Comparaison : *spectre de référence du naftidrofuryl de la Ph. Eur.*

B. Dissolvez 0,5 g d'hydrogénooxalate de naftidrofuryl dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Ajoutez 2,0 mL de *solution de chlorure de calcium R*. Un précipité blanc se forme. Le précipité se dissout après addition de 3,0 mL d'*acide chlorhydrique R*.

ESSAI

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,1 à 430 nm.

Dissolvez 1,5 g d'hydrogénooxalate de naftidrofuryl dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Si nécessaire, utilisez un bain à ultrasons.

Substances apparentées

A. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 80,0 mg d'hydrogénooxalate de naftidrofuryl dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Traitez aux ultrasons pendant 10 s. Il se forme un précipité. Filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm), sans recueillir les 5 premiers millilitres. *Utilisez une solution récemment préparée.*

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de naftidrofuryl SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté B de naftidrofuryl SCR* et 5 mg d'hydrogénooxalate de naftidrofuryl dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 350 m^2/g, un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 14 pour cent.

Phase mobile : mélangez 60 mL de *méthanol R* avec 150 mL de *solution tampon tétrabutylammonium pH 7,0 R* et complétez à 1000 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 283 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,3 fois le temps de rétention du naftidrofuryl.

Rétention relative par rapport au naftidrofuryl (temps de rétention = environ 7 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté C = environ 1,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté B et au naftidrofuryl.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent).

B. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,0 g d'hydrogénooxalate de naftidrofuryl dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Ajoutez 2 mL d'*ammoniaque concentrée R* et agitez 3 fois avec 10 mL de *chlorure de méthylène R*. Ajoutez du *sulfate de sodium anhydre R* aux phases inférieures réunies, agitez, filtrez et évaporez le filtrat à une température ne dépassant pas 30 °C, à l'aide d'un évaporateur rotatif. Reprenez le résidu dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin. Dissolvez 5 mg d'*impureté F de naftidrofuryl SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 0,45 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Débit initial : 25 mL/min.

Débit : 2,9 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 4	210
	4 - 8	210 → 230
	8 - 18	230 → 260
	18 - 30	260
Chambre à injection		290
Détecteur		290

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Rétention relative par rapport au second pic éluant dû au naftidrofuryl : impureté D = environ 0,14 ; impureté B = environ 0,55 (pour le second pic éluant) ; impureté E = environ 0,86 ; impureté F = environ 1,04 (pour le second pic éluant).

Conformité du système : solution à examiner (b) :

– *résolution* : au minimum 1,0 entre les 2 pics dus aux diastéréoisomères du naftidrofuryl.

Limites : solution à examiner (a) :

– *impureté F* : pour la somme de la surface des 2 pics, au maximum 0,20 pour cent de la somme de la surface des 2 pics dus au naftidrofuryl (0,20 pour cent),

– *impureté E* : au maximum 0,20 pour cent de la somme de la surface des 2 pics dus au naftidrofuryl (0,20 pour cent),

– *impureté D* : au maximum 0,10 pour cent de la somme de la surface des 2 pics dus au naftidrofuryl (0,10 pour cent),

– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent de la somme de la surface des 2 pics dus au naftidrofuryl (0,10 pour cent),

– *total* : au maximum 0,50 pour cent de la somme de la surface des 2 pics dus au naftidrofuryl (0,50 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,02 pour cent de la somme de la surface des 2 pics dus au naftidrofuryl (0,02 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus à l'impureté B.

Proportion des diastéréoisomères. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) selon les indications de l'essai B des substances apparentées.

Limites : solution à examiner (b) :

– *diastéréoisomère du naftidrofuryl éluant le premier* : au minimum 30 pour cent de la somme de la surface des 2 pics dus au naftidrofuryl.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dans un creuset de silice, introduisez 1,0 g d'hydrogénooxalate de naftidrofuryl et mélangez-le uniformément à 0,5 g d'*oxyde de magnésium R1*. Calcinez au rouge sombre jusqu'à obtention d'une masse blanche à blanc-gris homogène. Si, après 30 min de calcination, le mélange reste coloré, laissez refroidir, mélangez à l'aide d'une fine baguette de verre et calcinez à nouveau. Recommencez l'opération si nécessaire. Chauffez à 800 ± 50 °C pendant environ 1 h. Reprenez le résidu 2 fois avec 5 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide chlorhydrique R1* et d'*eau R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* puis de l'*ammoniaque concentrée R* jusqu'à coloration rose. Refroidissez, ajoutez de l'*acide acétique glacial R* jusqu'à décoloration, puis ajoutez 0,5 mL en excès. Filtrez si nécessaire et lavez le filtre. Complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai E. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'hydrogénooxalate de naftidrofuryl.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydrogénooxalate de naftidrofuryl.

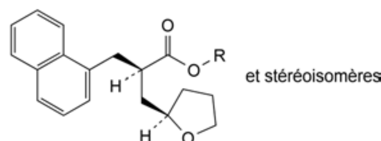
DOSAGE

Dissolvez 0,350 g d'hydrogénooxalate de naftidrofuryl dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 47,36 mg de $C_{26}H_{35}NO_7$.

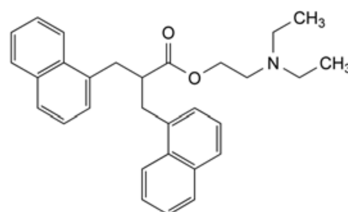
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

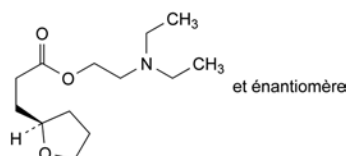


A. R = H : acide 2-[(naphtalén-1-yl)méthyl]-3-(tétrahydrofuran-2-yl)propanoïque,

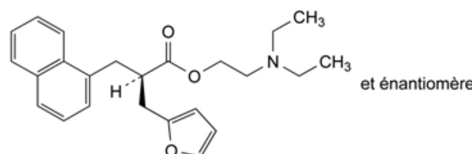
B. R = C_2H_5 : 2-[(naphtalén-1-yl)méthyl]-3-(tétrahydrofuran-2-yl)propanoate d'éthyle,



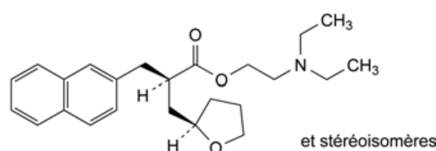
C. 3-(naphtalén-1-yl)-2-[(naphtalén-1-yl)méthyl]propanoate de 2-(diéthylamino)éthyle,



D. 3-[(2*RS*)-tétrahydrofuran-2-yl]propanoate de 2-(diéthylamino)éthyle,



E. (2*RS*)-2-[(furan-2-yl)méthyl]-3-(naphtalén-1-yl)propanoate de 2-(diéthylamino)éthyle,



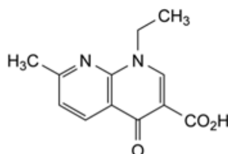
F. 2-[(naphthalén-2-yl)méthyl]-3-(tétrahydrofuran-2-yl)propanoate de 2-(diéthylamino)éthyle.

Monographies N-O

01/2008:0701
corrigé 6.0

NALIDIXIQUE (ACIDE)

Acidum nalidixicum



$C_{12}H_{12}N_2O_3$ M_r 232,2
[389-08-2]

DÉFINITION

L'acide nalidixique contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide 1-éthyl-7-méthyl-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphtyridine-3-carboxylique, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, sensiblement blanche ou jaune pâle, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'acétone et dans l'alcool. L'acide nalidixique se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

L'acide nalidixique fond vers 230 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 12,5 mg d'acide nalidixique dans de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente 2 maximums d'absorption respectivement à 258 nm et à 334 nm. Le rapport entre l'absorbance mesurée au maximum à 258 nm et celle mesurée au maximum à 334 nm est de 2,2 à 2,4.

B. Examinez l'acide nalidixique par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*acide nalidixique SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez 0,1 g d'acide nalidixique dans 2 mL d'*acide chlorhydrique R*. Ajoutez 0,5 mL d'une solution de *β-naphtol R* à 100 g/L dans l'*alcool R*. Il se développe une coloration rouge orangé.

ESSAI

Absorbance. Dissolvez 1,50 g d'acide nalidixique dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. L'absorbance (*2.2.25*) mesurée à 420 nm n'est pas supérieure à 0,10.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g d'acide nalidixique dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*acide nalidixique SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 2 mL de solution à examiner (b) et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1 mL de solution témoin (b) et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (d). Prélevez 1 mL de solution témoin (b) et complétez à 25 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'*ammoniaque diluée R1*, de 20 volumes de *chlorure de méthylène R* et de 70 volumes d'*alcool R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent) et une seule d'entre elles peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g d'acide nalidixique satisfait à l'essai limite D des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acide nalidixique, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'acide nalidixique, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g d'acide nalidixique dans 10 mL de *chlorure de méthylène R*. Ajoutez 30 mL de *2-propanol R* et 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Couvrez le récipient de titrage et faites passer de l'*azote R* à travers la solution pendant tout le titrage. Maintenez la température de la solution à une valeur comprise entre 15 °C et 20 °C. Titrez par l'*hydroxyde de sodium éthanolique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant une électrode de comparaison d'argent-chlorure d'argent avec diaphragme ou pointe capillaire, remplie d'une solution saturée de *chlorure de lithium R* dans de l'*éthanol R* et une électrode indicatrice de verre.

1 mL d'*hydroxyde de sodium éthanolique 0,1 M* correspond à 23,22 mg de $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

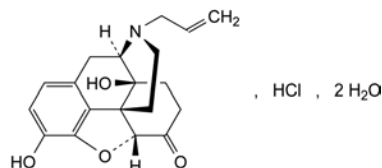
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:0729

NALOXONE (CHLORHYDRATE DE) DIHYDRATÉ

Naloxoni hydrochloridum dihydricum



$C_{19}H_{22}ClNO_4,2H_2O$ M_r 399,9
[51481-60-8]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 4,5α-époxy-3,14-dihydroxy-17-(prop-2-ényl)morphinan-6-one dihydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

Monographies N-O

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le toluène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de naloxone dihydraté SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 8 mg de substance à examiner dans 0,5 mL d'*eau R* et complétez à 1 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin. Dissolvez 8 mg de *chlorhydrate de naloxone dihydraté SCR* dans 0,5 mL d'*eau R* et complétez à 1 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : mélangez 5 volumes de *méthanol R* et 95 volumes de la couche supérieure d'un mélange de 60 mL d'*ammoniaque diluée R2* et de 100 mL de *butanol R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution récemment préparée de *ferricyanure de potassium R* à 5 g/L dans la *solution de chlorure ferrique R1*. Examinez à la lumière du jour.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. La substance à examiner donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,50 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10,0 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M* ou d'*acide chlorhydrique 0,02 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 170 à – 181 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,125 g de substance à examiner dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *naloxone pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E et F) dans 1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Solution A. Dissolvez 1,10 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans 1000 mL d'*eau R*, ajustez à pH 2,0 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 50 pour cent *V/V* et filtrez.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acétonitrile R, tétrahydrofurane R*, solution A (20:40:940 *V/V/V*),
– *phase mobile B* : *tétrahydrofurane R, acétonitrile R*, solution A (40:170:790 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 40	100 → 0	0 → 100
40 - 50	0	100

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport à la naloxone (temps de rétention = environ 11 min) : impureté C = environ 0,6 ; impureté A = environ 0,8 ; impureté F = environ 0,9 ; impureté D = environ 1,1 ; impureté E = environ 3,0 ; impureté B = environ 3,2.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *naloxone pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E et F.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et le pic dû à la nalaxone.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic de l'impureté E par 0,5,
– *impuretés A, B, C, E, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impureté D* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,8 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 7,5 pour cent à 11,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 0,50 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de substance à examiner dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par la *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL de *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 36,38 mg de $C_{19}H_{22}ClNO_4$.

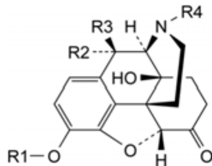
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: G.*



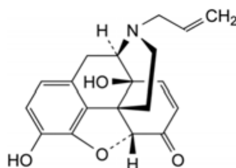
A. R1 = R2 = R3 = R4 = H : 4,5α-époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one (noroxymorphone),

B. R1 = R4 = CH_2-CH=CH_2, R2 = R3 = H : 4,5α-époxy-14-hydroxy-17-(prop-2-ényl)-3-(prop-2-ényloxy)morphinan-6-one (3-*O*-allylnaloxone),

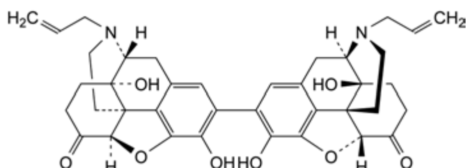
C. R1 = R3 = H, R2 = OH, R4 = CH_2-CH=CH_2 : 4,5α-époxy-3,10α,14-trihydroxy-17-(prop-2-ényl)morphinan-6-one (10α-hydroxynaloxone),

F. R1 = R2 = H, R3 = OH, R4 = CH_2-CH=CH_2 : 4,5α-époxy-3,10β,14-trihydroxy-17-(prop-2-ényl)morphinan-6-one (10β-hydroxynaloxone),

G. R1 = CH_3, R2 = R3 = H, R4 = CH_2-CH=CH_2 : 4,5α-époxy-14-hydroxy-3-méthoxy-17-(prop-2-ényl)morphinan-6-one (3-*O*-méthylnaloxone),



D. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3,14-dihydroxy-17-(prop-2-ényl)morphinan-6-one (7,8-didéshydronaloxone),

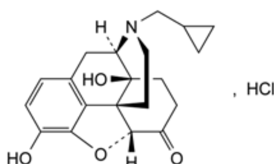


E. 4,5α:4′,5′α-diépoxy-3,3′,14,14′-tétrahydroxy-17,17′-bis(prop-2-ényl)-2,2′-bimorphinanyle-6,6′-dione (2,2′-binaloxone).

01/2008:1790

NALTREXONE (CHLORHYDRATE DE)

Naltrexoni hydrochloridum



$C_{20}H_{24}ClNO_4$ M_r 377,9

DÉFINITION

Chlorhydrate de 17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one. La substance peut être sous forme anhydre, sous forme de monohydrate, de dihydrate ou d'un mélange, ou sous forme de solvate.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, très hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Dissolvez 20 mg de chlorhydrate de naltrexone dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant. Alcalinisez avec de l'*ammoniaque diluée R1*. Agitez avec 10 mL de *chlorure de méthylène R*, séparez la phase organique et évaporez le solvant. Séchez le résidu obtenu sous vide.

Comparaison : *chlorhydrate de naltrexone SCR*.

B. Le chlorhydrate de naltrexone donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,40 g de chlorhydrate de naltrexone dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 ou B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M* ou d'*acide chlorhydrique 0,02 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 187 à – 195 (substance anhydre).

Dissolvez 0,40 g de chlorhydrate de naltrexone dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de naltrexone dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté C de naltrexone SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 2,5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et 1,0 mL de solution témoin (a) puis complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R1* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*octanesulfonate de sodium R* à 1,1 g/L ajustée à pH 2,3 avec de l'*acide phosphorique R* ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 45	90 → 55	10 → 45
45 - 47	55 → 90	45 → 10
47 - 55	90	10

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Equilibrage : 8 min.

Injection : 10 μL.

Rétention relative par rapport à la naltrexone (temps de rétention = environ 16 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté F = environ 0,8 ; impureté G = environ 0,9 ; impureté C = environ 1,05 ; impureté H = environ 1,1 ; impureté I = environ 1,2 ; impureté J = environ 1,3 ; impureté D = environ 1,4 ; impureté E = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la naltrexone et à l'impureté C.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté D par 0,4 ;
– *impuretés C, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic dû à la naltrexone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés A, B, H, I, J* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à la naltrexone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à la naltrexone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic dû à la naltrexone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à la naltrexone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Ethanol (*2.4.24, Système A*) : au maximum 3,0 pour cent.

Solution à examiner. Dissolvez 0,25 g de chlorhydrate de naltrexone dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 0,750 g d'*éthanol anhydre R* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 10,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de chlorhydrate de naltrexone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de naltrexone.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de naltrexone dans 60 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). La courbe de titration présente 3 points d'inflexion. Mesurez le volume utilisé entre les 2 premiers points d'inflexion.

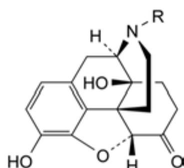
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 37,79 mg de $C_{20}H_{24}ClNO_4$.

CONSERVATION

En récipient étanche et à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J.

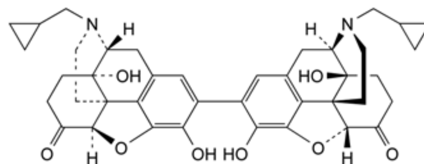


A. R = CHO : 17-formyl-4,5α-époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one,

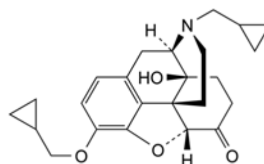
B. R = H : 4,5α-époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one (noroxymorphone),

C. R = CH_2-CH_2-CH=CH_2 : 17-but-3-ényl-4,5α-époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one,

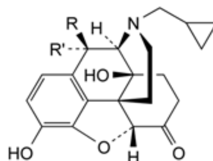
H. R = CH_2-CH_2-CH_2-CH_3 : 17-butyl-4,5α-époxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one,



D. 17,17′-bis(cyclopropylméthyl)-4,5α:4′,5′α-diépoxy-3,3′,14,14′-tétrahydroxy-2,2′-bimorphinanyl-6,6′-dione (pseudonaltrexone),



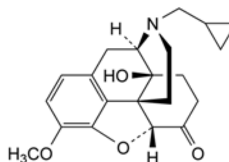
E. 3-(cyclopropylméthoxy)-17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-14-hydroxymorphinan-6-one,



F. R = H, R′ = OH : 17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3,10α,14-trihydroxymorphinan-6-one,

G. R = OH, R′ = H : 17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3,10β,14-trihydroxymorphinan-6-one,

I. R + R′ = O : 17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-3,14-dihydroxymorphinane-6,10-dione,

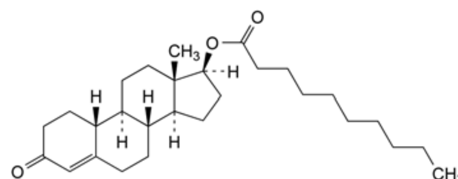


J. 17-(cyclopropylméthyl)-4,5α-époxy-14-hydroxy-3-méthoxymorphinan-6-one.

01/2008:1992

NANDROLONE (DÉCANOATE DE)

Nandroloni decanoas



$C_{28}H_{44}O_3$ M_r 428,7

[360-70-3]

DÉFINITION

Décanoate de 3-oxoestr-4-én-17β-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 34 °C à 38 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *décanoate de nandrolone SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,20 g de décanoate de nandrolone dans 10 mL de *méthanol R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 35,0 à + 40,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,200 g de décanoate de nandrolone dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Impuretés A, B, C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de décanoate de nandrolone dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg de *décanoate de nandrolone pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C) dans 0,5 mL de *chlorure de méthylène R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acétone R, heptane R* (30:70 *V/V*).

Dépôt : 10 μL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : traitez avec de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* et chauffez à 130 °C jusqu'à apparition des taches. Examinez en lumière ultraviolette à 366 nm.

Facteurs de retardement : décanoate de nandrolone = environ 0,37 ; impureté A = environ 0,45 ; impureté B = environ 0,55 ; impureté C = environ 0,58.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– le chromatogramme présente 4 taches nettement séparées.

Limites :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) ;
– *impuretés B, C* : s'il apparaît des taches dues aux impuretés B ou C, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de décanoate de nandrolone dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *décanoate de nandrolone pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés D, F, G, H, I, K, L) dans du *méthanol R* et complétez à 2,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *eau R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	35	65
5 - 40	35 → 0	65 → 100
40 - 75	0	100
75 - 80	0 → 35	100 → 65

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 μL.

Rétention relative par rapport au décanoate de nandrolone (temps de rétention = environ 30 min) : impureté D = environ 0,05 ; impureté F = environ 0,6 ; impureté K = environ 0,7 ; impureté L = environ 0,9 ; impureté G = environ 0,97 ; impureté H = environ 1,1 ; impureté I = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté G et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au décanoate de nandrolone.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté D = 0,5 ; impureté F = 0,6 ; impureté H = 1,1 ; impureté I = 1,3 ; impureté K = 0,8 ;
– *impuretés D, F, G, H, I, K, L* : pour chaque impureté, au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 15 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa à température ambiante pendant 4 h sur 1,000 g de décanoate de nandrolone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de décanoate de nandrolone.

DOSAGE

Dissolvez 10,0 mg de décanoate de nandrolone dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 240 nm. Calculez la teneur en $C_{28}H_{44}O_3$ en prenant 407 comme valeur de l'absorbance spécifique.

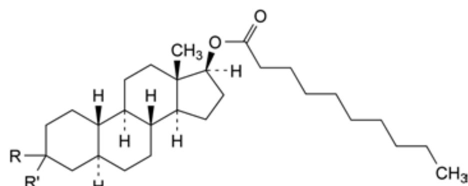
CONSERVATION

Sous azote, à l'abri de la lumière et à une température de 2 °C à 8 °C.

IMPURETÉS

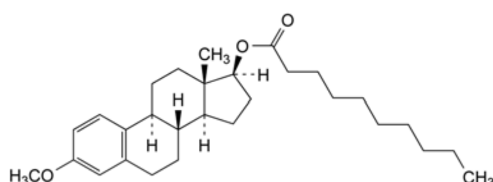
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, F, G, H, I, K, L.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: E, J.*

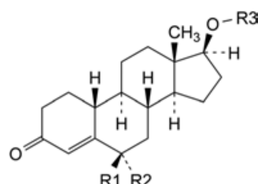


A. R + R′ = O : décanoate de 3-oxo-5α-estran-17β-yle,

C. R = R′ = OCH_3 : décanoate de 3,3-diméthoxy-5α-estran-17β-yle,



B. décanoate de 3-méthoxyestra-1,3,5(10)-trién-17β-yle,



D. R1 = R2 = R3 = H : 17β-hydroxyestr-4-én-3-one,

E. R1 = H, R2 = OH, R3 = CO-$[CH_2]_8$-CH_3 : décanoate de 6α-hydroxy-3-oxoestr-4-én-17β-yle,

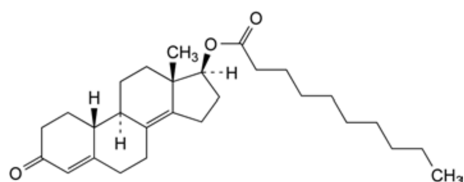
F. R1 + R2 = O, R3 = CO-$[CH_2]_8$-CH_3 : décanoate de 3,6-dioxoestr-4-én-17β-yle,

H. R1 = R2 = H, R3 = CO-$[CH_2]_9$-CH_3 : undécanoate de 3-oxoestr-4-én-17β-yle,

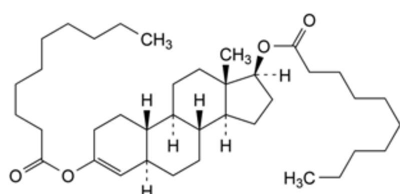
I. R1 = R2 = H, R3 = CO-$[CH_2]_{10}$-CH_3 : dodécanoate de 3-oxoestr-4-én-17β-yle,

K. R1 = R2 = H, R3 = CO-$[CH_2]_6$-CH_3 : octanoate de 3-oxoestr-4-én-17β-yle,

L. R1 = R2 = H, R3 = CO-$[CH_2]_7$-CH_3 : nonanoate de 3-oxoestr-4-én-17β-yle,



G. décanoate de 3-oxoestra-4,8(14)-dién-17β-yle,

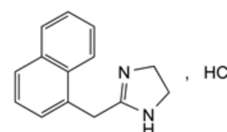


J. didécanoate de 5α-estr-3-ène-3,17β-diyle.

01/2009:0730

NAPHAZOLINE (CHLORHYDRATE DE)

Naphazolini hydrochloridum



$C_{14}H_{15}ClN_2$ M_r 246,7

[550-99-2]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 2-(naphtalén-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazole.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 259 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de naphazoline dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 250,0 mL avec le même acide. Prélevez 25,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente 4 maximums d'absorption, à 270 nm, à 280 nm, à 287 nm et à 291 nm. Les rapports des absorbances mesurées aux maximums à 270 nm, à 287 nm et à 291 nm à l'absorbance mesurée au maximum à 280 nm sont respectivement de 0,82 à 0,86, 0,67 à 0,70 et 0,65 à 0,69.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de naphazoline SCR*

C. Le chlorhydrate de naphazoline donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de naphazoline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 20 mL de solution S, ajoutez 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* et 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est jaune. Le virage au rouge de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,6 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de naphazoline dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*acide 1-naphtylacétique R* dans la phase mobile, ajoutez 5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de naphazoline SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Monographies N-O

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (4 µm) d'un diamètre de pores de 6 nm.

Phase mobile : dissolvez 1,1 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans un mélange de 5 mL d'*acide acétique glacial R*, de 300 mL d'*acétonitrile R* et de 700 mL d'*eau R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la naphazoline.

Temps de rétention : naphazoline = environ 14 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la naphazoline et à l'impureté B.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),

– *impuretés non spécifiées* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),

– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de naphazoline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de naphazoline.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de naphazoline dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 24,67 mg de $C_{14}H_{15}ClN_2$.

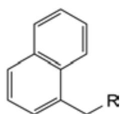
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

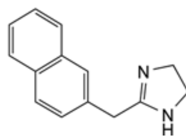
Autres impuretés décelables : B, C, D.



A. R = CO-NH-$[CH_2]_2$-NH_2 : *N*-(2-aminoéthyl)-2-(naphtalén-1-yl)acétamide (naphtylacétyléthylènediamine),

B. R = CO_2H : acide (naphtalén-1-yl)acétique (acide 1-naphtylacétique),

C. R = CN : (naphtalén-1-yl)acétonitrile (1-naphtylacétonitrile),

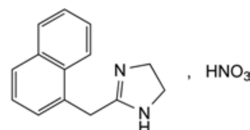


D. 2-(naphtalén-2-ylméthyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazole (β-naphazoline).

01/2008:0147
corrigé 6.0

NAPHAZOLINE (NITRATE DE)

Naphazolini nitras



$C_{14}H_{15}N_3O_3$ M_r 273,3
[5144-52-5]

DÉFINITION

Nitrate de 2-(naphtalén-1-ylméthyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazole.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 167 °C à 170 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de nitrate de naphazoline dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 250,0 mL avec le même acide. Prélevez 25,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 270 nm, 280 nm, 287 nm et 291 nm.

Rapports des absorbances :

– A_{270}/A_{280} = 0,82 à 0,86,

– A_{291}/A_{280} = 0,65 à 0,69.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*),

Comparaison : *nitrate de naphazoline SCR*.

D. Dissolvez 45 mg de nitrate de naphazoline dans 2 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique R*. Agitez avec précaution et laissez refroidir. Ajoutez 1 mL de *solution de sulfate ferreux R2* en l'introduisant goutte à goutte le long des parois du récipient. Il se développe une coloration brune à la jonction des 2 liquides.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g de nitrate de naphazoline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, en chauffant légèrement, et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 6,5 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de nitrate de naphazoline dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*acide 1-naphtylacétique R* dans la phase mobile, ajoutez 5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de naphazoline SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (4 µm) présentant un diamètre de pores de 6 nm.

Phase mobile : dissolvez 1,1 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans un mélange de 5 mL d'*acide acétique glacial R*, de 300 mL d'*acétonitrile R* et de 700 mL d'*eau R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la naphazoline.

Rétention relative par rapport à la naphazoline (temps de rétention = environ 14 min) : impureté A = environ 0,76 ; impureté D = environ 1,24 ; impureté B = environ 1,27 ; impureté C = environ 2,8.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la naphazoline et à l'impureté B.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'ion nitrate.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 330 ppm, déterminé avec la solution S.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de nitrate de naphazoline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nitrate de naphazoline.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de nitrate de naphazoline dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 27,33 mg de $C_{14}H_{15}N_3O_3$.

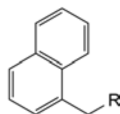
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A.*

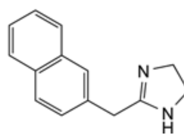
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, D.*



A. R = CO-NH-$[CH_2]_2$-NH_2 : *N*-(2-aminoéthyl)-2-(naphtalén-1-yl)acétamide (naphtylacétyléthylènediamine),

B. R = CO_2H : acide (naphtalén-1-yl)acétique (acide 1-naphtylacétique),

C. R = CN : (naphtalén-1-yl)acétonitrile (1-naphtylacétonitrile),

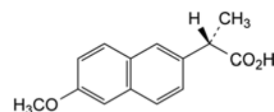


D. 2-(naphtalén-2-ylméthyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazole (β-naphazoline).

07/2008:0731

NAPROXÈNE

Naproxenum



$C_{14}H_{14}O_3$ M_r 230,3
[22204-53-1]

DÉFINITION

Acide (2*S*)-2-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : A, B, C.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 59 à + 62 (substance desséchée).
Dissolvez 0,50 g de naproxène dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

B. Point de fusion (*2.2.14*) : 154 °C à 158 °C.

C. Dissolvez 40,0 mg de naproxène dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente 4 maximums d'absorption, à 262 nm, 271 nm, 316 nm et 331 nm. Les absorbances spécifiques aux maximums d'absorption sont respectivement de 216 à 238, de 219 à 241, de 61 à 69 et de 79 à 87.

D. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *naproxène SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,25 g de naproxène dans du *méthanol R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Protégez les solutions de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de naproxène dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 2,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *naproxène racémique SCR* dans 10 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice π-receveur/π-donneur pour séparation des composés chiraux R* (5 µm) (S,S),
– *température* : 25 °C.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acétonitrile R, 2-propanol R, hexane R* (5:50:100:845 *V/V/V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 263 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du naproxène (temps de rétention = environ 5 min).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3 entre les pics dus à l'impureté G et au naproxène.

Limite :

– *impureté G* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,5 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Protégez les solutions de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 12 mg de naproxène dans la phase mobile et complétez à 20 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL de phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 6 mg de *bromométhoxy-naphtalène R* (impureté N), 6 mg de *1-(6-méthoxy-naphtalèn-2-yl)éthanone R* (impureté L) et 6 mg de *(1RS)-1-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)éthanol R* (impureté K) dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. A 1 mL de cette solution, ajoutez 1 mL de solution à examiner et complétez à 50 mL avec la phase mobile. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 20 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 50 °C.

Phase mobile : mélangez 42 volumes d'*acétonitrile R* et 58 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 1,36 g/L préalablement ajustée à pH 2,0 avec de l'*acide phosphorique R.*

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'impureté N.

Rétention relative par rapport au naproxène (temps de rétention = environ 2,5 min) : impureté K = environ 0,9 ; impureté L = environ 1,4 ; impureté N = environ 5,3.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,2 entre les pics dus à l'impureté K et au naproxène.

Limites :

– *impureté L* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de naproxène satisfait à l'essai limite C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de naproxène.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de naproxène.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de naproxène dans un mélange de 25 mL d'*eau R* et de 75 mL de *méthanol R.* Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution de phénolphtaléine R.*

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 23,03 mg de $C_{14}H_{14}O_3$.

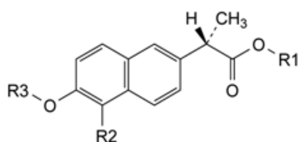
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : G, L.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C, D, E, F, H, I, J, K, M, N.*



A. R1 = R2 = R3 = H : acide (2*S*)-2-(6-hydroxynaphtalén-2-yl)propanoïque,

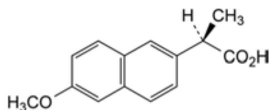
B. R1 = H, R2 = Cl, R3 = CH_3 : acide (2*S*)-2-(5-chloro-6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoïque,

C. R1 = H, R2 = Br, R3 = CH_3 : acide (2*S*)-2-(5-bromo-6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoïque,

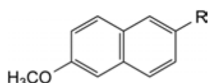
D. R1 = H, R2 = I, R3 = CH_3 : acide (2*S*)-2-(5-iodo-6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoïque,

E. R1 = R3 = CH_3, R2 = H : (2*S*)-2-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoate de méthyle,

F. R1 = C_2H_5, R2 = H, R3 = CH_3 : (2*S*)-2-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoate d'éthyle,



G. acide (2*R*)-2-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoïque (énantiomère (*R*)),



H. R = OH : 6-méthoxynaphtalén-2-ol,

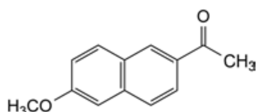
I. R = CH_2-CO_2H : acide (6-méthoxynaphtalén-2-yl)acétique,

J. R = C_2H_5 : 2-éthyl-6-méthoxynaphtalène,

K. R = CHOH-CH_3 : (1*RS*)-1-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)éthanol,

M. R = H : 2-méthoxynaphtalène (néroline),

N. R = Br : 2-bromo-6-méthoxynaphtalène,

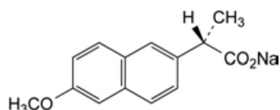


L. 1-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)éthanone.

01/2008:1702
corrigé 7.0

NAPROXÈNE SODIQUE

Naproxenum natricum



$C_{14}H_{13}O_3Na$ M_r 252,2

[26159-34-2]

DÉFINITION

(2*S*)-2-(6-Méthoxynaphtalén-2-yl)propanoate de sodium.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, facilement soluble à soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C, D.

Seconde identification : A, B, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 14,7 à – 17,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,50 g de naproxène sodique dans une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4,2 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de naproxène sodique dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximums d'absorption : à 262 nm, 271 nm, 316 nm et 331 nm.

Absorbance spécifique aux maximums d'absorption :
- à 262 nm : 207 à 227 ;
- à 271 nm : 200 à 220 ;
- à 316 nm : 56 à 68 ;
- à 331 nm : 72 à 84.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation. Dissolvez 50 mg de naproxène sodique dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 5 mL d'*acétate d'éthyle R*. Agitez vigoureusement. Laissez séparer les 2 couches. Evaporez la couche supérieure à siccité, puis séchez à 60 °C pendant 15 min. Enregistrez le spectre à partir du résidu.

Comparaison : *naproxène SCR*.

D. Le naproxène sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,25 g de naproxène sodique dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 7,0 à 9,8.

Dissolvez 0,5 g de naproxène sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Protégez les solutions de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de naproxène sodique dans 15 mL d'*eau R* et ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R*. Agitez avec 2 fois 10 mL d'*acétate d'éthyle R*, réunissez les couches supérieures et évaporez à siccité sous pression réduite. Dissolvez le résidu dans 50,0 mL de *tétrahydrofurane R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 2,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *naproxène racémique SCR* dans 10 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Colonne :
- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm ;
- *phase stationnaire* : *gel de silice π-receveur/π-donneur pour séparation des composés chiraux R* (5 µm) (*S,S*) ;
- *température* : 25 °C.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acétonitrile R, 2-propanol R, hexane R* (5:50:100:845 *V/V/V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 263 nm.

Monographies N-O

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du naproxène (temps de rétention = environ 5 min).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3 entre les pics dus à l'impureté G et au naproxène.

Limite :

– *impureté G* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,5 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Protégez les solutions de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 12 mg de naproxène sodique dans la phase mobile et complétez à 20 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 6 mg de *bromométhoxynaphtalène R* (impureté N), 6,0 mg d'*impureté L de naproxène SCR* et 6 mg de *(1RS)-1-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)éthanol R* (impureté K) dans de l'*acétonitrile R* puis complétez à 10 mL avec le même solvant. A 1 mL de cette solution, ajoutez 1 mL de solution à examiner et complétez à 50 mL avec la phase mobile. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 20 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,0 mm ;
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 μm) ;
– *température* : 50 °C.

Phase mobile : mélangez 42 volumes d'*acétonitrile R* et 58 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 1,36 g/L préalablement ajustée à pH 2,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'impureté N.

Rétention relative par rapport au naproxène (temps de rétention = environ 2,5 min) : impureté K = environ 0,9 ; impureté L = environ 1,4 ; impureté N = environ 5,3.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,2 entre les pics dus à l'impureté K et au naproxène.

Limites :

– *impureté L* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g de naproxène sodique dans 20,0 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Après l'ajout de *solution tampon pH 3,5 R*, la substance précipite. Complétez chaque solution à 40 mL avec de l'*éthanol anhydre R* : la substance se dissout complètement, puis continuez comme décrit dans l'essai. Filtrez les solutions pour évaluer le résultat.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de naproxène sodique.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de naproxène sodique dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 25,22 mg de $C_{14}H_{13}O_3Na$.

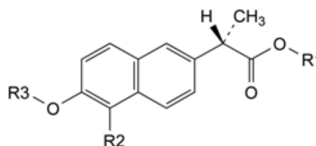
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : G, L.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D, E, F, H, I, J, K, M, N.*



A. R1 = R2 = R3 = H : acide (2*S*)-2-(6-hydroxynaphtalén-2-yl)propanoïque,

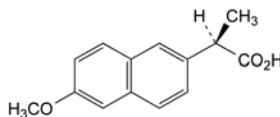
B. R1 = H, R2 = Cl, R3 = CH_3 : acide (2*S*)-2-(5-chloro-6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoïque,

C. R1 = H, R2 = Br, R3 = CH_3 : acide (2*S*)-2-(5-bromo-6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoïque,

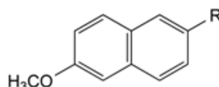
D. R1 = H, R2 = I, R3 = CH_3 : acide (2*S*)-2-(5-iodo-6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoïque,

E. R1 = R3 = CH_3, R2 = H : (2*S*)-2-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoate de méthyle,

F. R1 = C_2H_5, R2 = H, R3 = CH_3 : (2*S*)-2-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoate d'éthyle,



G. acide (2*R*)-2-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoïque,



H. R = OH : 6-méthoxynaphtalén-2-ol,

I. R = CH_2-CO_2H : acide (6-méthoxynaphtalén-2-yl)acétique,

J. R = C_2H_5 : 2-éthyl-6-méthoxynaphtalène,

K. R = CHOH-CH_3 : (1*RS*)-1-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)éthanol,

L. R = CO-CH_3 : 1-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)éthanone,

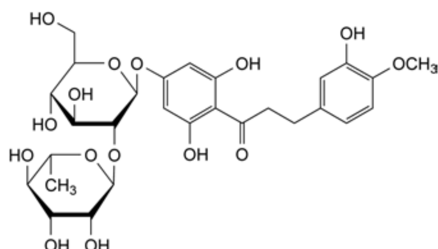
M. R = H : 2-méthoxynaphtalène (néroline),

N. R = Br : 2-bromo-6-méthoxynaphtalène.

01/2008:1547

NÉOHESPÉRIDINE-DIHYDROCHALCONE

Neohesperidin-dihydrochalconum



$C_{28}H_{36}O_{15}$ M_r 613
[20702-77-6]

DÉFINITION

1-[4-[[2-*O*-(6-Désoxy-α-L-mannopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-2,6-dihydroxyphényl]-3-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)propan-1-one.

Teneur : 96,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylsulfoxyde, soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *néohespéridine-dihydrochalcone SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions approximatifs au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,25 g de néohespéridine-dihydrochalconedans du *méthanol R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de néohespéridine-dihydrochalcone dans du *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20,0 mL avec du *diméthylsulfoxyde R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *néohespéridine-dihydrochalcone SCR* dans du *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 4,0 mg d'*impureté B de néohespéridine-dihydrochalcone SCR* dans du *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec du *diméthylsulfoxyde R*.

Solution témoin (d). Pour la préparation *in situ* de l'impureté F et de l'impureté G, mettez en suspension 0,10 g de néohespéridine-dihydrochalcone dans 10,0 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 100 g/L. Chauffez l'échantillon au bain-marie pendant 5 min. Prélevez immédiatement 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec du *diméthylsulfoxyde R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (4 µm) à particules sphériques avec un taux de carbone de 7 pour cent,
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R* et 80 volumes d'une solution préparée en ajoutant 5,0 mL d'*acide acétique glacial R* à 1000,0 mL d'*eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 282 nm.

Injection : 10 µL ; injectez la solution à examiner (a) et les solutions témoins (a), (b), (c) et (d).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de la néohespéridine-dihydrochalconequi est d'environ 10 min.

Rétention relative par rapport à la néohespéridine-dihydrochalcone : impureté B = environ 0,4 ; impureté D = environ 0,7 ; impureté F = environ 1,2 ; impureté G = environ 3,7.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre le premier pic (néohespéridine-dihydrochalcone) et le deuxième pic (impureté F) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d),
– chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) semblable au chromatogramme fourni avec la *néohespéridine-dihydrochalcone SCR*.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent),
– *impureté D* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (2 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *total des impuretés, à l'exception de l'impureté B* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (2,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de néohespéridine-dihydrochalcone satisfont à l'essai limite D. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 12,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de néohespéridine-dihydrochalcone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de néohespéridine-dihydrochalcone.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées.

Injection : 10 µL ; injectez la solution à examiner (b) et les solutions témoins (a) et (d).

Conformité du système :

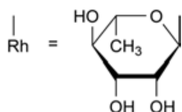
– *résolution* : au minimum 2,5 entre le premier pic (néohespéridine-dihydrochalcone) et le deuxième pic (impureté F) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d),
– *répétabilité* : solution témoin (a).

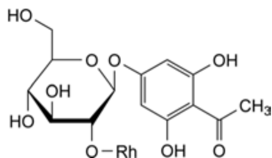
Calculez la teneur pour cent en $C_{28}H_{36}O_{15}$ en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et la valeur déclarée en $C_{28}H_{36}O_{15}$ de la *néohespéridine-dihydrochalcone SCR*, en tenant compte de la teneur en eau de la substance à examiner.

CONSERVATION

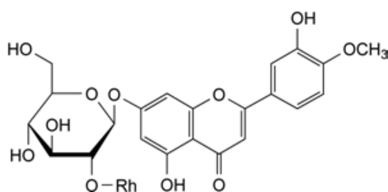
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

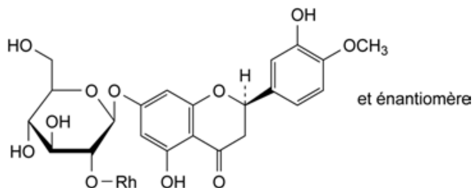




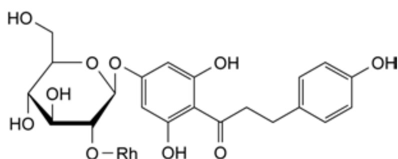
A. 1-[4-[[2-*O*-(6-désoxy-α-L-mannopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-2,6-dihydroxyphényl]éthanone (néohespéridoside de phloroacétophénone),



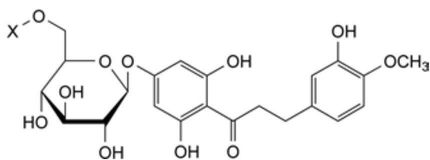
B. 7-[[2-*O*-(6-désoxy-α-L-mannopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-4*H*-1-benzopyran-4-one (néodiosmine),



C. (2*RS*)-7-[[2-*O*-(6-désoxy-α-L-mannopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-hydroxy-2-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-2,3-dihydro-4*H*-1-benzopyran-4-one (néohespéridine),

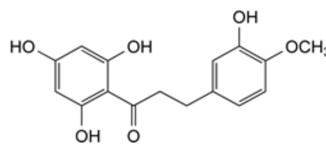


D. 1-[4-[[2-*O*-(6-désoxy-α-L-mannopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-2,6-dihydroxyphényl]-3-(4-hydroxyphényl)propan-1-one (naringine-dihydrochalcone),



E. X = Rh : 1-[4-[[6-*O*-(6-désoxy-α-L-mannopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-2,6-dihydroxyphényl]-3-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)propan-1-one (hespéridine-dihydrochalcone),

F. X = H : 1-[4-(β-D-glucopyranosyloxy)-2,6-dihydroxyphényl]-3-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)propan-1-one (7′-glucoside d'hespérétine-dihydrochalcone),

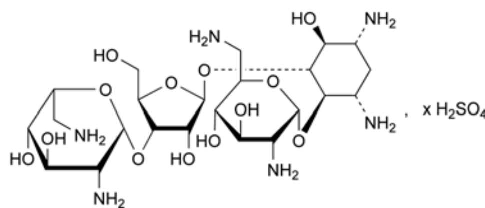


G. 3-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-1-(2,4,6-trihydroxyphényl)propan-1-one (hespérétine-dihydrochalcone).

01/2008:0197

NÉOMYCINE (SULFATE DE)

Neomycini sulfas



$C_{23}H_{46}N_6O_{13},xH_2SO_4$ M_r 615 (base)

DÉFINITION

Mélange de sulfates de substances élaborées par certaines souches sélectionnées de *Streptomyces fradiae*. Son composant principal est le sulfate de 2-désoxy-4-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-α-D-glucopyranosyl)-5-*O*-[3-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-β-L-idopyranosyl)-β-D-ribofuranosyl]-D-streptamine (néomycine B).

Teneur : au minimum 680 UI/mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats :

– le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e),

– le sulfate de néomycine satisfait aux limites données pour l'impureté C.

B. Le sulfate de néomycine donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,5.

Dissolvez 0,1 g de sulfate de néomycine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 53,5 à + 59,0 (substance desséchée).

Dissolvez 1,00 g de sulfate de néomycine dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de sulfate de néomycine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *sulfate de framycétine SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez le contenu d'un flacon de *néamine SCR* (correspondant à 0,5 mg) dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Dissolvez 10 mg de *sulfate de néomycine SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm),
– *température* : 25 °C.

Phase mobile : mélangez 20,0 mL d'*acide trifluoracétique R*, 6,0 mL de *solution d'hydroxyde de sodium exempte de carbonate R* et 500 mL d'*eau R*, laissez s'équilibrer, puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* et dégazez.

Débit : 0,7 mL/min.

Solution post-colonne : *solution d'hydroxyde de sodium exempte de carbonate R* diluée au 1/25, préalablement dégazée, qui est ajoutée sans pulsations à l'effluent de la colonne, à l'aide d'un serpentin mélangeur polymère de 375 µL.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : un détecteur ampérométrique à pulsations doté d'une cellule composée d'une électrode indicatrice en or, d'une électrode de référence en argent-chlorure d'argent et d'une électrode auxiliaire en acier inoxydable, maintenues respectivement à des potentiels de détection de 0,00 V, d'oxydation de + 0,80 V et de réduction de – 0,60 V, avec des pulsations de durée conforme au type d'appareil utilisé.

Injection : 10 µL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (b), (c), (d) et (e).

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la néomycine B.

Rétention relative par rapport à la néomycine B (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,65 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté G = environ 1,1.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté C et à la néomycine B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) ; si nécessaire, ajustez le volume de la solution d'hydroxyde de sodium exempte de carbonate dans la phase mobile,
– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (2,0 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (15,0 pour cent) et au minimum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (5,0 pour cent),
– *total des autres impuretés* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (15,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent).

Sulfate : 27,0 pour cent à 31,0 pour cent (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de sulfate de néomycine dans 100 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 11 avec de l'*ammoniaque concentrée R*. Ajoutez 10,0 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* et environ 0,5 mg de *pourpre de phtaléine R*. Titrez par l'*édétate de sodium 0,1 M* en ajoutant 50 mL d'*alcool R* dès le début du virage de l'indicateur. Continuez le titrage jusqu'à disparition de la coloration bleu violacé.

1 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* correspond à 9,606 mg de SO_4.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 8,0 pour cent, déterminé à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 3 h sur 1,000 g de sulfate de néomycine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulfate de néomycine.

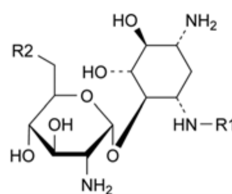
TITRAGE

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*).

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

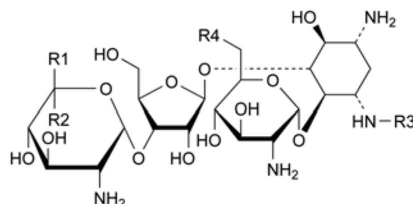
IMPURETÉS



A. R1 = H, R2 = NH_2 : 2-désoxy-4-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-α-D-glucopyranosyl)-D-streptamine (néamine ou néomycine A-LP),

B. R1 = CO-CH_3, R2 = NH_2 : 3-*N*-acétyl-2-désoxy-4-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-α-D-glucopyranosyl)-D-streptamine (3-acétylnéamine),

D. R1 = H, R2 = OH : 4-*O*-(2-amino-2-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-2-désoxy-D-streptamine (paromamine ou néomycine D),



C. R1 = CH_2-NH_2, R2 = R3 = H, R4 = NH_2 : 2-désoxy-4-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-α-D-glucopyranosyl)-5-*O*-[3-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-α-D-glucopyranosyl)-β-D-ribofuranosyl]-D-streptamine (néomycine C),

E. R1 = R3 = H, R2 = CH_2-NH_2, R4 = OH : 4-*O*-(2-amino-2-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-2-désoxy-5-*O*-[3-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-β-L-idopyranosyl)-β-D-ribofuranosyl]-D-streptamine (paromomycine I ou néomycine E),

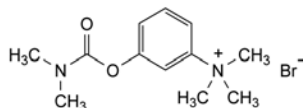
F. R1 = CH_2-NH_2, R2 = R3 = H, R4 = OH : 4-*O*-(2-amino-2-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-2-désoxy-5-*O*-[3-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-α-D-glucopyranosyl)-β-D-ribofuranosyl]-D-streptamine (paromomycine II ou néomycine F),

G. R1 = H, R2 = CH_2-NH_2, R3 = CO-CH_3, R4 = NH_2 : 3-*N*-acétyl-2-désoxy-4-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-α-D-glucopyranosyl)-5-*O*-[3-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-β-L-idopyranosyl)-β-D-ribofuranosyl]-D-streptamine (néomycine B-LP).

01/2008:0046
corrigé 6.0

NÉOSTIGMINE (BROMURE DE)

Neostigmini bromidum



$C_{12}H_{19}BrN_2O_2$ M_r 303,2
[114-80-7]

DÉFINITION

Bromure de 3-[(diméthylcarbamoyl)oxy]-*N,N,N*-triméthylanilinium.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, hygroscopiques.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de bromure de néostigmine dans de l'*acide sulfurique 0,5 M* et complétez à 100 mL avec le même acide.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximums d'absorption : à 260 nm et 266 nm.

Absorbances spécifiques aux maximums d'absorption :

– à 260 nm : environ 16,
– à 266 nm : environ 14.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *bromure de néostigmine SCR.*

C. Chauffez au bain-marie pendant 3 min environ 50 mg de bromure de néostigmine et un mélange de 0,4 g d'*hydroxyde de potassium R* et de 2 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, en remplaçant l'éthanol à 96 pour cent évaporé. Refroidissez, ajoutez 2 mL d'*eau R* et 2 mL de *solution d'acide diazobenzènesulfonique R1*. Il se développe une coloration rouge orangé.

D. Le bromure de néostigmine donne les réactions des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de bromure de néostigmine dans de l'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Impureté A : au maximum 0,33 pour cent.

Dissolvez 50 mg de bromure de néostigmine dans un mélange de 1 mL de *solution de carbonate de sodium R* et de 9 mL d'*eau R*. Mesurez immédiatement l'absorbance (*2.2.25*) à 294 nm. L'absorbance est au maximum de 0,25.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm, déterminé avec la solution S.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de bromure de néostigmine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bromure de néostigmine.

DOSAGE

Dissolvez 0,225 g de bromure de néostigmine dans 2 mL d'*acide formique anhydre R*, puis ajoutez 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

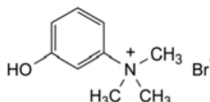
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 30,32 mg de $C_{12}H_{19}BrN_2O_2$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

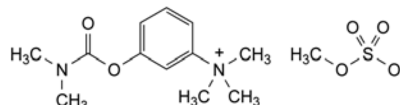


A. bromure de 3-hydroxy-*N,N,N*-triméthylanilinium.

01/2008:0626
corrigé 6.0

NÉOSTIGMINE (MÉTILSULFATE DE)

Neostigmini metilsulfas



$C_{13}H_{22}N_2O_6S$ M_r 334,4
[51-60-5]

DÉFINITION

Sulfate de 3-[(diméthylcarbamoyl)oxy]-*N,N,N*-triméthylanilinium et de méthyle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, hygroscopiques.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 144 °C à 149 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de métilsulfate de néostigmine dans de l'*acide sulfurique 0,5 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximums d'absorption : à 261 nm et 267 nm.

Pouvoir de résolution (*2.2.25*) : au minimum 1,9 pour le rapport des absorbances.

Rapport d'absorbance : A_{267} / A_{261} = 0,84 à 0,87.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *métilsulfate de néostigmine SCR.*

D. A 50 mg de métilsulfate de néostigmine, ajoutez 0,4 g d'*hydroxyde de potassium R* et 2 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Chauffez au bain-marie pendant 3 min en remplaçant l'éthanol à 96 pour cent évaporé. Refroidissez, ajoutez 2 mL d'*eau R* et 2 mL de *solution d'acide diazobenzènesulfonique R1*. Il se développe une coloration rouge orangé.

E. Dissolvez 0,1 g de métilsulfate de néostigmine dans 5 mL d'*eau distillée R*. Ajoutez 1 mL de *solution de chlorure de baryum R1*. Il ne se forme pas de précipité. Ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique R* et chauffez au bain-marie pendant 10 min. Il se forme un fin précipité blanc.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de métilsulfate de néostigmine dans de l'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 4,0 mL de solution S, ajoutez 6,0 mL d'*eau R* et 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R1*.
La solution est incolore. Ajoutez 0,3 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M,* la solution est rouge. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M,* la solution devient incolore. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R,* la solution devient rouge ou rouge-jaune.

Métilsulfate de (3-hydroxyphényl)triméthylammonium. Dissolvez 50 mg de métilsulfate de néostigmine dans un mélange de 1 mL de *solution de carbonate de sodium R* et de 9 mL d'*eau R*. Mesurez immédiatement l'absorbance (*2.2.25*) à 294 nm. L'absorbance est au maximum de 0,20.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm, déterminé avec la solution S.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé par chauffage à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de métilsulfate de néostigmine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de métilsulfate de néostigmine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de métilsulfate de néostigmine dans 150 mL d'*eau R*. Ajoutez 100 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et distillez. Recueillez le distillat dans 40 mL d'une solution d'*acide borique R* à 40 g/L jusqu'à obtention d'un volume total d'environ 250 mL. Titrez le distillat par l'*acide chlorhydrique 0,1 M* en présence de 0,25 mL d'*indicateur mixte au rouge de méthyle R*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 33,44 mg de $C_{13}H_{22}N_2O_6S$.

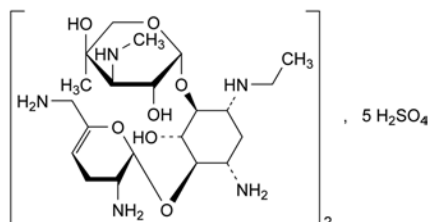
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière

01/2008:1351
corrigé 6.0

NÉTILMICINE (SULFATE DE)

Netilmicini sulfas



$C_{42}H_{92}N_{10}O_{34}S_5$ M_r 1442
[56391-57-2]

DÉFINITION

Sulfate de 2-désoxy-6-*O*-[3-désoxy-4-*C*-méthyl-3-(méthylamino)-β-L-arabinopyranosyl]-4-*O*-(2,6-diamino-2,3,4,6-tétradésoxy-α-D-*glycéro*-hex-4-énopyranosyl)-1-*N*-éthyl-D-streptamine.

Substance obtenue par synthèse à partir de la sisomicine.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : au minimum 650 UI/mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche à blanc-jaune, très hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.
Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions approximatifs au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. Le sulfate de nétilmicine donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,80 g de sulfate de nétilmicine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et son absorbance à 400 nm (*2.2.25*) est au maximum de 0,08.

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 5,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 88,0 à + 96,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,50 g de sulfate de nétilmicine dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 25,0 mg de sulfate de nétilmicine dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *sulfate de nétilmicine SCR* dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 25,0 mg de *sulfate de sisomicine SCR* dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 20,5 mg de *sulfate de 1-N-éthylgaramine SCR* dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a), 1,0 mL de solution témoin (b) et 1,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (8 µm) présentant un diamètre de pores de 100 nm,
– *température* : 50 °C.

Phase mobile : préparez une solution dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* contenant 35 g/L de *sulfate de sodium anhydre R*, 0,5 g/L d'*octanesulfonate de sodium R*, 10 mL/L de *tétrahydrofurane R* et 50 mL/L de *solution de phosphate monopotassique 0,2 M R* préalablement ajustée à pH 3,0 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 22,5 g/L et dégazée.

Débit : 1,0 mL/min.

Solution post-colonne : solution d'*hydroxyde de sodium R* à 20 g/L exempte de carbonate et dégazée, ajoutée sans pulsations à l'effluent de la colonne à l'aide d'un serpentin mélangeur polymère de 375 µL.

Débit : 0,3 mL/min.

Détection : détecteur ampérométrique à pulsations doté d'une cellule composée d'une électrode indicatrice en or, d'une électrode de référence en argent-chlorure d'argent et

Monographies
N-O

d'une électrode auxiliaire en acier inoxydable, maintenues respectivement à des potentiels de détection de + 0,05 V, d'oxydation de + 0,75 V et de réduction de – 0,15 V, avec des pulsations de durée conforme au type d'appareil utilisé.

Injection : 20 μL ; injectez les solutions à examiner (a) et (b) et la solution témoin (d).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la nétilmicine.

Temps de rétention : nétilmicine = environ 12 min.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté B (premier pic) et à l'impureté A (second pic) et au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté A (second pic) et à la nétilmicine (troisième pic) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d). Si nécessaire, ajustez la concentration d'octanesulfonate de sodium dans la phase mobile.

– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b).

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du deuxième pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) et en tenant compte de la teneur déclarée du *sulfate de sisomicine SCR* (1 pour cent),

– *impureté B* : au maximum la surface du premier pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) et en tenant compte de la teneur déclarée du *sulfate de 1-N-éthylgaramine SCR* (1 pour cent),

– *toute autre impureté* : au maximum la surface du troisième pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (1 pour cent),

– *total des autres impuretés* : au maximum 2 fois la surface du troisième pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (2 pour cent),

– *limite d'exclusion* : surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) (0,1 pour cent).

Sulfate : 31,5 pour cent à 35,0 pour cent (substance desséchée).

Dissolvez 0,12 g de sulfate de nétilmicine dans 100 mL d'*eau R* et ajustez la solution à pH 11 avec de l'*ammoniaque concentrée R*. Ajoutez 30,0 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* et environ 0,5 mg de *pourpre de phtaléine R*. Titrez par l'*édétate de sodium 0,1 M* en ajoutant 50 mL d'*alcool R* au moment où la coloration de la solution commence à changer et poursuivez le titrage jusqu'à disparition de la coloration bleu-violet.

1 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* correspond à 9,606 mg de SO_4.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 15,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 110 °C sous vide poussé pendant 3 h sur 0,500 g de sulfate de nétilmicine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,5 g de sulfate de nétilmicine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 1,25 UI/mg, si le sulfate de nétilmicine est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

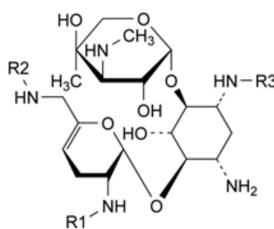
TITRAGE

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*), en utilisant la méthode par diffusion.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

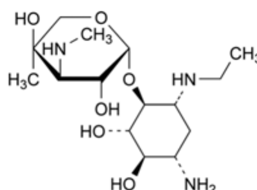
IMPURETÉS



A. R1 = R2 = R3 = H : 2-désoxy-4-*O*-[3-désoxy-4-*C*-méthyl-3-(méthylamino)-β-L-arabinopyranosyl]-6-*O*-(2,6-diamino-2,3,4,6-tétradésoxy-α-D-*glycéro*-hex-4-énopyranosyl)-L-streptamine (sisomicine),

C. R1 = R3 = C_2H_5, R2 = H : 4-*O*-[6-amino-2,3,4,6-tétradésoxy-2-(éthylamino)-α-D-*glycéro*-hex-4-énopyranosyl]-2-désoxy-6-*O*-[3-désoxy-4-*C*-méthyl-3-(méthylamino)-β-L-arabinopyranosyl]-1-*N*-éthyl-D-streptamine (2′-*N*-éthylnétilmicine),

D. R1 = H, R2 = R3 = C_2H_5 : 4-*O*-[2-amino-2,3,4,6-tétradésoxy-6-(éthylamino)-α-D-*glycéro*-hex-4-énopyranosyl]-2-désoxy-6-*O*-[3-désoxy-4-*C*-méthyl-3-(méthylamino)-β-L-arabinopyranosyl]-1-*N*-éthyl-D-streptamine (6′-*N*-éthylnétilmicine),

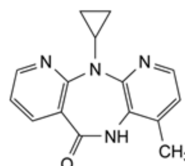


B. 2-désoxy-6-*O*-[3-désoxy-4-*C*-méthyl-3-(méthylamino)-β-L-arabinopyranosyl]-1-*N*-éthyl-D-streptamine (1-*N*-éthylgaramine).

01/2008:2255
corrigé 6.0

NÉVIRAPINE ANHYDRE

Nevirapinum anhydricum



$C_{15}H_{14}N_4O$ M_r 266,3
[129618-40-2]

DÉFINITION

11-Cyclopropyl-4-méthyl-5,11-dihydro-6*H*-dipyrido[3,2-*b*:2′,3′-*e*][1,4]diazépin-6-one.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble à peu soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *névirapine anhydre SCR*.

B. Perte à la dessiccation (voir Essai).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 24,0 mg de névirapine anhydre dans un mélange de 4 mL d'*acétonitrile R* et de 80 mL de phase mobile, traitez aux ultrasons jusqu'à dissolution complète et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Prélevez 3,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Ajoutez 2,0 mL de phase mobile à un flacon de *névirapine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B et C), mélangez et traitez aux ultrasons pendant 1 min.

Solution témoin (c). Dissolvez 24,0 mg de *névirapine anhydre SCR* dans un mélange de 4 mL d'*acétonitrile R* et de 80 mL de phase mobile, traitez aux ultrasons jusqu'à dissolution complète et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 3,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice hexadécylamidylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 35 °C.

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R* et 80 volumes d'une solution de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* à 2,88 g/L, préalablement ajustée à pH 5,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 50 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 10 fois le temps de rétention de la névirapine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *névirapine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport à la névirapine (temps de rétention = environ 8 min) : impureté B = 0,7 ; impureté A = 1,5 ; impureté C = 2,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus à l'impureté B et à la névirapine.

Limites :

- *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- *total* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

0,50 g de névirapine anhydre satisfait à l'essai G. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g de névirapine anhydre à l'étuve à 105 °C.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de névirapine anhydre.

DOSAGE

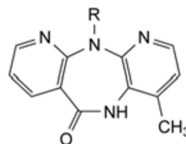
Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec la modification suivante.

Injection : 25 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_{15}H_{14}N_4O$ à partir de la teneur déclarée de la *névirapine anhydre SCR*.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. R = C_2H_5 : 11-éthyl-4-méthyl-5,11-dihydro-6*H*-dipyrido[3,2-*b*:2′,3′-*e*][1,4]diazépin-6-one,

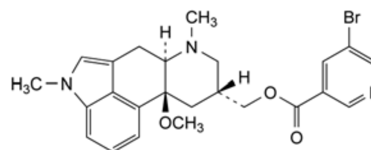
B. R = H : 4-méthyl-5,11-dihydro-6*H*-dipyrido[3,2-*b*:2′,3′-*e*][1,4]diazépin-6-one,

C. R = CH_2-CH_2-CH_3 : 4-méthyl-11-propyl-5,11-dihydro-6*H*-dipyrido[3,2-*b*:2′,3′-*e*][1,4]diazépin-6-one.

01/2008:1998

NICERGOLINE

Nicergolinum



$C_{24}H_{26}BrN_3O_3$ M_r 484,4

[27848-84-6]

DÉFINITION

5-Bromopyridine-3-carboxylate de [(6a*R*,9*R*,10a*S*)-10a-méthoxy-4,7-diméthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléin-9-yl]méthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche à jaunâtre, fine à granuleuse.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'alcool.

La nicergoline présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 4,8 à + 5,8 (substance anhydre).

Dissolvez 0,50 g de nicergoline dans de l'*alcool R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

B. Dissolvez 50,0 mg de nicergoline dans de l'*alcool R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*alcool R*. Examinée de 220 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 288 nm et un minimum d'absorption à 251 nm. L'absorbance spécifique au maximum à 288 nm est de 175 à 185 (substance anhydre).

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *spectre de référence de la nicergoline de la Ph. Eur.*

Monographies N-O

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez la substance à examiner dans de l'*alcool R*, évaporez à siccité et enregistrez un nouveau spectre à partir du résidu.

D. Dissolvez 2 mg de nicergoline dans 2 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration bleue.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 5 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,5 g de nicergoline dans de l'*alcool R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de nicergoline dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 25,0 mg de nicergoline et 10,0 mg d'*impureté A de nicergoline SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*acétonitrile R*, 35 volumes de *méthanol R* et 35 volumes d'une solution récemment préparée de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L préalablement ajustée à pH 7,0 à l'aide de *triéthylamine R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 288 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la nicergoline.

Rétention relative par rapport à la nicergoline (temps de rétention = environ 25 min) : impureté B = 0,5.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à la nicergoline et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté B* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,8 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) et au plus 2 de ces pics présentent une surface supérieure à celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 7,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 0,100 g de nicergoline.

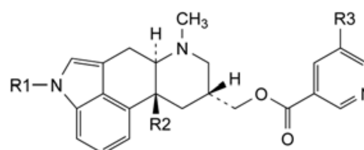
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nicergoline.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de nicergoline dans 50 mL d'*acétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Titrez jusqu'au 1[er] point d'inflexion.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 48,44 mg de $C_{24}H_{26}BrN_3O_3$.

IMPURETÉS

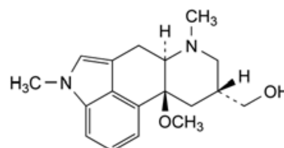


A. R1 = CH_3, R2 = OCH_3, R3 = Cl : 5-chloropyridine-3-carboxylate de [(6a*R*,9*R*,10a*S*)-10a-méthoxy-4,7-diméthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléin-9-yl]méthyle,

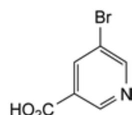
B. R1 = H, R2 = OCH_3, R3 = Br : 5-bromopyridine-3-carboxylate de [(6a*R*,9*R*,10a*S*)-10a-méthoxy-7-méthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléin-9-yl]méthyle,

E. R1 = CH_3, R2 = OH, R3 = Br : 5-bromopyridine-3-carboxylate de [(6a*R*,9*R*,10a*S*)-10a-hydroxy-4,7-diméthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléin-9-yl]méthyle,

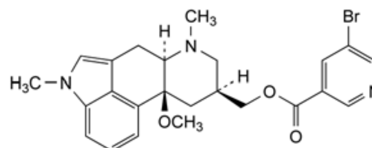
G. R1 = CH_3, R2 = H, R3 = Br : 5-bromopyridine-3-carboxylate de [(6a*R*,9*R*,10a*R*)-4,7-diméthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléin-9-yl]méthyle,



C. [(6a*R*,9*R*,10a*S*)-10a-méthoxy-4,7-diméthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléin-9-yl]méthanol,



D. acide 5-bromopyridine-3-carboxylique,

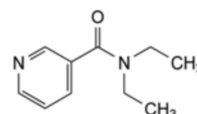


F. 5-bromopyridine-3-carboxylate de [(6a*R*,9*S*,10a*S*)-10a-méthoxy-4,7-diméthyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléin-9-yl]méthyle.

01/2008:0233

NICÉTHAMIDE

Nicethamidum



$C_{10}H_{14}N_2O$ M_r 178,2
[59-26-7]

DÉFINITION

Le nicéthamide contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de *N,N*-diéthylpyridine-3-carboxamide, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Liquide huileux ou masse cristalline, incolore ou faiblement jaunâtre, miscible à l'eau et à l'alcool.

Monographies N-O

IDENTIFICATION

Première identification : *A, B.*

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 0,15 g de nicéthamide dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), sous une épaisseur de 2 cm, la solution présente un seul maximum d'absorption à 263 nm. L'absorbance spécifique à ce maximum est de 285 environ.

B. Examinez le nicéthamide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *nicéthamide SCR*.

C. Chauffez 0,1 g de nicéthamide avec 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il se dégage progressivement de la diéthylamine, d'odeur caractéristique, et qui colore en bleu le *papier tournesol rouge R*.

D. Prélevez 1 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 250 mL avec de l'*eau R*. A 2 mL de cette solution, ajoutez 2 mL de *solution de bromure de cyanogène R* et 3 mL d'une solution d'*aniline R* à 25 g/L, puis agitez. Il se développe une coloration jaune.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de nicéthamide dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la substance. Le nicéthamide, liquide ou liquéfié par un léger chauffage, est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 6,0 à 7,8.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,524 à 1,526.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,4 g de nicéthamide dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 40 mg d'*éthylnicotinamide SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 25 volumes de *propanol R* et de 75 volumes de *chloroforme R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît une tache correspondant à l'éthylnicotinamide dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent). S'il apparaît d'autres taches que la tache principale et que la tache correspondant à l'éthylnicotinamide, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 2,00 g de nicéthamide, la teneur en eau n'est pas supérieure à 0,3 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de nicéthamide, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

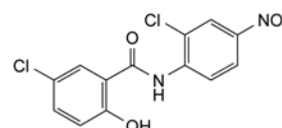
Dissolvez 0,150 g de nicéthamide dans un mélange de 5 mL d'*anhydride acétique R* et de 20 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 17,82 mg de $C_{10}H_{14}N_2O$.

01/2008:0679
corrigé 6.0

NICLOSAMIDE ANHYDRE

Niclosamidum anhydricum



$C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$ M_r 327,1
[50-65-7]

DÉFINITION

5-Chloro-*N*-(2-chloro-4-nitrophényl)-2-hydroxybenzamide.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : cristaux fins, blanc-jaune ou jaunâtres.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 227 °C à 232 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles préparées à partir d'environ 0,5 mg de substance et 0,3 g de *bromure de potassium R*.
Comparaison : *niclosamide anhydre SCR*.

C. A 50 mg de niclosamide anhydre, ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et 0,1 g de *poudre de zinc R*. Chauffez au bain-marie pendant 10 min. Refroidissez et filtrez. Ajoutez au filtrat 1 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 5 g/L et laissez reposer pendant 3 min ; ajoutez 2 mL d'une solution de *sulfamate d'ammonium R* à 20 g/L, agitez, laissez reposer pendant 3 min et ajoutez 2 mL d'une solution de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 5 g/L. Il apparaît une coloration violette.

D. Chauffez le niclosamide anhydre sur un fil de cuivre dans une flamme non lumineuse. La flamme se colore en vert.

E. Perte à la dessiccation (voir Essai).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de niclosamide anhydre en chauffant légèrement dans du *méthanol R*, refroidissez et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'une solution contenant 2 g/L de *phosphate monopotassique R*, 1 g/L de *phosphate disodique R* et 2 g/L d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R*.

Monographies N-O

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du niclosamide.

Limites :

– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,005 pour cent).

Acide 5-chlorosalicylique : au maximum 60 ppm.

Solution à examiner. A 1,0 g de niclosamide anhydre, ajoutez 15 mL d'*eau R* et faites bouillir pendant 2 min. Refroidissez, filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm) et lavez le filtre. Recueillez le filtrat et les eaux de lavage et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 30 mg d'*acide 5-chlorosalicylique R* dans 20 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

A 10,0 mL de solution à examiner et à 10,0 mL de solution témoin, ajoutez séparément 0,1 mL de *solution de chlorure ferrique R2*. S'il apparaît une coloration violette dans la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que celle de la solution témoin.

2-Chloro-4-nitroaniline : au maximum 100 ppm.

Solution à examiner. A 0,250 g de niclosamide anhydre, ajoutez 5 mL de *méthanol R*, portez à ébullition, refroidissez, ajoutez 45 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*, chauffez à nouveau à ébullition, refroidissez et filtrez. Recueillez le filtrat et complétez à 50,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 1 M*.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg de *2-chloro-4-nitroaniline R* dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 1 M*.

A 10,0 mL de solution à examiner et à 10,0 mL de solution témoin, ajoutez séparément 0,5 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 5 g/L et laissez reposer pendant 3 min. Ajoutez 1 mL d'une solution de *sulfamate d'ammonium R* à 20 g/L, agitez, laissez reposer pendant 3 min et ajoutez 1 mL d'une solution de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 5 g/L. S'il apparaît une coloration violet-rose dans la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que celle de la solution témoin.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 500 ppm.

Faites bouillir 2 g de niclosamide anhydre dans un mélange de 1,2 mL d'*acide acétique R* et de 40 mL d'*eau R* pendant 2 min. Refroidissez et filtrez. Prélevez 2 mL du filtrat et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de niclosamide anhydre.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de niclosamide anhydre.

DOSAGE

Dissolvez 0,3000 g de niclosamide anhydre dans 80 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acétone R* et de *méthanol R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 32,71 mg de $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$.

CONSERVATION

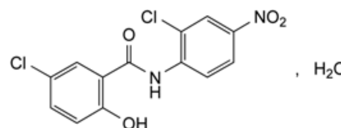
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

Monographies N-O

01/2008:0680
corrigé 6.0

NICLOSAMIDE MONOHYDRATÉ

Niclosamidum monohydricum



$C_{13}H_8Cl_2N_2O_4,H_2O$ M_r 345,1

DÉFINITION

5-Chloro-*N*-(2-chloro-4-nitrophényl)-2-hydroxybenzamide monohydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : cristaux fins, jaunâtres.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 227 °C à 232 °C, après dessiccation à 100-105 °C pendant 4 h.
B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Préparation : desséchez le niclosamide monohydraté à 100-105 °C pendant 4 h et examinez sous forme de pastilles préparées à partir d'environ 0,5 mg de substance et 0,3 g de *bromure de potassium R*.
   Comparaison : *niclosamide anhydre SCR*.
C. A 50 mg de niclosamide monohydraté, ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et 0,1 g de *poudre de zinc R*. Chauffez au bain-marie pendant 10 min. Refroidissez et filtrez. Ajoutez au filtrat 1 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 5 g/L et laissez reposer pendant 3 min ; ajoutez 2 mL d'une solution de *sulfamate d'ammonium R* à 20 g/L, agitez, laissez reposer pendant 3 min et ajoutez 2 mL d'une solution de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 5 g/L. Il apparaît une coloration violette.
D. Chauffez le niclosamide monohydraté sur un fil de cuivre dans une flamme non lumineuse. La flamme se colore en vert.
E. Perte à la dessiccation (voir Essai).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de niclosamide monohydraté en chauffant légèrement dans du *méthanol R*, refroidissez et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'une solution contenant 2 g/L de *phosphate monopotassique R*, 1 g/L de *phosphate disodique R* et 2 g/L d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du niclosamide.

Limites :

– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,005 pour cent).

Acide 5-chlorosalicylique : au maximum 60 ppm.

Solution à examiner. A 1,0 g de niclosamide monohydraté, ajoutez 15 mL d'*eau R* et faites bouillir pendant 2 min. Refroidissez, filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm) et lavez le filtre. Recueillez le filtrat et les eaux de lavage et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 30 mg d'*acide 5-chlorosalicylique R* dans 20 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

A 10,0 mL de solution à examiner et à 10,0 mL de solution témoin, ajoutez séparément 0,1 mL de *solution de chlorure ferrique R2*. S'il apparaît une coloration violette dans la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que celle de la solution témoin.

2-Chloro-4-nitroaniline : au maximum 100 ppm.

Solution à examiner. A 0,250 g de niclosamide monohydraté, ajoutez 5 mL de *méthanol R*, portez à ébullition, refroidissez, ajoutez 45 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*, chauffez à nouveau à ébullition, refroidissez et filtrez. Recueillez le filtrat et complétez à 50,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 1 M*.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg de *2-chloro-4-nitroaniline R* dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 1 M*.

A 10,0 mL de solution à examiner et à 10,0 mL de solution témoin, ajoutez séparément 0,5 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 5 g/L et laissez reposer pendant 3 min. Ajoutez 1 mL d'une solution de *sulfamate d'ammonium R* à 20 g/L, agitez, laissez reposer pendant 3 min et ajoutez 1 mL d'une solution de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 5 g/L. S'il apparaît une coloration violet-rose dans la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que celle de la solution témoin.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 500 ppm.

Faites bouillir 2 g de niclosamide monohydraté dans un mélange de 1,2 mL d'*acide acétique R* et de 40 mL d'*eau R* pendant 2 min. Refroidissez et filtrez. Prélevez 2 mL du filtrat et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 4,5 pour cent à 6,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de niclosamide monohydraté.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de niclosamide monohydraté.

DOSAGE

Dissolvez 0,3000 g de niclosamide monohydraté dans 80 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acétone R* et de *méthanol R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 32,71 mg de $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4$.

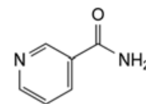
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0047
corrigé 6.0

NICOTINAMIDE

Nicotinamidum



$C_6H_6N_2O$ M_r 122,1
[98-92-0]

DÉFINITION

Le nicotinamide contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de pyridine-3-carboxamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau et dans l'éthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) du nicotinamide est de 128 °C à 131 °C.
B. Examinez le nicotinamide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *nicotinamide SCR*.
C. Chauffez à ébullition un mélange de 0,1 g de nicotinamide et de 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il se dégage des vapeurs d'ammoniac, reconnaissable à son odeur.
D. Prélevez 2 mL de la solution S (voir Essai) et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. A 2 mL de la solution, ajoutez 2 mL de *solution de bromure de cyanogène R*, puis 3 mL d'une solution d'*aniline R* à 25 g/L et agitez. Il se développe une coloration jaune.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de nicotinamide dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 6,0 à 7,5.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice* GF_{254} *pour CCM R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,4 g de nicotinamide dans un mélange à volumes égaux d'*alcool R* et d'*eau R*, puis complétez à 5,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 200 mL avec un mélange à volumes égaux d'*alcool R* et d'*eau R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 4 volumes d'*eau R*, de 45 volumes d'*éthanol R* et de 48 volumes de *chloroforme R*. Laissez évaporer les solvants. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,25 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). Prélevez 12 mL de la solution S et complétez à 18 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de la solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (30 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée au dessiccateur sous vide pendant 18 h sur 1,00 g de nicotinamide, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de nicotinamide, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

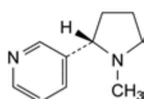
Dissolvez 0,250 g de nicotinamide dans 20 mL d'*acide acétique anhydre R*, en chauffant modérément si nécessaire, et ajoutez 5 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de *solution de violet cristallisé R* jusqu'à virage au bleu verdâtre.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 12,21 mg de $C_6H_6N_2O$.

01/2009:1452
corrigé 6.6

NICOTINE

Nicotinum



$C_{10}H_{14}N_2$ M_r 162,2
[54-11-5]

DÉFINITION

3-[(2*S*)-1-Méthylpyrrolidin-2-yl]pyridine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : liquide visqueux, incolore ou brunâtre, volatil, hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence de la nicotine de la Ph. Eur.*

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de nicotine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5, JB_5 ou R_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 140 à – 152.

Dissolvez 1,00 g de nicotine dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de nicotine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *nicotine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E, F et G) dans 1,0 mL d'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé à groupement polaire intercalé, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : à 900 mL d'*eau R*, ajoutez 25 mL d'une solution d'*acide acétique R* à 60 g/L, puis ajoutez 6 mL d'*ammoniaque concentrée R1*. Ajustez à pH 10,0 avec de l'*ammoniaque diluée R2* ou de l'*acide acétique dilué R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	100	0
3 - 3,01	100 → 95	0 → 5
3,01 - 28	95 → 74	5 → 26
28 - 32	74 → 60	26 → 40

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *nicotine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E, F et G.

Rétention relative par rapport à la nicotine (temps de rétention = environ 17,8 min) : impureté E = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,55 ; impureté F = environ 0,7 ; impureté A = environ 0,8 ; impureté D = environ 0,86 ; impureté G = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté G et à la nicotine.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,8 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de nicotine.

DOSAGE

Dissolvez 60,0 mg de nicotine dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

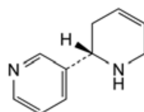
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 8,11 mg de $C_{10}H_{14}N_2$.

CONSERVATION

Sous azote, en récipient étanche, à l'abri de la lumière.

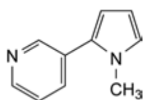
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G.*

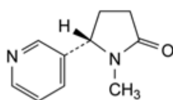


A. (2*S*)-1,2,3,6-tétrahydro-2,3′-bipyridyle (anatabine),

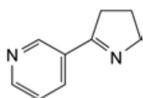
Monographies N-O



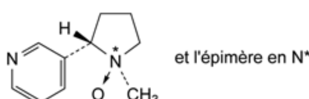
B. 3-(1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)pyridine (β-nicotyrine),



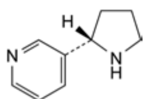
C. (5*S*)-1-méthyl-5-(pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-one (cotinine),



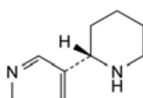
D. 3-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)pyridine (myosmine),



E. 1-oxyde de (1*RS*,2*S*)-1-méthyl-2-(pyridin-3-yl)pyrrolidine (*N′*-oxyde de nicotine),



F. 3-[(2*S*)-pyrrolidin-2-yl]pyridine (nornicotine),



G. 3-[(2*S*)-pipéridin-2-yl]pyridine (anabasine).

01/2009:1792
corrigé 6.6

NICOTINE (RÉSINATE DE)

Nicotini resinas

DÉFINITION

Complexe de nicotine (3-[(2*S*)-1-méthylpyrrolidin-2-yl]pyridine) avec une résine cationique faible.

Teneur : 95,0 pour cent à 115,0 pour cent de la teneur en nicotine ($C_{10}H_{14}N_2$) indiquée sur l'étiquette (substance anhydre).

Le résinate de nicotine peut contenir du glycérol.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou légèrement jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : agitez une quantité de résinate de nicotine équivalant à 100 mg de nicotine avec un mélange de 10 mL d'*ammoniaque diluée R2*, 10 mL d'*eau R*, 5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et de 20 mL d'*hexane R* pendant 5 min. Transférez la phase supérieure dans un vase à précipiter et évaporez jusqu'à obtention d'un résidu huileux. Enregistrez le spectre du résidu huileux sous forme de film entre 2 plaques de *chlorure de sodium R.*

Comparaison : spectre de référence de la nicotine de la Ph. Eur.

B. Nicotine libérée (voir Essai).

ESSAI

Nicotine libérée : au minimum 70 pour cent de la teneur déterminée dans le dosage, en 10 min.

Transférez une quantité exactement pesée de résinate de nicotine équivalant à environ 4 mg de nicotine dans un tube à essai à bouchon rodé, ajoutez 10,0 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L préalablement chauffée à 37 °C et agitez vigoureusement pendant 10 min. Filtrez immédiatement le liquide sur un papier filtre sec en jetant le 1er millilitre de filtrat. Transférez 1,0 mL de filtrat dans une fiole volumétrique de 20 mL, complétez à 20 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et mélangez. Déterminez l'absorbance (*2.2.25*) au minimum à 236 nm et 282 nm et au maximum à 259 nm en utilisant 1,0 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L complétée à 20 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* comme liquide de compensation.

Calculez le pourcentage de nicotine libérée à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{20 \times 10^6 \times \left(A_{259} - 0,5A_{236} - 0,5A_{282}\right)}{323 \times C \times m}$$

323	=	absorbance spécifique de la nicotine à 259 nm,
C	=	pourcentage de nicotine dans le résinate de nicotine déterminé dans le dosage,
m	=	masse de résinate de nicotine, en milligrammes,
A_{236}, A_{259}, A_{282}	=	absorbances de la solution à la longueur d'onde indiquée par l'indice.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Pesez une quantité de résinate de nicotine équivalant à 30,0 mg de nicotine dans un tube à essai à bouchon rôdé, ajoutez 10,0 mL d'*ammoniaque diluée R2* et agitez vigoureusement pendant 10 min. Centrifugez à environ 3000 tr/min pendant 20 min. A 5,0 mL de la solution limpide, ajoutez 5 mL d'une solution d'*acide acétique R* à 60 g/L et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *nicotine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E, F et G) dans 1,0 mL d'*eau R.*

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R.* Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (c). Dissolvez 46,0 mg de *ditartrate de nicotine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé à groupement polaire intercalé, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : à 900 mL d'*eau R*, ajoutez 25 mL d'une solution d'*acide acétique R* à 60 g/L, puis ajoutez 6 mL d'*ammoniaque concentrée R1*. Ajustez à pH 10,0 avec de l'*ammoniaque diluée R2* ou de l'*acide acétique dilué R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	100	0
3 - 3,01	100 → 95	0 → 5
3,01 - 28	95 → 74	5 → 26
28 - 32	74 → 60	26 → 40

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *nicotine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E, F et G.

Rétention relative par rapport à la nicotine (temps de rétention = environ 17,8 min) : impureté E = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,55 ; impureté F = environ 0,7 ; impureté A = environ 0,8 ; impureté D = environ 0,86 ; impureté G = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté G et à la nicotine.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,8 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent.

Mettez en suspension 1,0 g de résinate de nicotine dans 20,0 mL de *méthanol R*, agitez pendant 30 min et laissez reposer pendant 30 min. Utilisez 10 mL de la phase méthanolique pour le titrage. Effectuez un titrage à blanc.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en nicotine ($C_{10}H_{14}N_2$) (substance anhydre) en tenant compte de la teneur déclarée en $C_{10}H_{14}N_2$ du *ditartrate de nicotine SCR*.

CONSERVATION

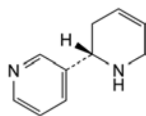
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

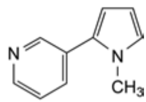
L'étiquette indique la teneur en nicotine.

IMPURETÉS

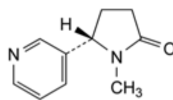
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G*.



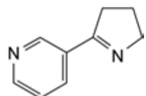
A. (2*S*)-1,2,3,6-tétrahydro-2,3′-bipyridyle (anatabine),



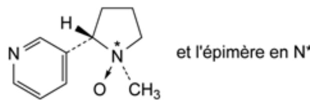
B. 3-(1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)pyridine (β-nicotyrine),



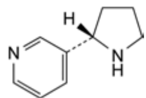
C. (5*S*)-1-méthyl-5-(pyridin-3-yl)pyrrolidin-2-one (cotinine),



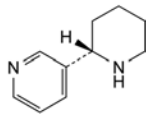
D. 3-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)pyridine (myosmine),



E. 1-oxyde de (1*RS*,2*S*)-1-méthyl-2-(pyridin-3-yl)pyrrolidine (*N*′-oxyde de nicotine),



F. 3-[(2*S*)-pyrrolidin-2-yl]pyridine (nornicotine),

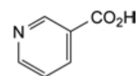


G. 3-[(2*S*)-pipéridin-2-yl]pyridine (anabasine).

01/2011:0459

NICOTINIQUE (ACIDE)

Acidum nicotinicum



$C_6H_5NO_2$ M_r 123,1
[59-67-6]

DÉFINITION

Acide pyridine-3-carboxylique.

Teneur : 99,5 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, soluble dans l'eau bouillante et dans l'éthanol à 96 pour cent bouillant. L'acide nicotinique se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes et de carbonates alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 234 °C à 240 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Monographies N-O

Comparaison : *acide nicotinique SCR*.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Mélange de solvants. Dissolvez 6,8 g de *phosphate monopotassique R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 7,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg d'acide nicotinique dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Région spectrale : 237-262 nm.

Maximum d'absorption : à 262 nm.

Minimum d'absorption : à 237 nm.

Rapport des absorbances : A_{237}/A_{262} = 0,46 à 0,50.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,120 g d'acide nicotinique dans 200 µL d'*ammoniaque diluée R1* et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés d'acide nicotinique SCR* (impuretés A et B) dans 1,0 mL de phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice alkylé postgreffé pour chromatographie à utiliser avec des phases mobiles fortement aqueuses R* (4 µm),
– *température* : 15 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : prélevez 2 mL d'*acide acétique R* dans 950 mL d'*eau R*, ajustez à pH 5,6 avec de l'*ammoniaque diluée R1* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*, *méthanol R* (50:50 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	100	0
10 - 30	100→20	0→80
30 - 35	20	80

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 250 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés d'acide nicotinique SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Rétention relative par rapport à l'acide nicotinique (temps de rétention = environ 6 min) : impureté A = environ 2,7 ; impureté B = environ 2,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés A et B.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent),
– *total* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,3 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,03 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Dissolvez, en chauffant au bain-marie, 0,25 g d'acide nicotinique dans de l'*eau R* et complétez à 15 mL avec le même solvant.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'acide nicotinique satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminée à l'étuve à 105 °C pendant 1 h sur 1,000 g d'acide nicotinique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide nicotinique.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g d'acide nicotinique dans 50 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,25 mL de *solution de phénolphtaléine R* jusqu'à obtention d'une couleur rose. Effectuez un titrage à blanc.

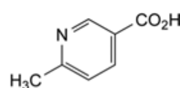
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 12,31 mg de $C_6H_5NO_2$.

CONSERVATION

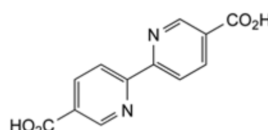
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

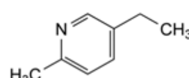
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C, D, E, F, G, H, I.*



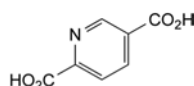
A. acide 6-méthylpyridine-3-carboxylique (acide 6-méthylnicotinique),



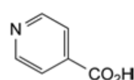
B. acide 2,2′-bipyridine-5,5′-dicarboxylique (acide 6,6′-dinicotinique),



C. 5-éthyl-2-méthylpyridine,

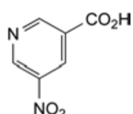


D. acide pyridine-2,5-dicarboxylique,

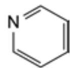


E. acide pyridine-4-carboxylique (acide isonicotinique),

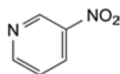
Monographies N-O



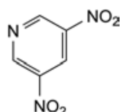
F. acide 5-nitropyridine-3-carboxylique (acide 5-nitronicotinique),



G. pyridine,



H. 3-nitropyridine,

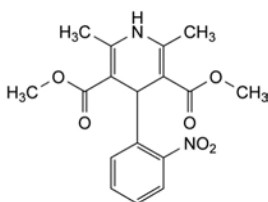


I. 3,5-dinitropyridine.

01/2008:0627
corrigé 6.0

NIFÉDIPINE

Nifedipinum



$C_{17}H_{18}N_2O_6$ M_r 346,3
[21829-25-4]

DÉFINITION

2,6-Diméthyl-4-(2-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol.

La nifédipine, exposée à la lumière du jour et à certaines longueurs d'ondes de lumière artificielle, se convertit immédiatement en un dérivé de la nitrosophénylpyridine. L'exposition à la lumière ultraviolette entraîne la formation d'un dérivé de la nitrophénylpyridine.

Préparez les solutions extemporanément, à l'obscurité ou sous une lumière d'une longueur d'onde supérieure à 420 nm, puis maintenez-les à l'abri de la lumière.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 171 °C à 175 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *nifédipine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de nifédipine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *nifédipine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*
Phase mobile : *acétate d'éthyle R, cyclohexane R* (40:60 *V/V*).
Dépôt : 5 µL.
Développement : sur les 3/4 de la plaque.
Séchage : à l'air.
Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.
Résultat : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, son extinction de fluorescence à 254 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dans un tube à essai, introduisez 25 mg de nifédipine ; ajoutez 10 mL d'un mélange de 1,5 volume d'*acide chlorhydrique R,* de 3,5 volumes d'*eau R* et de 5 volumes d'*alcool R* et dissolvez en chauffant légèrement. Ajoutez 0,5 g de *zinc R* en grenailles et laissez reposer pendant 5 min en agitant de temps en temps. Filtrez dans un second tube à essai, ajoutez au filtrat 5 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 10 g/L et laissez reposer pendant 2 min. Ajoutez 2 mL d'une solution de *sulfamate d'ammonium R* à 50 g/L, agitez vigoureusement avec précaution et ajoutez 2 mL d'une solution de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 5 g/L. Il se développe une coloration rouge intense qui persiste pendant au moins 5 min.

ESSAI

Impureté D et autres impuretés basiques. Dans une fiole conique de 250 mL, placez 4 g de nifédipine et dissolvez dans 160 mL d'*acide acétique glacial R* à l'aide d'un bain à ultrasons. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,25 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune-brun au vert. La quantité d'*acide perchlorique 0,1 M* utilisée n'est pas supérieure à 0,48 mL (0,14 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de nifédipine dans 20 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*impureté A de nifédipine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*impureté B de nifédipine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Mélangez 1,0 mL de solution témoin (a), 1,0 mL de solution témoin (b) et 0,1 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R, méthanol R, eau R* (9:36:55 *V/V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 20 µL ; injectez la solution à examiner et la solution témoin (c).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la nifédipine.

Ordre d'élution : impureté A, impureté B, nifédipine.

Temps de rétention : nifédipine = environ 15,5 min.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et à l'impureté B et au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté B et à la nifédipine.

Monographies N-O

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic dû à la nifédipine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 0,3 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû à la nifédipine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,01 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminée à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de nifédipine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nifédipine.

DOSAGE

Dissolvez 0,1300 g de nifédipine dans un mélange de 25 mL de *2-méthyl-2-propanol R* et de 25 mL de *solution d'acide perchlorique R*. Titrez par le *sulfate de cérium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *ferroïne R* jusqu'à ce que la couleur rose disparaisse. Titrez lentement vers la fin du titrage. Effectuez un titrage à blanc.

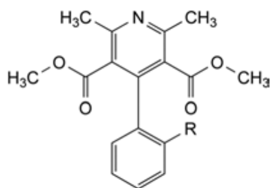
1 mL de *sulfate de cérium 0,1 M* correspond à 17,32 mg de $C_{17}H_{18}N_2O_6$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

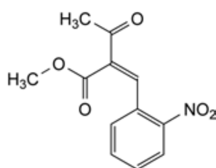
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

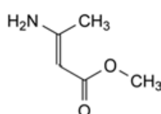


A. R = NO_2 : 2,6-diméthyl-4-(2-nitrophényl)pyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle (analogue nitrophénylpyridine),

B. R = NO : 2,6-diméthyl-4-(2-nitrosophényl)pyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle (analogue nitrosophénylpyridine),



C. 2-(2-nitrobenzylidène)-3-oxobutanoate de méthyle,

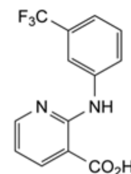


D. 3-aminobut-2-énoate de méthyle.

04/2008:2115

NIFLUMIQUE (ACIDE)

Acidum niflumicum



$C_{13}H_9F_3N_2O_2$ M_r 282,2
[4394-00-7]

DÉFINITION

Acide 2-[[3-(trifluorométhyl)phényl]amino]pyridine-3-carboxylique.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et le méthanol.

F : environ 204 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acide niflumique SCR*.

ESSAI

Impureté C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g d'acide niflumique dans 5 mL de *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *3-trifluorométhyl-aniline R* (impureté C) dans 20 mL de *méthanol R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique R, acétate d'éthyle R, toluène R* (5:25:90 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air, jusqu'à évaporation des solvants.

Détection : pulvérisez de la *solution de 4-diméthylaminocinna-maldéhyde R* et chauffez à 60 °C pendant 10 min.

Limite :

– *impureté C* : s'il apparaît une tache due à l'impureté C, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (50 ppm).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg d'acide niflumique dans 10 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A d'acide niflumique SCR*, 5,0 mg d'*impureté B d'acide niflumique SCR* et 6,0 mg d'*impureté E d'acide niflumique SCR* dans 20 mL d'*acétonitrile R*. Ajoutez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 25 °C.

Monographies N-O

Phase mobile : *acide phosphorique R, acétonitrile R, eau R* (2,5:500:500 *V/V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 267 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de l'acide niflumique.

Rétention relative par rapport à l'acide niflumique (temps de rétention = environ 5,5 min) : impureté A = environ 0,25 ; impureté B = environ 0,57 ; impureté E = environ 0,64.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés B et E.

Limites :

– *impureté B* : au maximum 4 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,4 pour cent),
– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'acide niflumique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que B* : au maximum 2 fois la surface du pic dû à l'acide niflumique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à l'acide niflumique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Dissolvez 0,5 g d'acide niflumique dans un mélange de 1 mL d'*acide nitrique R* et de 10 mL de *méthanol R*, puis complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. A 10 mL de cette solution, ajoutez 5 mL d'*eau R*.

Phosphates (*2.4.11*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 1,0 mL de la solution préparée dans l'essai des métaux lourds et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'acide niflumique satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 2,000 g d'acide niflumique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé dans un creuset de platine sur 1,0 g d'acide niflumique.

DOSAGE

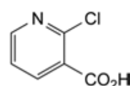
Dissolvez 0,200 g d'acide niflumique dans un mélange de 10 mL d'*eau R* et de 40 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 28,22 mg de $C_{13}H_9F_3N_2O_2$.

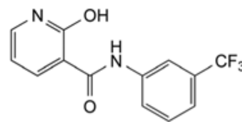
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.

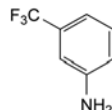
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *E, F.*



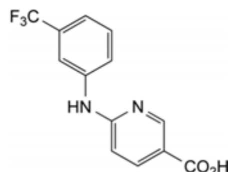
A. acide 2-chloropyridine-3-carboxylique,



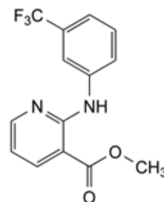
B. 2-hydroxy-*N*-[3-(trifluorométhyl)phényl]pyridine-3-carboxamide,



C. 3-(trifluorométhyl)aniline,



E. acide 6-[[3-(trifluorométhyl)phényl]amino]pyridine-3-carboxylique,

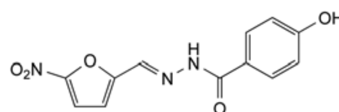


F. 2-[[3-(trifluorométhyl)phényl]amino]pyridine-3-carboxylate de méthyle.

04/2008:1999

NIFUROXAZIDE

Nifuroxazidum



$C_{12}H_9N_3O_5$ M_r 275,2
[965-52-6]

DÉFINITION

(*E*)-4-Hydroxy-*N*′-[(5-nitrofuran-2-yl)méthylidène]-benzohydrazide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune vif.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *nifuroxazide SCR*.

ESSAI

Absorbance spécifique (*2.2.25*) : 940 à 1000 au maximum d'absorption à 367 nm.

A l'abri de la lumière, dissolvez 10,0 mg de nifuroxazide dans 10 mL d'*éther monométhylique d'éthylèneglycol R* et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Impureté A : au maximum 0,05 pour cent.

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,0 g de nifuroxazide dans du *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). A 5,5 mL de solution à examiner (a), ajoutez, en agitant, 50,0 mL d'*eau R*. Laissez reposer pendant 15 min et filtrez.

Solution témoin. A 0,5 mL de solution à examiner (a), ajoutez 5,0 mL d'une solution de *4-hydroxybenzohydrazide R* (impureté A) à 50 mg/L dans du *diméthylsulfoxyde R*. Ajoutez, en agitant, 50,0 mL d'*eau R*. Laissez reposer pendant 15 min et filtrez.

Ajoutez séparément 0,5 mL de *réactif phosphomolybdotungstique R* et 10,0 mL de *solution de carbonate de sodium R* à 10,0 mL de solution à examiner (b) et à 10,0 mL de solution témoin. Laissez reposer pendant 1 h. Examinez les 2 solutions à 750 nm. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution obtenue avec la solution à examiner (b) n'est pas supérieure à celle de la solution obtenue avec la solution témoin.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Sauf indication contraire, utilisez des fioles jaugées ambrées.*

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (40:60 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de nifuroxazide dans le mélange de solvants et traitez aux ultrasons pendant au maximum 5 min. Complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Pour la préparation *in situ* de l'impureté E, dissolvez 5 mg de nifuroxazide dans le mélange de solvants dans une fiole jaugée incolore et traitez aux ultrasons pendant 5 min. Complétez à 50 mL avec le mélange de solvants. Laissez reposer à la lumière ambiante pendant 1 h.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg de *parahydroxybenzoate de méthyle SCR* (impureté B) dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques,
– *température* : 10 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *tétrahydrofurane R, eau R* (5:95 *V/V*) ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	67	33
10 - 30	67 → 43	33 → 57

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 50 µL.

Rétention relative par rapport au nifuroxazide (temps de rétention = environ 8 min) : impureté A (kéto-énol tautomères) = environ 0,36 et 0,39 ; impureté E = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,2 ; impureté C = environ 2,6 ; impureté D = environ 3,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté E et au nifuroxazide.

Limites :

– *impureté E* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *impuretés B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent) et, pour 1 seul au plus de ces pics, plus de 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *somme des impuretés autres que E* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus à l'impureté A.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de nifuroxazide satisfait à l'essai limite D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de nifuroxazide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nifuroxazide.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de nifuroxazide dans 30 mL de *diméthylformamide R*, en chauffant si nécessaire, et ajoutez 20 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

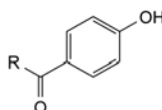
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 27,52 mg de $C_{12}H_9N_3O_5$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

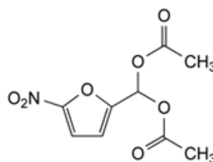
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



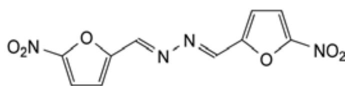
A. R = $NH-NH_2$: 4-hydroxybenzohydrazide (*p*-hydroxybenzohydrazide),

B. R = OCH_3 : 4-hydroxybenzoate de méthyle (parahydroxybenzoate de méthyle),

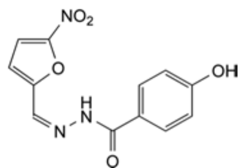


C. diacétate de (5-nitrofuran-2-yl)méthylidène,

Monographies N-O



D. (*E,E*)-*N,N′*-bis[(5-nitrofuran-2-yl)méthylidène]hydrazine (5-nitrofurfural azine),

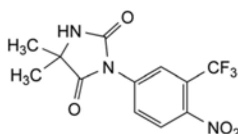


E. (*Z*)-4-hydroxy-*N′*-[(5-nitrofuran-2-yl)méthylidène]-benzohydrazide.

07/2008:2256
corrigé 7.0

NILUTAMIDE

Nilutamidum



$C_{12}H_{10}F_3N_3O_4$ M_r 317,2
[63612-50-0]

DÉFINITION

5,5-Diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]-imidazolidine-2,4-dione.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *nilutamide SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Mélange de solvants : *acétonitrile pour chromatographie R*, *eau R* (35:65 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de nilutamide dans le mélange de solvants et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 20,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de nilutamide et 2 mg d'*impureté B de nilutamide SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 2,0 g/L ajustée à pH 7,5 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 8	55	45
8 - 30	55 → 30	45 → 70

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport au nilutamide (temps de rétention = environ 5,3 min) : impureté B = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté B et au nilutamide.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Le nilutamide satisfait à l'essai B, avec les modifications suivantes.

Solution prescrite. Dissolvez 0,5 g de nilutamide dans un mélange de 10 volumes d'*eau R* et de 90 volumes d'*acétone R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner. 12 mL de la solution prescrite.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R* et complétez à 10 mL avec un mélange de 10 volumes d'*eau R* et de 90 volumes d'*acétone R* puis ajoutez 2 mL de la solution prescrite.

Filtrez les solutions sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm) et comparez les taches obtenues sur les filtres avec les différentes solutions. Le nilutamide satisfait à l'essai si la coloration brune de la tache obtenue avec la solution à examiner n'est pas plus intense que celle de la tache obtenue avec la solution témoin.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g de nilutamide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nilutamide, dans un creuset de platine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Les solutions sont stables pendant 24 h à température ambiante et à la lumière du jour.*

Mélange de solvants : *acétonitrile pour chromatographie R*, *eau R* (35:65 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de nilutamide dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 50,0 mg de *nilutamide SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile : mélangez 40 volumes d'*acétonitrile R* et 60 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 2,0 g/L ajustée à pH 7,5 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 267 nm.

Injection : 20 µL.

Temps de rétention : environ 9 min.

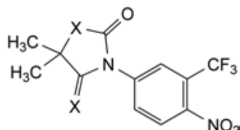
Calculer la teneur pour cent en $C_{12}H_{10}F_3N_3O_4$ en tenant compte de la teneur déclarée du *nilutamide SCR*.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

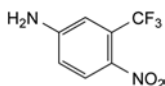
IMPURETÉS

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C, D*.

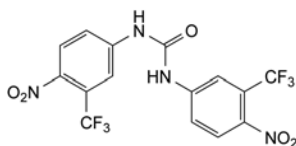


A. X = NH : 5-imino-4,4-diméthyl-1-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]imidazolidin-2-one,

C. X = O : 5,5-diméthyl-3-[4-nitro-3-(trifluorométhyl)-phényl]oxazolidine-2,4-dione,



B. 4-nitro-3-(trifluorométhyl)aniline (niféline),

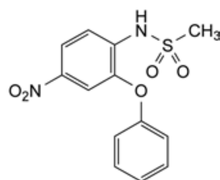


D. 1,3-bis[4-nitro-3-(trifluorométhyl)phényl]urée.

01/2011:1548

NIMÉSULIDE

Nimesulidum



$C_{13}H_{12}N_2O_5S$ M_r 308,3

[51803-78-2]

DÉFINITION

N-(4-Nitro-2-phénoxyphényl)méthanesulfonamide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

F : environ 149 °C.

Le nimésulide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *nimésulide SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*acétone R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,50 à 450 nm.

Dissolvez 1,0 g de nimésulide dans de l'*acétone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de nimésulide dans 8 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *2-phénoxyaniline R* (impureté C) dans 10 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Mélangez 1,0 mL de cette solution avec le contenu d'un flacon d'*impureté D de nimésulide SCR* préalablement dissout dans 1,0 mL d'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 4 mg de *nimésulide pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, E et F) dans 4,0 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : un mélange de 35 volumes d'*acétonitrile R* et de 65 volumes d'une solution de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* à 1,15 g/L, ajustée à pH 7,0 avec de l'*ammoniaque R*.

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 7 fois le temps de rétention du nimésulide.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *nimésulide pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, E et F ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés C et D.

Rétention relative par rapport au nimésulide (temps de rétention = environ 5 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 2,4 ; impureté C = environ 3,2 ; impureté D = environ 3,7 ; impureté E = environ 4,2 ; impureté F = environ 6,1.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés C et D.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de nimésulide satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution étalon à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de nimésulide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nimésulide.

DOSAGE

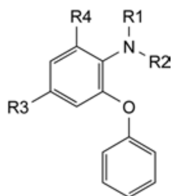
Dissolvez 0,240 g de nimésulide dans 30 mL d'*acétone R* préalablement neutralisée et ajoutez 20 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*, en déterminant le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 30,83 mg de $C_{13}H_{12}N_2O_5S$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: G.*



A. R1 = SO_2-CH_3, R2 = H, R3 = R4 = NO_2 : *N*-(2,4-dinitro-6-phénoxyphényl)méthanesulfonamide,

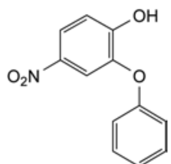
B. R1 = SO_2-CH_3, R2 = R3 = R4 = H : *N*-(2-phénoxyphényl)méthanesulfonamide,

C. R1 = R2 = R3 = R4 = H : 2-phénoxyaniline,

D. R1 = R2 = R4 = H, R3 = NO_2 : 4-nitro-2-phénoxyaniline,

E. R1 = R2 = SO_2-CH_3, R3 = R4 = H : *N,N*-bis(méthylsulfonyl)-2-phénoxyaniline,

F. R1 = R2 = SO_2-CH_3, R3 = NO_2, R4 = H : *N,N*-bis(méthylsulfonyl)-4-nitro-2-phénoxyaniline,



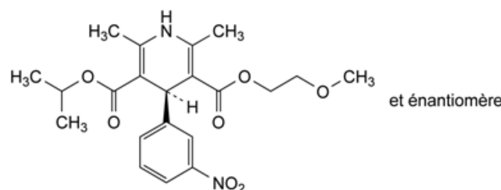
G. 4-nitro-2-phénoxyphénol.

Monographies N-O

01/2008:1245
corrigé 6.0

NIMODIPINE

Nimodipinum



$C_{21}H_{26}N_2O_7$ M_r 418,4

[66085-59-4]

DÉFINITION

(4*RS*)-2,6-Diméthyl-4-(3-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de 2-méthoxyéthyle et de 1-méthyléthyle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune ou jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétate d'éthyle, assez soluble dans l'éthanol anhydre.

La nimodipine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

Une exposition à la lumière ultraviolette engendre la formation d'un dérivé de la nitrophénylpyridine.

Préparez toutes les solutions immédiatement avant utilisation, à l'abri de la lumière ou sous une lumière à longueur d'onde élevée (> 420 nm).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *nimodipine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, enregistrez de nouveaux spectres en utilisant des solutions à 20 g/L dans du *chlorure de méthylène R* et une cellule de 0,2 mm.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de nimodipine dans de l'*acétone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de nimodipine dans 2,5 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Impureté A de nimodipine SCR.

Solution témoin (c). Diluez la solution à examiner comme décrit dans la notice jointe à l'*impureté A de nimodipine SCR.*

Solution témoin (d). Mélangez la solution témoin (b) et la solution témoin (c) comme décrit dans la notice jointe à l'*impureté A de nimodipine SCR.*

Colonne :

– *dimensions* : = *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *méthanol R, tétrahydrofurane R, eau R* (20:20:60 *V/V/V*).

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (d).

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de la nimodipine.

Temps de rétention : impureté A = environ 7 min ; nimodipine = environ 8 min.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et à la nimodipine.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent),
– *Impuretés B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à la nimodipine du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de nimodipine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nimodipine.

DOSAGE

Dissolvez en chauffant doucement, 0,180 g de nimodipine dans un mélange de 25 mL de *2-méthyl-2-propanol R* et de 25 mL de *solution d'acide perchlorique R*. Titrez par le *sulfate de cérium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *ferroïne R*. Titrez lentement vers la fin du titrage. Effectuez un titrage à blanc.

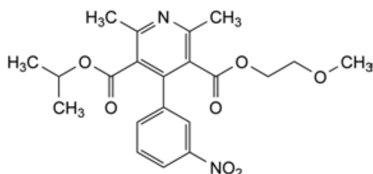
1 mL de *sulfate de cérium 0,1 M* correspond à 20,92 mg de $C_{21}H_{26}N_2O_7$.

CONSERVATION

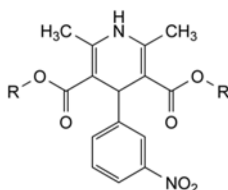
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. 2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)pyridine-3,5-dicarboxylate de 2-méthoxyéthyle et de 1-méthyléthyle,



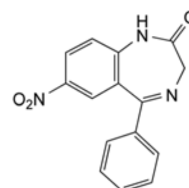
B. R = $CH(CH_3)_2$: 2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de bis(1-méthyléthyle),

C. R = CH_2-CH_2-OCH_3 : 2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de bis(2-méthoxyéthyle).

04/2010:0415

NITRAZÉPAM

Nitrazepamum



$C_{15}H_{11}N_3O_3$ M_r 281,3
[146-22-5]

DÉFINITION

7-Nitro-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *nitrazépam SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de nitrazépam dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de *clonazépam SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *temperature* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monosodique R* à 7,8 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	65	35
3 - 10	65 → 50	35 → 50
10 - 20	50	50

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 270 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport au nitrazépam (temps de rétention = environ 9 min) : clonazépam = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 4,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû au clonazépam et H_v = hauteur au-dessus de la ligne du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au nitrazépam.

Monographies N-O

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),

– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de nitrazépam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nitrazépam.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de nitrazépam dans 25 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

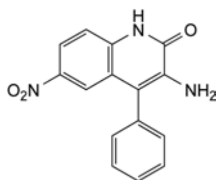
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 28,13 mg de $C_{15}H_{11}N_3O_3$.

CONSERVATION

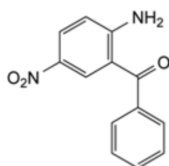
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

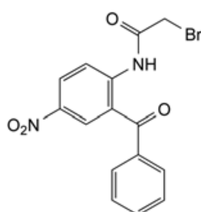
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D.*



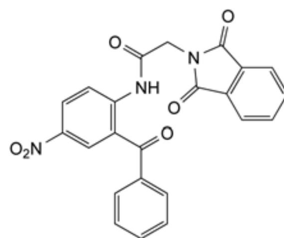
A. 3-amino-6-nitro-4-phénylquinoléin-2(1*H*)-one,



B. (2-amino-5-nitrophényl)phénylméthanone,



C. 2-bromo-*N*-[4-nitro-2-(phénylcarbonyl)phényl]acétamide,

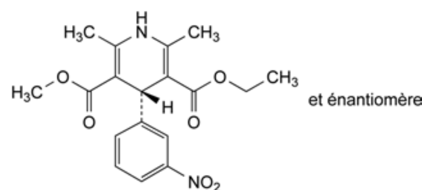


D. 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-*N*-[4-nitro-2-(phénylcarbonyl)phényl]acétamide.

01/2008:1246
corrigé 6.0

NITRENDIPINE

Nitrendipinum



$C_{18}H_{20}N_2O_6$ M_r 360,4
[39562-70-4]

DÉFINITION

(4*RS*)-2,6-Diméthyl-4-(3-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate d'éthyle et de méthyle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétate d'éthyle, assez soluble dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol.

La nitrendipine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

L'exposition à la lumière ultraviolette conduit à la formation d'un dérivé nitrophénylpyridine.

Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi, à l'abri de la lumière ou sous une lumière à longueur d'onde élevée (> 420 nm).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *nitrendipine SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, enregistrez de nouveaux spectres en utilisant des solutions à 20 g/L dans du *chlorure de méthylène R* et une cellule de 0,2 mm.

ESSAI

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 0,2 g de nitrendipine dans de l'*acétone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de nitrendipine dans 2,5 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg d'*impureté A de nitrendipine SCR* dans 2,5 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Mélangez 1,0 mL de solution témoin (b) et 1,0 mL de solution témoin (c), puis complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R, tétrahydrofurane R, eau R* (14:22:64 *V/V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (d).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de la nitrendipine.

Temps de rétention : impureté A = environ 6 min ; nitrendipine = environ 8 min.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la nitrendipine.

Limites :

– *impuretés B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à la nitrendipine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,8 pour cent),
– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à la nitrendipine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de nitrendipine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nitrendipine.

DOSAGE

Dissolvez 0,160 g de nitrendipine, en chauffant doucement si nécessaire, dans un mélange de 25 mL de *2-méthyl-2-propanol R* et de 25 mL de *solution d'acide perchlorique R*. Titrez par le *sulfate de cérium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *ferroïne R*. Titrez lentement jusqu'au point de fin de titrage. Effectuez un titrage à blanc.

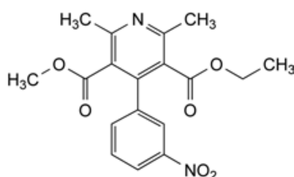
1 mL de *sulfate de cérium 0,1 M* correspond à 18,02 mg de $C_{18}H_{20}N_2O_6$.

CONSERVATION

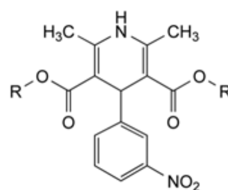
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C*.



A. 2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)pyridine-3,5-dicarboxylate d'éthyle et de méthyle,



B. R = CH_3 : 2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diméthyle,

C. R = CH_2-CH_3 : 2,6-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle.

01/2008:1549

NITRIQUE (ACIDE)

Acidum nitricum

HNO_3 M_r 63,0
[7697-37-2]

DÉFINITION

Teneur : 68,0 pour cent *m/m* à 70,0 pour cent *m/m*.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore ou presque incolore.

Solubilité : miscible à l'eau.

Densité : environ 1,41.

IDENTIFICATION

A. Prélevez 1 mL d'acide nitrique et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. La solution est fortement acide (*2.2.4*).

B. 0,2 mL de la solution obtenue dans l'identification A donne la réaction des nitrates (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Prélevez 2 mL d'acide nitrique et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,5 ppm.

A 5 g d'acide nitrique, ajoutez 10 mL d'*eau R* et 0,3 mL de *solution de nitrate d'argent R2*, puis laissez reposer pendant 2 min à l'abri de la lumière. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière avec 13 mL d'*eau R*, 0,5 mL d'*acide nitrique R*, 0,5 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R* et 0,3 mL de *solution de nitrate d'argent R2*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 10 ppm.

A 15 g d'acide nitrique, ajoutez 0,2 g de *carbonate de sodium R*. Après dégagement du dioxyde de carbone, évaporez à siccité. Dissolvez le résidu dans 15 mL d'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez le résidu obtenu dans l'essai des cendres sulfuriques dans 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 2 ppm.

Avec précaution, évaporez à siccité au bain-marie 10,0 g d'acide nitrique. Humidifiez le résidu avec quelques gouttes d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Cendres sulfuriques : au maximum 0,01 pour cent.

Evaporez à siccité avec précaution 20,00 g d'acide nitrique. Humidifiez le résidu avec quelques gouttes d'*acide sulfurique R* et calcinez au rouge sombre.

DOSAGE

A 0,750 g d'acide nitrique, ajoutez 50 mL d'*eau R* et titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 63,0 mg de HNO_3.

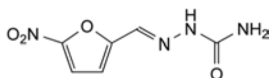
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1135
corrigé 6.0

NITROFURAL

Nitrofuralum



$C_6H_6N_4O_4$ M_r 198,1

[59-87-0]

DÉFINITION

2-[(5-Nitrofuran-2-yl)méthylène]diazanecarboxamide.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune ou jaune-brun.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière vive.*

Solution à examiner. Utilisez la solution préparée pour le dosage.

Région spectrale : 220-400 nm.

Maximums d'absorption : à 260 nm et 375 nm.

Rapport d'absorbance : A_{375}/A_{260} = 1,15 à 1,30.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *nitrofural SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de nitrofural dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *nitrofural SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *méthanol R, nitrométhane R* (10:90 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution de chlorhydrate de phénylhydrazine R.*

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez environ 1 mg de nitrofural dans 1 mL de *diméthylformamide R* et ajoutez 0,1 mL de *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R.* Il apparaît une coloration rouge-violet.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,0.

A 1,0 g de nitrofural, ajoutez 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R.* Agitez, puis filtrez.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de nitrofural dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *diacétate de (5-nitro-2-furyl)méthylène R* (impureté B) dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *nitrofural SCR* et 10 mg de *nitrofurantoïne R* dans la phase mobile et complétez à 100 mL avec la phase mobile. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* (40:60 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 310 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 10 fois le temps de rétention du nitrofural.

Temps de rétention : nitrofural = environ 3 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la nitrofurantoïne et au nitrofural.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,025 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de nitrofural.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nitrofural.

DOSAGE

Effectuez le dosage à l'abri d'une lumière vive. Dissolvez 60,0 mg de nitrofural dans 20 mL de *diméthylformamide R* et complétez à 500,0 mL avec de l'*eau R.* Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R.* Préparez dans les mêmes conditions une solution témoin avec 60,0 mg de *nitrofural SCR.* Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des 2 solutions au maximum d'absorption à 375 nm.

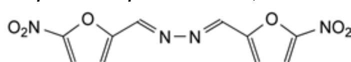
En tenant compte des absorbances mesurées et de la concentration des solutions, calculez la teneur en $C_6H_6N_4O_4$.

CONSERVATION

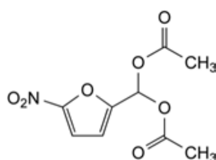
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. bis[(5-nitrofuran-2-yl)méthylène]diazane,

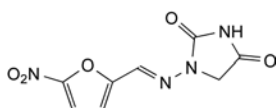


B. diacétate de (5-nitrofuran-2-yl)méthylène.

01/2008:0101
corrigé 6.0

NITROFURANTOÏNE

Nitrofurantoinum



$C_8H_6N_4O_5$ M_r 238,2
[67-20-9]

DÉFINITION

La nitrofurantoïne contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de 1-[[(5-nitrofuran-2-yl)méthylène]amino]imidazolidine-2,4-dione, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline jaune ou cristaux jaunes, très peu solubles dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, solubles dans le diméthylformamide.

IDENTIFICATION

A. *Effectuez l'essai à l'abri d'une lumière vive.* Examinez la solution préparée pour le dosage de 220 nm à 400 nm (*2.2.25*). Elle présente 2 maximums à 266 nm et à 367 nm. Le rapport entre les absorbances mesurées aux maximums à 367 nm et à 266 nm est de 1,36 à 1,42.

B. Dissolvez 10 mg environ de nitrofurantoïne dans 10 mL de *diméthylformamide R*. A 1 mL de cette solution, ajoutez 0,1 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M*. Il se développe une coloration brune.

ESSAI

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice HF_{254} R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,25 g de nitrofurantoïne dans un minimum de *diméthylformamide R* et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin. Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*acétone R*.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes de *méthanol R* et de 90 volumes de *nitrométhane R*. Laissez la plaque sécher à l'air, puis chauffez à 100-105 °C pendant 5 min. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. Pulvérisez de la *solution de chlorhydrate de phénylhydrazine R*. Chauffez la plaque à nouveau à 100-105 °C pendant 10 min. Si, lors de l'examen en lumière ultraviolette ou après pulvérisation, il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1,0 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de nitrofurantoïne, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de nitrofurantoïne, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Effectuez le dosage à l'abri d'une lumière vive. Dissolvez 0,120 g de nitrofurantoïne dans 50 mL de *diméthylformamide R* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec une solution contenant 18 g/L d'*acétate de sodium R* et 0,14 pour cent *V/V* d'*acide acétique glacial R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 367 nm en utilisant comme liquide de compensation la solution d'acétate de sodium prescrite ci-dessus.

Calculez la teneur en $C_8H_6N_4O_5$ en prenant 765 comme valeur de l'absorbance spécifique.

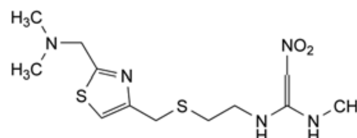
CONSERVATION

A l'abri de la lumière, à une température inférieure à 25 °C.

01/2008:1453
corrigé 6.0

NIZATIDINE

Nizatidinum



$C_{12}H_{21}N_5O_2S_2$ M_r 331,5
[76963-41-2]

DÉFINITION

(*EZ*)-*N*-[2-[[[2-[(Diméthylamino)méthyl]thiazol-4-yl]méthyl]sulfanyl]éthyl]-*N'*-méthyl-2-nitroéthène-1,1-diamine.

Teneur : 97,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, sensiblement blanche ou légèrement brunâtre.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 131 °C à 134 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de nizatidine dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximums d'absorption : à 242 nm et 325 nm.

Rapport d'absorbance : A_{325}/A_{242} = 2,2 à 2,5.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *nizatidine SCR*.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de nizatidine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg de *nizatidine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Monographies N-O

Solution témoin (b). Dissolvez 50 mg de *nizatidine SCR* et 50 mg de *chlorhydrate de ranitidine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *eau R, ammoniaque concentrée R1, 2-propanol R, acétate d'éthyle R* (2:4:15:25 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à ce que les taches soient nettement visibles. Examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,2 g de nizatidine dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 g/L et complétez à 20 mL avec la même solution acide.

pH (*2.2.3*) : 8,5 à 10,0.

Dissolvez 0,2 g de nizatidine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de nizatidine dans un mélange de 24 volumes de phase mobile B et de 76 volumes de phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de phases mobiles.

Solution à examiner (b). Dissolvez 15,0 mg de nizatidine dans un mélange de 24 volumes de phase mobile B et de 76 volumes de phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec le même mélange de phases mobiles.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de la solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 24 volumes de phase mobile B et de 76 volumes de phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 15,0 mg de *nizatidine SCR* dans un mélange de 24 volumes de phase mobile B et de 76 volumes de phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec le même mélange de phases mobiles.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *nizatidine SCR* et 0,5 mg d'*impureté F de nizatidine SCR* dans un mélange de 24 volumes de phase mobile B et de 76 volumes de phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de phases mobiles.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 5,9 g d'*acétate d'ammonium R* dans 760 mL d'*eau R*, ajoutez 1 mL de *diéthylamine R* et ajustez à pH 7,5 avec de l'*acide acétique R*,

– *phase mobile B* : *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	76	24
3 - 20	76 → 50	24 → 50
20 - 45	50	50
45 - 50	50 → 76	50 → 24
50 - 60	76	24

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (c).

Conformité du système :

– *temps de rétention* : nizatidine = 10 min à 20 min dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

– *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 pour le pic dû à la nizatidine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la nizatidine (1er pic) et à l'impureté F (2e pic) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),

– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,03 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,03 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de nizatidine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de nizatidine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nizatidine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : phase mobile B, phase mobile A (35:65 *V/V*).

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (b).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *temps de rétention* : nizatidine = 8 min à 10 min,

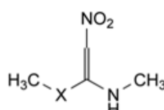
– *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 pour le pic dû à la nizatidine,

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 2,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en nizatidine à partir de la teneur déclarée de la *nizatidine SCR*.

IMPURETÉS

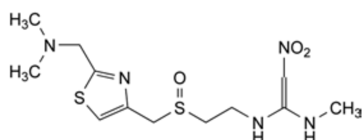
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K.



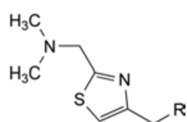
A. X = NH : *N,N'*-diméthyl-2-nitroéthène-1,1-diamine,

B. X = S : (*EZ*)-*N*-méthyl-1-(méthylsulfanyl)-2-nitroéthén-1-amine,

Monographies N-O



C. (*EZ*)-*N*-[2-[[[2-[(diméthylamino)méthyl]thiazol-4-yl]méthyl]sulfinyl]éthyl]-*N'*-méthyl-2-nitroéthène-1,1-diamine,

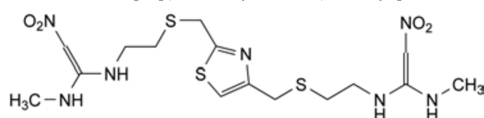


D. R = S-CH_2-CH_2-NH_2 : 2-[[[2-[(diméthylamino)méthyl]-thiazol-4-yl]méthyl]sulfanyl]éthanamine,

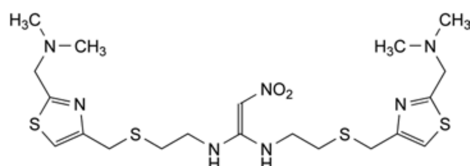
E. R = S-CH_2-CH_2-NH-CO-CH_2-NO_2 :*N*-[2-[[[2-[(diméthylamino)méthyl]thiazol-4-yl]méthyl]sulfanyl]éthyl]-2-nitroacétamide,

I. R = S-CH_2-CH_2-NH-CO-NH-CH_3 :*N*-[2-[[[2-[(diméthylamino)méthyl]thiazol-4-yl]méthyl]sulfanyl]éthyl]-*N'*méthylurée,

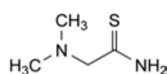
J. R = OH : [2-[(diméthylamino)méthyl]thiazol-4-yl]méthanol,



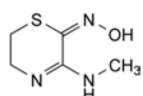
F. (*EZ*)-N^1,$N^{1'}$-[thiazole-2,4-diylbis(méthylènesulfanediyléthylène)]bis(*N'*-méthyl-2-nitroéthène-1,1-diamine),



G. *N*,*N'*-bis[2-[[[2-[(diméthylamino)méthyl]thiazol-4-yl]méthyl]sulfanyl]éthyl]-2-nitroéthène-1,1-diamine,



H. 2-(diméthylamino)thioacétamide,

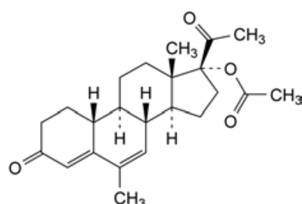


K. 3-(méthylamino)-5,6-dihydro-2*H*-1,4-thiazin-2-one oxime.

01/2008:1551
corrigé 6.0

NOMÉGESTROL (ACÉTATE DE)

Nomegestroli acetas



$C_{23}H_{30}O_4$ M_r 370,5
[58652-20-3]

DÉFINITION

Acétate de 6-méthyl-3,20-dioxo-19-norprégna-4,6-dién-17-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acétate de nomégestrol SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g d'acétate de nomégestrol dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 60,0 à – 64,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,500 g d'acétate de nomégestrol dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'acétate de nomégestrol dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 25,0 mg d'*impureté A d'acétate de nomégestrol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 25,0 mg d'*acétate de nomégestrol SCR* dans 20 mL de *méthanol R*, ajoutez 0,25 mL de solution témoin (b) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R, méthanol R, eau R* (24:38:38 *V/V/V*).

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 245 nm et à 290 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'acétate de nomégestrol.

Temps de rétention à 245 nm : acétate de nomégestrol = environ 17 min ; impureté A = environ 18,5 min.

Conformité du système : solution témoin (c) à 245 nm :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'acétate de nomégestrol.

Limites :

– *impureté A à 245 nm* : au maximum 0,4 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées à 245 nm* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
– *impuretés non spécifiées à 290 nm* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A à 290 nm et 245 nm* : au maximum 0,3 pour cent,
– *limite d'exclusion à 245 nm* : 0,1 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent),

Monographies N-O

– *limite d'exclusion à 290 nm* : 0,04 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acétate de nomégestrol.

DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg d'acétate de nomégestrol dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 287 nm.

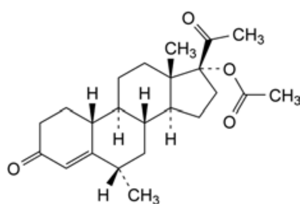
Calculez la teneur en $C_{23}H_{30}O_4$ en prenant 685 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A*.



A. acétate de 6α-méthyl-3,20-dioxo-19-norprégn-4-én-17-yle.

01/2008:1454

NONOXINOL 9

Nonoxinolum 9

DÉFINITION

α-(4-Nonylphényl)-ω-hydroxynona(oxyéthylène).

Mélange principalement composé d'éthers monononylphényliques de macrogols, de formule générale $C_9H_{19}C_6H_4$-$[OCH_2$-$CH_2]_n$-OH où la valeur *n* est de 9 en moyenne. Le nonoxinol 9 peut contenir des macrogols libres.

CARACTÈRES

Aspect : liquide visqueux, limpide, incolore ou jaune clair.

Solubilité : miscible à l'eau, à l'éthanol à 96 pour cent et aux huiles végétales.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *nonoxinol 9 SCR*.

Préparation : film entre 2 plaques de *chlorure de sodium R*.

B. Point de trouble (voir Essai).

ESSAI

Acidité ou alcalinité. Chauffez à ébullition pendant 1 min, en agitant continuellement 1,0 g de nonoxinol 9 avec 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Refroidissez et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,05 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 84 à 94.

Point de trouble : 52 °C à 58 °C.

Dissolvez 1,0 g de nonoxinol 9 dans 99 g d'*eau R*. Transvasez environ 30 mL de cette solution dans un tube à essai. Chauffez au bain-marie en agitant constamment, jusqu'à ce que la solution devienne trouble. Retirez alors le tube du bain-marie (de façon que la température n'augmente pas de plus de 2 °C) et continuez à agiter. Le point de trouble est la température à laquelle la solution redevient suffisamment limpide pour que le bulbe du thermomètre soit totalement et clairement visible.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et au maximum 10 ppm de dioxane.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de nonoxinol 9 dans de l'*eau distillée R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 2,00 g de nonoxinol 9.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,4 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nonoxinol 9.

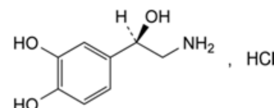
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0732

NORADRÉNALINE (CHLORHYDRATE DE)

Noradrenalini hydrochloridum



$C_8H_{12}ClNO_3$ M_r 205,6
[329-56-6]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (1*R*)-2-amino-1-(3,4-dihydroxyphényl)éthanol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou blanc-brun.

Solubilité : très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le chlorhydrate de noradrénaline se colore quand il est exposé à l'air et à la lumière.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de noradrénaline base préparée comme suit. Dissolvez 2 g de chlorhydrate de noradrénaline dans 20 mL d'une solution de *métabisulfite de sodium R* à 5 g/L et ajoutez de l'*ammoniaque R* jusqu'à réaction alcaline. Maintenez dans un bain d'eau glacée pendant 1 h, puis filtrez. Lavez le précipité avec 3 fois 2 mL d'*eau R*, puis avec 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et finalement 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Desséchez sous vide pendant 3 h.

Comparaison : examinez la noradrénaline base préparée comme ci-dessus, à partir d'une quantité appropriée de *tartrate de noradrénaline SCR*.

C. 0,2 mL de solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,500 g de chlorhydrate de noradrénaline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Monographies N-O

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée qu'un mélange de 0,2 mL de solution primaire bleue, de 0,4 mL de solution primaire jaune, de 0,4 mL de solution primaire rouge et de 9 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique dilué R* à 13,7 pour cent *V/V* (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,2 g de chlorhydrate de noradrénaline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Examinez la solution immédiatement.

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 4,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 37 à – 41 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Protégez les solutions de l'air. Chassez l'oxygène des phases mobiles au moyen d'azote R immédiatement avant utilisation. Remplissez complètement les flacons.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,125 g de chlorhydrate de noradrénaline dans la phase mobile A et complétez à 50 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de noradrénaline dans 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. A 1 mL de cette solution, ajoutez 0,1 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et exposez à la lumière UV à 254 nm pendant 90 min. Complétez à 10 mL avec la phase mobile A. La dégradation de la noradrénaline conduit à l'obtention de 2 pics, l'un avec une rétention relative d'environ 1,2 (composé non identifié) et l'autre avec une rétention relative d'environ 1,5 (impureté B). Utilisez cette solution pour identifier le pic dû à l'impureté B.

Solution témoin (c). Dissolvez 7,5 mg d'*impureté D de noradrénaline SCR* et 5 mg d'*impureté E de noradrénaline SCR* dans la phase mobile A et complétez à 100 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg d'*impureté F de noradrénaline SCR* dans la phase mobile A et complétez à 10 mL avec la phase mobile A. A 1 mL de cette solution, ajoutez 1 mL de solution témoin (c) et complétez à 20 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice monolithique octadécylsilylé pour chromatographie R,*
– *température* : 25 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 0,50 g d'*heptanesulfonate de sodium R* dans de l'*eau pour chromatographie R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant ; ajustez à pH 2,2 avec de l'*acide phosphorique R* ;
– *phase mobile B* : dissolvez 0,25 g d'*heptanesulfonate de sodium R* dans de l'*eau pour chromatographie R* et complétez à 500 mL avec le même solvant ; ajoutez 500 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* et ajustez le pH apparent à 2,4 avec de l'*acide phosphorique R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)	Débit (mL/min)
0 - 2,0	98	2	1,5
2,0 - 17,0	98 → 70	2 → 30	1,5
17,0 - 24,0	70 → 50	30 → 50	1,5
24,0 - 24,1	50 → 0	50 → 100	1,5 → 4,0
24,1 - 28,0	0	100	4,0
28,0 - 28,1	0 → 98	100 → 2	4,0
28,1 - 30,0	98	2	4,0 → 1,5

Détection : spectrophotomètre à 280 nm, à l'exception de l'impureté F : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (b) et (d).

Rétention relative par rapport à la noradrénaline (temps de rétention = environ 3 min) : impureté B = environ 1,5 ; impureté D = environ 2,8 ; impureté E = environ 3,0 ; impureté F = environ 6,9.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés D et E.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,3 ; impureté E = 0,3 ; impureté F = 1,5 ;
– *impureté D à 280 nm* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *impureté F à 254 nm* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés B, E à 280 nm* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées à 280 nm* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *somme des impuretés autres que D à 280 nm* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *somme des impuretés à 280 nm et de l'impureté F à 254 nm* : au maximum 0,7 pour cent ;
– *limite d'exclusion à 280 nm* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g de chlorhydrate de noradrénaline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de noradrénaline.

DOSAGE

Afin d'éviter un échauffement trop important du milieu réactionnel, mélangez uniformément pendant le titrage et arrêtez le titrage immédiatement après le point de fin de titrage.

Dissolvez 0,180 g de chlorhydrate de noradrénaline dans 50 mL d'*anhydride acétique R* et ajoutez 10 mL d'*acide formique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,56 mg de $C_8H_{12}ClNO_3$.

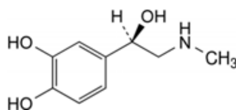
CONSERVATION

En récipient étanche ou, de préférence, en tube scellé sous vide ou sous gaz inerte, à l'abri de la lumière.

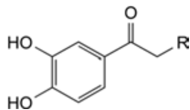
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, D, E, F.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, C, G.*

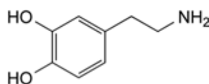


A. 4-[(1*R*)-1-hydroxy-2-(méthylamino)éthyl]benzène-1,2-diol (adrénaline),

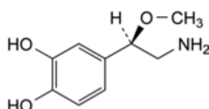


B. R = NH_2 : 2-amino-1-(3,4-dihydroxyphényl)éthanone (noradrénalone),

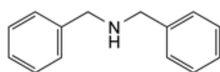
E. R = Cl : 2-chloro-1-(3,4-dihydroxyphényl)éthanone,



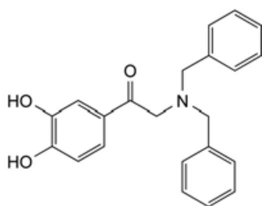
C. 4-(2-aminoéthyl)benzène-1,2-diol (dopamine),



D. 4-[(1*R*)-2-amino-1-méthoxyéthyl]benzène-1,2-diol (éther méthylique de noradrénaline),



F. *N*-benzyl-1-phénylméthanamine,



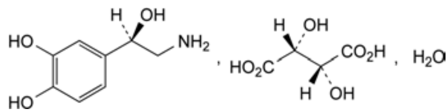
G. 2-(dibenzylamino)-1-(3,4-dihydroxyphényl)éthanone.

Monographies N-O

01/2008:0285

NORADRÉNALINE (TARTRATE DE)

Noradrenalini tartras



$C_{12}H_{17}NO_9,H_2O$ M_r 337,3

[108341-18-0]

DÉFINITION

Hydrogéno-(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutanedioate de (1*R*)-2-amino-1-(3,4-dihydroxyphényl)éthanol monohydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 2 g de tartrate de noradrénaline dans 20 mL d'une solution de *métabisulfite de sodium R* à 5 g/L et ajoutez de l'*ammoniaque R* jusqu'à réaction alcaline. Maintenez dans un bain d'eau glacée pendant 1 h, puis filtrez. Réservez le filtrat pour l'identification C. Lavez le précipité avec 3 fois 2 mL d'*eau R*, puis avec 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et finalement avec 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Desséchez sous vide pendant 3 h. A partir du résidu, préparez une solution à 20,0 g/L dans l'*acide chlorhydrique 0,5 M*. Le pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) de la noradrénaline base obtenue est de – 44 à – 48.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de noradrénaline base préparée d'après les indications de l'identification A.

Comparaison : examinez la noradrénaline base préparée d'après les indications de l'identification A, à partir d'une quantité appropriée de *tartrate de noradrénaline SCR*.

C. 0,2 mL du filtrat obtenu dans l'identification A donne la réaction (b) des tartrates (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,2 g de tartrate de noradrénaline dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Examinez la solution immédiatement.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Protégez les solutions de l'air. Chassez l'oxygène des phases mobiles au moyen d'azote R immédiatement avant utilisation. Remplissez complètement les flacons.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de tartrate de noradrénaline dans la phase mobile A et complétez à 50 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de tartrate de noradrénaline dans 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. A 1 mL de cette solution, ajoutez 0,1 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et exposez à la lumière UV à 254 nm pendant 90 min. Complétez à 10 mL avec la phase mobile A. La dégradation de la noradrénaline conduit à l'obtention de 2 pics, l'un avec une rétention relative d'environ 1,2 (composé non identifié) et l'autre avec une rétention relative d'environ 1,5 (impureté B). Utilisez cette solution pour identifier le pic dû à l'impureté B.

Solution témoin (c). Dissolvez 7,5 mg d'*impureté D de noradrénaline SCR* et 5 mg d'*impureté E de noradrénaline SCR* dans la phase mobile A et complétez à 100 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg d'*impureté F de noradrénaline SCR* dans la phase mobile A et complétez à 10 mL avec la phase mobile A. A 1 mL de cette solution, ajoutez 1 mL de solution témoin (c) et complétez à 20 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice monolithique octadécylsilylé pour chromatographie R*,
– *température* : 25 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 0,50 g d'*heptanesulfonate de sodium R* dans de l'*eau pour chromatographie R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant ; ajustez à pH 2,2 avec de l'*acide phosphorique R* ;
– *phase mobile B* : dissolvez 0,25 g d'*heptanesulfonate de sodium R* dans de l'*eau pour chromatographie R* et complétez à 500 mL avec le même solvant ; ajoutez 500 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R* et ajustez le pH apparent à 2,4 avec de l'*acide phosphorique R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)	Débit (mL/min)
0 - 2,0	98	2	1,5
2,0 - 17,0	98 → 70	2 → 30	1,5
17,0 - 24,0	70 → 50	30 → 50	1,5
24,0 - 24,1	50 → 0	50 → 100	1,5 → 4,0
24,1 - 28,0	0	100	4,0
28,0 - 28,1	0 → 98	100 → 2	4,0
28,1 - 30,0	98	2	4,0 → 1,5

Détection : spectrophotomètre à 280 nm, à l'exception de l'impureté F : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 μL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (b) et (d).

Rétention relative par rapport à la noradrénaline (temps de rétention = environ 3 min) : impureté B = environ 1,5 ; impureté D = environ 2,8 ; impureté E = environ 3,0 ; impureté F = environ 6,9.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés D et E.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,3 ; impureté E = 0,3 ; impureté F = 1,5 ;
– *impureté F à 254 nm* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés B, D, E à 280 nm* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées à 280 nm* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *somme des impuretés à 280 nm et de l'impureté F à 254 nm* : au maximum 0,3 pour cent ;
– *limite d'exclusion à 280 nm* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 4,5 pour cent à 5,8 pour cent, déterminé sur 0,500 g de tartrate de noradrénaline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de tartrate de noradrénaline.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de tartrate de noradrénaline dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*, en chauffant modérément si nécessaire. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de violet cristallisé R* jusqu'à virage au vert-bleu.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 31,93 mg de $C_{12}H_{17}NO_9$.

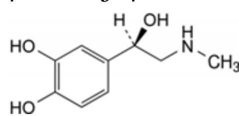
CONSERVATION

En récipient étanche ou de préférence en tube scellé sous vide ou sous gaz inerte, à l'abri de la lumière.

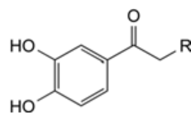
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *B, D, E, F*.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, C, G*.

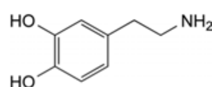


A. 4-[(1*R*)-1-hydroxy-2-(méthylamino)éthyl]benzène-1,2-diol (adrénaline),

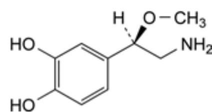


B. R = NH_2 : 2-amino-1-(3,4-dihydroxyphényl)éthanone (noradrénalone),

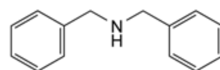
E. R = Cl : 2-chloro-1-(3,4-dihydroxyphényl)éthanone,



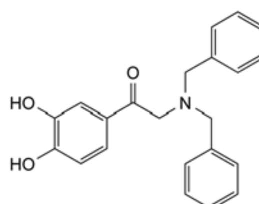
C. 4-(2-aminoéthyl)benzène-1,2-diol (dopamine),



D. 4-[(1*R*)-2-amino-1-méthoxyéthyl]benzène-1,2-diol (éther méthylique de noradrénaline),



F. *N*-benzyl-1-phénylméthanamine,

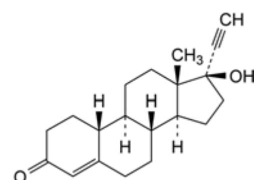


G. 2-(dibenzylamino)-1-(3,4-dihydroxyphényl)éthanone.

01/2008:0234
corrigé 7.0

NORÉTHISTÉRONE

Norethisteronum



$C_{20}H_{26}O_2$ M_r 298,4
[68-22-4]

DÉFINITION

17-Hydroxy-19-nor-17α-prégn-4-én-20-yn-3-one.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'acétone et dans l'éthanol anhydre.

Monographies N-O

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *noréthistérone SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 32,0 à – 37,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de noréthistérone dans de l'*acétone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de noréthistérone dans un mélange de 40 volumes d'*eau R* et de 60 volumes d'*acétonitrile R1* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *noréthisterone pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E, F, G et H) dans un mélange de 40 volumes d'*eau R* et de 60 volumes d'*acétonitrile R1* et complétez à 2,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 40 volumes d'*eau R* et de 60 volumes d'*acétonitrile R1.* Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec un mélange de 40 volumes d'*eau R* et de 60 volumes d'*acétonitrile R1.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *eau R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	63	37
20 - 25	63 → 20	37 → 80
25 - 35	20	80

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à longueur d'onde variable pouvant opérer à 254 nm et à 210 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et le chromatogramme fourni avec la *noréthistérone pour conformité du système SCR* pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E, F, G et H.

Rétention relative à 254 nm par rapport à la noréthisterone (temps de rétention = environ 10 min) : impureté H = environ 0,3 ; impureté A = environ 0,8 ; impureté B = environ 0,9 ; impureté G = environ 1,5 ; impureté C (à 210 nm) = environ 1,6 ; impureté D (à 210 nm) = environ 1,7 ; impureté E = environ 2,3 ; impureté F = environ 2,4.

Conformité du système : solution témoin (a) à 254 nm :

– *résolution* : séparation jusqu'à la ligne de base entre les pics dus à l'impureté B et à la noréthisterone,
– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,2, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté B.

Limites : spectrophotomètre à 254 nm :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 2,5 ; impureté E = 0,7 ; impureté F = 1,4 ; impureté H = 1,7 ;
– *impuretés E, G, H* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés A, B, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Limites : spectrophotomètre à 210 nm :

– *impuretés C, D* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de noréthistérone.

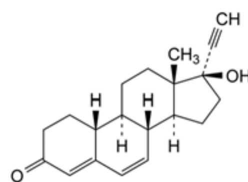
DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de noréthistérone dans 40 mL de *tétrahydrofurane R*. Ajoutez 10 mL d'une solution de *nitrate d'argent R* à 100 g/L et titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Rincez l'électrode avec de l'*acétone R* après chaque titrage.

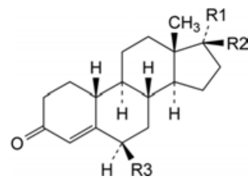
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 29,84 mg de $C_{20}H_{26}O_2$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G, H.*



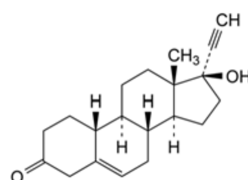
A. 17-hydroxy-19-nor-17α-prégna-4,6-dién-20-yn-3-one,



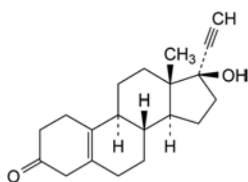
B. R1 + R2 = O, R3 = H : estr-4-ène-3,17-dione (norandrostènedione),

G. R1 = OH, R2 = C≡CH, R3 = H : 17-hydroxy-19-norprégn-4-én-20-yn-3-one (17-*épi*-noréthistérone),

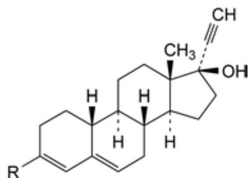
H. R1 = C≡CH, R2 = R3 = OH : 6β,17-dihydroxy-19-nor-17α-prégn-4-én-20-yn-3-one (6β-hydroxynoréthistérone),



C. 17-hydroxy-19-nor-17α-prégn-5-én-20-yn-3-one,



D. 17-hydroxy-19-nor-17α-prégn-5(10)-én-20-yn-3-one,



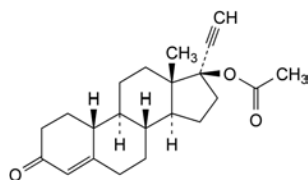
E. R = C≡CH : 3-éthynyl-19-nor-17α-prégna-3,5-dién-20-yn-17-ol,

F. R = O-C_2H_5 : 3-éthoxy-19-nor-17α-prégna-3,5-dién-20-yn-17-ol.

01/2008:0850
corrigé 6.0

NORÉTHISTÉRONE (ACÉTATE DE)

Norethisteroni acetas



$C_{22}H_{28}O_3$ M_r 340,5
[51-98-9]

DÉFINITION

Acétate de 3-oxo-19-nor-17α-prégn-4-én-20-yn-17-yle.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche à blanc-jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'alcool.

L'acétate de noréthistérone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *acétate de noréthistérone SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez l'acétate de noréthistérone et la substance de référence séparément dans le *chlorure de méthylène R*, évaporez à siccité au bain-marie et enregistrez les nouveaux spectres en utilisant les résidus.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) – 30 à – 35 (substance desséchée).

Dissolvez 0,500 g d'acétate de noréthistérone dans de l'*éthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'acétate de noréthistérone dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'*acétate de désoxycortone SCR* et 2 mg d'*acétate de noréthistérone SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* (60:40 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à longueur d'onde variable pouvant opérer à 254 nm et à 210 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'acétate de noréthistérone.

Rétention relative par rapport à l'acétate de noréthistérone (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,48 ; impureté D = environ 0,65 ; impureté E = environ 0,83 ; impureté C = inviron 1,35 ; impureté B = environ 1,40.

Conformité du système : solution témoin (a) à 254 nm :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à l'acétate de noréthistérone et à l'acétate de désoxycortone.

Limites : spectrophotomètre à 254 nm :

– *toute impureté* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 0,75 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,75 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Limites : spectrophotomètre à 210 nm :

– *toute impureté* ayant une rétention relative entre 1,0 et 1,6 par rapport à l'acétate de noréthistérone (temps de rétention = environ 10 min) : au maximum 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *total de ces impuretés* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acétate de noréthistérone.

DOSAGE

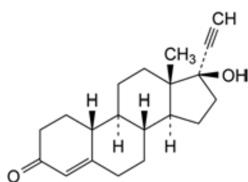
Dissolvez 0,200 g d'acétate de noréthistérone dans 40 mL de *tétrahydrofurane R*. Ajoutez 10 mL d'une solution de *nitrate d'argent R* à 100 g/L. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 34,05 mg de $C_{22}H_{28}O_3$.

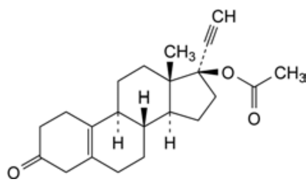
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

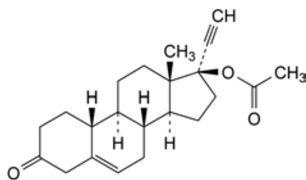
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: F, G.*



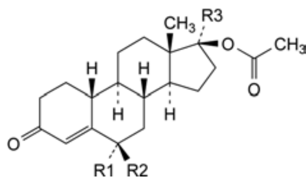
A. 17-hydroxy-19-nor-17α-prégn-4-én-20-yn-3-one (noréthistérone),



B. acétate de 3-oxo-19-nor-17α-prégn-5(10)-én-20-yn-17-yle,



C. acétate de 3-oxo-19-nor-17α-prégn-5-én-20-yn-17-yle,



D. R1 = H, R2 = CO-CH_3, R3 = C≡CH : acétate de 6β-acétyl-3-oxo-19-nor-17α-prégn-4-én-20-yn-17-yle,

E. R1 = R2 = H, R3 = CO-CH_3 : acétate de 3,20-dioxo-19-nor-17α-prégn-4-én-17-yle,

F. R1 = H, R2 = OH, R3 = C≡CH : acétate de 6β-hydroxy-3-oxo-19-nor-17α-prégn-4-én-20-yn-17-yle,

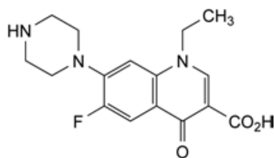
G. R1 + R2 = O, R3 = C≡CH : acétate de 3,6-dioxo-19-nor-17α-prégn-4-én-20-yn-17-yle.

Monographies N-O

07/2008:1248

NORFLOXACINE

Norfloxacinum



$C_{16}H_{18}FN_3O_3$ M_r 319,3
[70458-96-7]

DÉFINITION

Acide 1-éthyl-6-fluoro-4-oxo-7-(pipérazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaune pâle, hygroscopique, photosensible.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *norfloxacine SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,5 g de norfloxacine dans une solution préalablement filtrée d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L dans le *méthanol R* et complétez à 50 mL avec la même solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) ni plus fortement colorée que la solution témoin B_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Mélangez 5 volumes d'*acétonitrile R* et 95 volumes d'*eau R* préalablement ajustée à pH 2,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de norfloxacine dans 25 mL de solution A. Traitez aux ultrasons pendant 5 min et complétez à 50,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la solution A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (b). Dissolvez 4 mg de *norfloxacine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, E et H) dans 5 mL de solution A. Traitez aux ultrasons pendant 5 min et complétez à 10 mL avec la solution A.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice hexadécylamidylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm),
- *température* : 60 °C.

Phase mobile :
- *phase mobile A* : *eau R* ajustée à pH 2,0 avec de l'*acide phosphorique R*,
- *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	95	5
5 - 7	95 → 93	5 → 7
7 - 10	93 → 87	7 → 13
10 - 15	87 → 47	13 → 53
15 - 20	47 → 10	53 → 90

Débit : 1,4 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 265 nm.

Injection : 20 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *norfloxacine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, E et H.

Rétention relative par rapport à la norfloxacine (temps de rétention = environ 11 min) : impureté E = environ 0,97 ; impureté A = environ 1,5 ; impureté H = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus aux impuretés A et H,
- *rapport pic/vallée* : au minimum 5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la norfloxacine.

Limites :
- *impureté E* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 15 ppm.

2,0 g de norfloxacine satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 3 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sous vide poussé à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de norfloxacine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de norfloxacine dans un creuset de platine.

DOSAGE

Dissolvez 0,240 g de norfloxacine dans 80 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 31,93 mg de $C_{16}H_{18}FN_3O_3$.

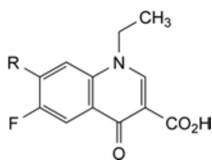
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

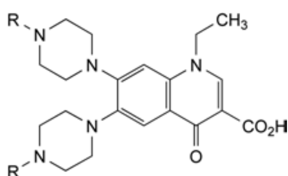
Impuretés spécifiées : E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D, F, G, H, I, J.*



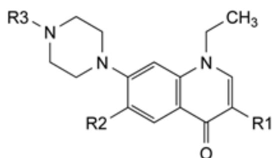
A. R = Cl : acide 7-chloro-1-éthyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,

B. R = $NH-CH_2-CH_2-NH_2$: acide 7-[(2-aminoéthyl)amino]-1-éthyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,



C. R = H : acide 1-éthyl-4-oxo-6,7-bis(pipérazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,

J. R = $CO-O-C_2H_5$: acide 6,7-bis[4-(éthoxycarbonyl)pipérazin-1-yl]-1-éthyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,

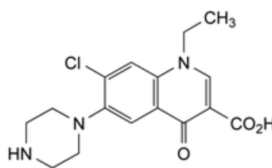


D. R1 = R3 = H, R2 = F : 1-éthyl-6-fluoro-7-(pipérazin-1-yl)quinoléin-4(1*H*)-one,

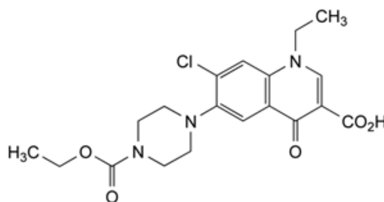
F. R1 = CO_2H, R2 = Cl, R3 = H : acide 6-chloro-1-éthyl-4-oxo-7-(pipérazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,

G. R1 = CO_2H, R2 = F, R3 = CHO : acide 1-éthyl-6-fluoro-7-(4-formylpipérazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,

H. R1 = CO_2H, R2 = F, R3 = $CO-O-C_2H_5$: acide 7-[4-(éthoxycarbonyl)pipérazin-1-yl]-1-éthyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,



E. acide 7-chloro-1-éthyl-4-oxo-6-(pipérazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,

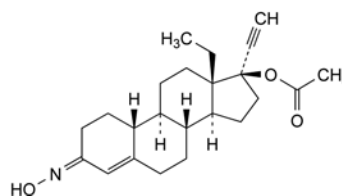


I. acide 7-chloro-6-[4-(éthoxycarbonyl)pipérazin-1-yl]-1-éthyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique.

01/2008:1732

NORGESTIMATE

Norgestimatum



$C_{23}H_{31}NO_3$ M_r 369,5
[35189-28-7]

DÉFINITION

Acétate de (3*EZ*)-13β-éthyl-3-(hydroxyimino)-18,19-dinor-17α-prégn-4-én-20-yn-17-yle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *norgestimate SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 42,0 à + 50,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,200 g de norgestimate dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *eau R, méthanol R* (1:4 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de norgestimate dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de *norgestimate pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté A) dans 4 mL de mélange de solvants.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* à particules sphériques (5 μm),
- *température* : 40 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R, tétrahydrofurane pour chromatographie R, eau R* (18:22:60 *V/V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 244 nm.

Injection : 25 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'isomère (*E*) du norgestimate.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *norgestimate pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport à l'isomère (*E*) du norgestimate (temps de rétention = environ 14 min) : impureté A = environ 0,7 ; isomère (*Z*) du norgestimate = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux isomères (*E*) et (*Z*) du norgestimate.

Limites :
- *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'isomère (*Z*) par 1,33,
- *impureté A* : au maximum 2 fois la somme de la surface des pics dus aux isomères (*Z*) et (*E*) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la somme de la surface des pics dus aux isomères (*Z*) et (*E*) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 3 fois la somme de la surface des pics dus aux isomères (*Z*) et (*E*) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la somme de la surface des pics dus aux isomères (*Z*) et (*E*) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Rapport isomère (*E*)/isomère (*Z*). Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner.

Calculez le rapport isomère (*E*)/isomère (*Z*) en divisant la surface du pic dû à l'isomère (*E*) par 1,33 fois la surface du pic dû à l'isomère (*Z*). Ce rapport est de 1,27 à 1,78.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 0,500 g de norgestimate.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de norgestimate dans 40 mL de *tétrahydrofurane R*. Ajoutez 10 mL d'une solution de *nitrate d'argent R* à 100 g/L et titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Rincez l'électrode à l'*acétone R* après chaque titrage.

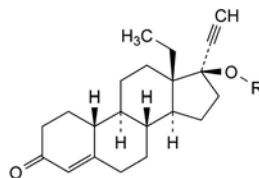
Si nécessaire, après plusieurs titrages, rééquilibrez l'électrode dans de l'*eau R* pendant 15 min afin d'obtenir des courbes de titrage plus nettes.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 36,95 mg de $C_{23}H_{31}NO_3$.

IMPURETÉS

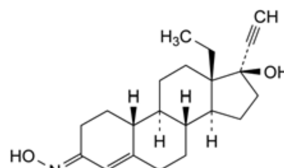
Impuretés spécifiées : A.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, D.*

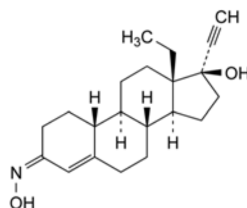


A. R = $CO\text{-}CH_3$: acétate de 13β-éthyl-3-oxo-18,19-dinor-17α-prégn-4-én-20-yn-17-yle (acétate de lévonorgestrel),

B. R = H : lévonorgestrel,



C. (3*E*)-13β-éthyl-3-(hydroxyimino)-18,19-dinor-17α-prégn-4-én-20-yn-17-ol ((*E*)-norelgestromine),

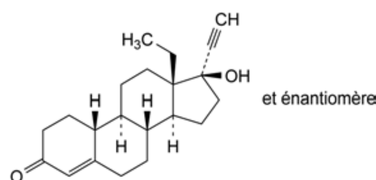


D. (3*Z*)-13β-éthyl-3-(hydroxyimino)-18,19-dinor-17α-prégn-4-én-20-yn-17-ol ((*Z*)-norelgestromine).

01/2008:0940
corrigé 6.0

NORGESTREL

Norgestrelum



$C_{21}H_{28}O_2$ M_r 312,5
[6533-00-2]

DÉFINITION

Le norgestrel contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de *rac*-13-éthyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-prégn-4-én-20-yn-3-one, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 0,5 g de norgestrel dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. L'angle de rotation optique (*2.2.7*) est de + 0,05° à – 0,05°.

B. Examinez le norgestrel par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *norgestrel SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,2 g de norgestrel dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 20 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Prélevez 4 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *norgestrel SCR* et 5 mg *d'éthinylestradiol SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acétate d'éthyle R* et de 80 volumes de *chlorure de méthylène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 100 g/L dans de l'*alcool R*, chauffez à 100-105 °C pendant 15 min et examinez immédiatement. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) et 2 d'entre elles au plus peuvent être plus intenses que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de norgestrel, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de norgestrel, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de norgestrel dans 45 mL de *tétrahydrofurane R*. Ajoutez 10 mL d'une solution de *nitrate d'argent R* à 100 g/L. Après 1 min, titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 31,25 mg de $C_{21}H_{28}O_2$.

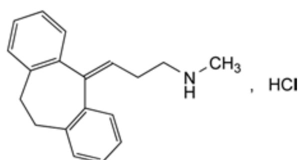
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2010:0941

NORTRIPTYLINE (CHLORHYDRATE DE)

Nortriptylini hydrochloridum



$C_{19}H_{22}ClN$ M_r 299,8

[894-71-3]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulén-5-ylidène)-*N*-méthylpropan-1-amine.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : C, E.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 216 °C à 220 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de nortriptyline dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 239 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 465 à 495.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de nortriptyline SCR*.

D. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de nortriptyline dans 3 mL d'*eau R* chaude, refroidissez et ajoutez 0,05 mL d'une solution de *quinhydrone R* à 25 g/L dans du *méthanol R*. Il se développe lentement une coloration rouge.

E. 50 mg de chlorhydrate de nortriptyline donnent la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez en chauffant légèrement 0,5 g de chlorhydrate de nortriptyline dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez en chauffant légèrement 0,2 g de chlorhydrate de nortriptyline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ; la solution est jaune. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ; la solution est rouge.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Protégez les solutions de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de nortriptyline dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg de *dibenzosubérone SCR* (impureté A) et 20 mg de *norcyclobenzaprine SCR* (impureté B) dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *nortriptyline pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté D) dans la phase mobile, ajoutez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques,
– *température* : 45 °C.

Phase mobile : mélangez 70 volumes de *méthanol R2* et 30 volumes d'une solution préparée comme suit : dissolvez 3,25 mL de *solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium*

Monographies N-O

(400 g/L) R et 0,68 g de *phosphate monopotassique R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 7,5 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 μL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la nortriptyline.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et D.

Rétention relative par rapport à la nortriptyline (temps de rétention = environ 13 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté D = environ 0,8 ; impureté B = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,4 entre les pics dus aux impuretés D et B, et au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté B et à la nortriptyline.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté D par 1,7,
– *impureté D* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate de nortriptyline satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de chlorhydrate de nortriptyline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de nortriptyline.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de nortriptyline dans 30 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* ajouté entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 29,98 mg de $C_{19}H_{22}ClN$.

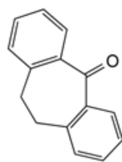
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

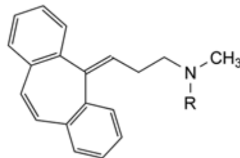
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, D.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, E, F, G, H, I, J.*

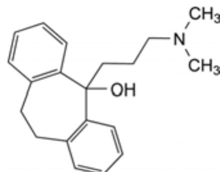


A. 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulén-5-one (dibenzosubérone),



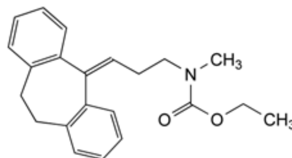
B. R = H : 3-(5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulén-5-ylidène)-*N*-méthylpropan-1-amine (norcyclobenzaprine),

E. R = CH_3 : 3-(5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulén-5-ylidène)-*N,N*-diméthylpropan-1-amine (cyclobenzaprine),

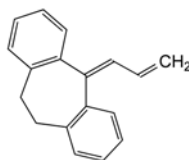


D. 5-[3-(diméthylamino)propyl]-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo-[*a,d*][7]annulén-5-ol,

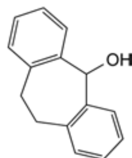
F. amitriptyline,



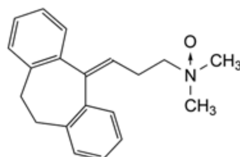
G. [3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulén-5-ylidène)propyl]méthylcarbamate d'éthyle,



H. 5-prop-2-én-1-ylidène-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo-[*a,d*][7]annulène,



I. 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulén-5-ol (dibenzosubérol),



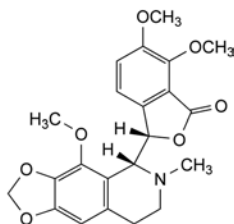
J. [3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulén-5-ylidène)propyl]diméthylamine oxyde (amitriptyline-*N*-oxyde).

Monographies N-O

01/2008:0516
corrigé 6.0

NOSCAPINE

Noscapinum



$C_{22}H_{23}NO_7$ M_r 413,4
[128-62-1]

DÉFINITION

(3*S*)-6,7-Diméthoxy-3-[(5*R*)-4-méthoxy-6-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-1,3-dioxolo[4,5-*g*]isoquinoléin-5-yl]isobenzofuran-1(3*H*)-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La noscapine se dissout dans les acides forts ; la dilution dans l'eau des solutions acides peut entraîner la précipitation de la base.

IDENTIFICATION

Première identification : C, E.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Point de fusion (*2.2.14*) : 174 °C à 177 °C.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *noscapine SCR*.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de noscapine dans de l'*acétone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *noscapine SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, éthanol à 96 pour cent R, acétone R, toluène R* (1:3:20:20 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution diluée d'iodobismuthate de potassium R*.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

E. A 20 mg de noscapine, ajoutez 10 mL d'*eau R* et agitez. La noscapine ne se dissout pas.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,2 g de noscapine dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Examinez immédiatement après.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 42 à + 48 (substance desséchée).

Dissolvez 0,500 g de noscapine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de noscapine dans 14 mL de *méthanol R* en chauffant légèrement. Refroidissez la solution et complétez à 20,0 mL avec de la *solution tampon phosphate pH 6,0 R1*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de papavérine R* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 1,5 mg de *chlorhydrate de papavérine R* dans 10 mL de solution à examiner et complétez à 50 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *méthanol R, solution tampon phosphate pH 6,0 R1* (350:650 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la noscapine.

Rétention relative par rapport à la noscapine (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus à la noscapine et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *total des autres impuretés* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g de noscapine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de noscapine.

DOSAGE

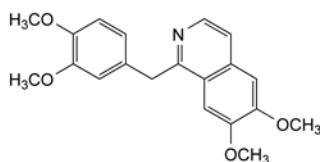
Dissolvez 0,350 g de noscapine dans 40 mL d'*acide acétique anhydre R*, en chauffant légèrement. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 41,34 mg de $C_{22}H_{23}NO_7$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

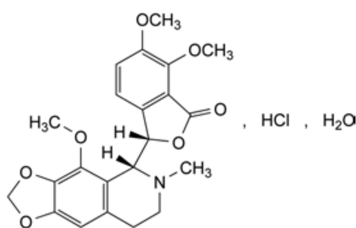


A. 1-(3,4-diméthoxybenzyl)-6,7-diméthoxyisoquinoléine (papavérine).

01/2008:0515
corrigé 6.0

NOSCAPINE (CHLORHYDRATE DE)

Noscapini hydrochloridum



$C_{22}H_{24}ClNO_7,H_2O$ M_r 467,9

DÉFINITION

Chlorhydrate de (3*S*)-6,7-diméthoxy-3-[(5*R*)-4-méthoxy-6-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-1,3-dioxolo[4,5-*g*]isoquinoléin-5-yl]isobenzofuran-1(3*H*)-one monohydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, hygroscopiques.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. Les solutions aqueuses sont faiblement acides ; la base peut précipiter lorsque ces solutions sont laissées au repos.

F : environ 200 °C, avec décomposition.

Monographies N-O

IDENTIFICATION

Première identification : C, E.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Point de fusion (*2.2.14*) du précipité obtenu dans l'identification E : 174 °C à 177 °C.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : examinez le précipité obtenu dans l'identification E.

Comparaison : *noscapine SCR*.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de chlorhydrate de noscapine dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 22 mg de *noscapine SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, éthanol à 96 pour cent R, acétone R, toluène R* (1:3:20:20 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution diluée d'iodobismuthate de potassium R*.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

E. Dissolvez environ 40 mg de chlorhydrate de noscapine dans un mélange de 2 mL d'*eau R* et de 3 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 1 mL d'*ammoniaque diluée R2*. Chauffez jusqu'à dissolution complète. Laissez refroidir en frottant la paroi du tube avec une baguette de verre. Filtrez ; le filtrat donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*). Lavez le précipité à l'*eau R* et séchez-le à 100-105 °C. Réservez le précipité pour les identifications B et C.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 ou JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de noscapine dans de l'*eau R*, ajoutez 0,3 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : au minimum 3,0.

Dissolvez 0,2 g de chlorhydrate de noscapine dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 38,5 à + 44,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,500 g de chlorhydrate de noscapine dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de noscapine dans 14 mL de *méthanol R* en chauffant légèrement. Refroidissez la solution et complétez à 20,0 mL avec la solution *tampon phosphate pH 6,0 R1*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de papaverine R* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 1,5 mg de *chlorhydrate de papavérine R* dans 10 mL de solution à examiner et complétez à 50 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *méthanol R, tampon phosphate pH 6,0 R1* (350:650 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la noscapine.

Rétention relative par rapport à la noscapine (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus à la noscapine et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),

– *total des autres impuretés* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 2,5 pour cent à 6,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,200 g de chlorhydrate de noscapine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de noscapine.

DOSAGE

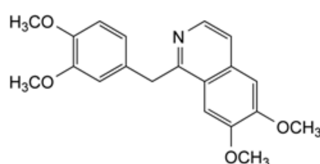
Dissolvez 0,400 g de chlorhydrate de noscapine dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 44,99 mg de $C_{22}H_{24}ClNO_7$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

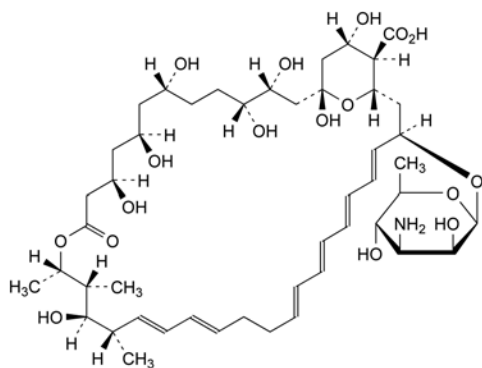


A. 1-(3,4-diméthoxybenzyl)-6,7-diméthoxyisoquinoléine (papavérine).

01/2008:0517

NYSTATINE

Nystatinum



$C_{47}H_{75}NO_{17}$ M_r 926

DÉFINITION

Substance antifongique obtenue par fermentation, en utilisant certaines souches de *Streptomyces noursei* comme microorganismes de production. Elle est constituée en majeure partie de tétraènes dont le composant principal est l'acide (1*S*,3*R*,4*R*,7*R*,9*R*,11*R*,15*S*,16*R*,17*R*,18*S*,19*E*,21*E*,25*E*,27*E*,29*E*,31*E*,33*R*,35*S*,36*R*,37*S*)-33-[(3-amino-3,6-didésoxy-β-D-mannopyranosyl)oxy]-1,3,4,7,9,11,17,37-octahydroxy-15,16,18-triméthyl-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,25,27,29,31-hexaène-36-carboxylique (nystatine A1).

Teneur : au minimum 4400 UI/mg, (substance desséchée) et au minimum 5000 UI/mg (substance desséchée) si la nystatine est destinée à l'administration par voie orale.

PRODUCTION

Si la nystatine n'est pas destinée à l'administration par voie cutanée, la méthode de production utilisée sera validée pour démontrer que le produit satisferait à l'essai suivant si celui-ci lui était appliqué.

Toxicité anormale (*2.6.9*). Injectez à chaque souris, par voie intrapéritonéale, une quantité de nystatine correspondant à au moins 600 UI en suspension dans 0,5 mL d'une solution de *gomme arabique R* à 5 g/L.

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaune à légèrement brunâtre, hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylformamide et dans le diméthylsulfoxyde, peu soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D.

A. Examinez la solution préparée pour l'essai d'absorbance de 220 nm à 350 nm (*2.2.25*). La solution présente 4 maximums d'absorption à 230 nm, 291 nm, 305 nm et 319 nm. Elle présente également un épaulement à 280 nm. Le rapport de l'absorbance mesurée au maximum d'absorption à 291 nm à celle mesurée au maximum d'absorption à 305 nm est de 0,61 à 0,73. Le rapport de l'absorbance mesurée au maximum d'absorption à 319 nm à celle mesurée au maximum d'absorption à 305 nm est de 0,83 à 0,96. Le rapport de l'absorbance mesurée au maximum d'absorption à 230 nm à celle mesurée à l'épaulement à 280 nm est de 0,83 à 1,25.
B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *nystatine SCR*.
C. A environ 2 mg de nystatine, ajoutez 0,1 mL d'*acide chlorhydrique R*. Il se développe une coloration brune.
D. A environ 2 mg de nystatine, ajoutez 0,1 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration brune qui vire au violet après quelques instants.
E. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de composition.
Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Absorbance (*2.2.25*). Dissolvez 0,10 g de nystatine dans un mélange de 5,0 mL d'*acide acétique glacial R* et de 50 mL de *méthanol R*, puis complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Mesurée au maximum à 305 nm dans les 30 min qui suivent la préparation de la solution, l'absorbance n'est pas inférieure à 0,60.

Composition. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation. *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de nystatine dans du *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *nystatine SCR* dans du *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de nystatine dans 25 mL de *méthanol R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. A 10,0 mL de solution, ajoutez 2,0 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Laissez reposer à température ambiante pendant 1 h.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec du *diméthylsulfoxyde R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *diméthylsulfoxyde R*.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 µm),
- *température* : 30 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : *acétonitrile R*, solution d'*acétate d'ammonium R* à 3,85 g/L (29:71 *V/V*),
- *phase mobile B* : solution d'*acétate d'ammonium R* à 3,85 g/L, *acétonitrile R* (40:60 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 25	100	0
25 - 35	100 → 0	0 → 100
35 - 45	0	100
45 - 50	0 → 100	100 → 0
50 - 55	100	0

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 305 nm.

Injection : 20 µL.

Temps de rétention : nystatine A1 = environ 14 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 3,5 entre les 2 pics principaux (temps de rétention = environ 13 min et 19 min).

Composition :

- *nystatine A1* : au minimum 85,0 pour cent,
- *tout autre composé* : au maximum 4,0 pour cent,
- *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ; ne tenez pas compte des pics dont le temps de rétention est inférieur à 2 min.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de nystatine satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,1 kPa pendant 3 h sur 1,000 g de nystatine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 3,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nystatine.

DOSAGE

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*). *Protégez les solutions de la lumière pendant tout le titrage.*

Dissolvez séparément la substance à examiner et la *nystatine SCR* dans du *diméthylformamide R*, puis diluez dans un mélange de 5 volumes de *diméthylformamide R* et de 95 volumes de solution tampon pH 6,0.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique dans les cas appropriés, que la substance est destinée uniquement à un usage par voie cutanée.

O

Octoxinol 10.. 2797
Octyldodécanol.. 2797
Octyle (gallate d').. 2798
Ofloxacine.. 2799
Oléique (acide).. 2800
Oléique (alcool).. 2800
Olive (huile d') raffinée.. 2801
Olive (huile d') vierge.. 2802
Olsalazine sodique.. 2803
Oméga-3 (esters éthyliques 60 d'acides).. 2805
Oméga-3 (esters éthyliques 90 d'acides).. 2807
Oméga-3 (triglycérides d'acides).. 2809
Oméprazole.. 2811
Oméprazole magnésique.. 2813
Oméprazole sodique.. 2814
Onagre (huile d') raffinée.. 2815
Ondansétron (chlorhydrate d') dihydraté.. 2816
Orbifloxacine pour usage vétérinaire.. 2818
Orciprénaline (sulfate d').. 2819
Orphénadrine (chlorhydrate d').. 2821
Orphénadrine (citrate d').. 2822
Ouabaïne.. 2823
Ouate viscose hydrophile.. 2824
Oxacilline sodique monohydratée.. 2825
Oxaliplatine.. 2828
Oxazépam.. 2830
Oxéladine (hydrogénocitrate d').. 2831
Oxfendazole pour usage vétérinaire.. 2833
Oxitropium (bromure d').. 2834
Oxolinique (acide).. 2835
Oxprénolol (chlorhydrate d').. 2836
Oxybuprocaïne (chlorhydrate d').. 2837
Oxybutynine (chlorhydrate d').. 2838
Oxycodone (chlorhydrate d').. 2839
Oxygène.. 2841
Oxymétazoline (chlorhydrate d').. 2841
Oxytétracycline (chlorhydrate d').. 2843
Oxytétracycline dihydratée.. 2845
Oxytocine.. 2846
Oxytocine (solution concentrée d').. 2847

Monographies
N-O

01/2008:1553

OCTOXINOL 10

Octoxinolum 10

DÉFINITION

α-[4-(1,1,3,3-Tétraméthylbutyl)phényl]-ω-hydroxydéca(oxyéthylène).

Mélange principalement composé d'éthers mono-octylphényliques de macrogols, de formule générale $C_8H_{17}C_6H_4$-[OCH_2-CH_2]$_n$-OH où la valeur *n* est de 10 en moyenne. L'octoxinol 10 peut contenir des macrogols libres.

CARACTÈRES

Aspect : liquide visqueux limpide, incolore ou jaune clair.

Solubilité : miscible à l'eau, à l'éthanol à 96 pour cent et aux huiles végétales.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *octoxinol 10 SCR*.

Préparation : films entre 2 plaques de *chlorure de sodium R*.

B. Point de trouble (voir Essai).

ESSAI

Acidité ou alcalinité. Chauffez à ébullition pendant 1 min, en agitant continuellement 1,0 g d'octoxinol 10 avec 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Refroidissez et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,05 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 85 à 101.

Point de trouble : 63 °C à 70 °C.

Dissolvez 1,0 g d'octoxinol 10 dans 99 g d'*eau R*. Transférez environ 30 mL de cette solution dans un tube à essai. Chauffez au bain-marie en agitant constamment jusqu'à ce que la solution devienne trouble. Retirez alors le tube à essai du bain-marie (de façon que la température n'augmente pas de plus de 2 °C) et continuez à agiter. Le point de trouble est la température à laquelle la solution devient suffisamment limpide pour que le bulbe du thermomètre soit totalement et clairement visible.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et au maximum 10 ppm de dioxane.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'octoxinol 10 dans de l'*eau distillée R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 2,00 g d'octoxinol 10.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,4 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'octoxinol 10.

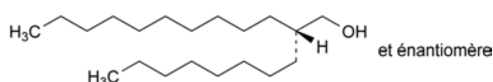
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:1136

OCTYLDODÉCANOL

Octyldodecanolum



[5333-42-6]

DÉFINITION

Produit de condensation d'alcools gras liquides saturés.

Teneur : au minimum 90 pour cent de (2*RS*)-2-octyldodécan-1-ol ($C_{20}H_{42}O$; M_r 298,6), le reste étant principalement constitué d'alcools apparentés.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, limpide, incolore ou jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent.

Densité : environ 0,840.

Indice de réfraction : environ 1,455.

IDENTIFICATION

A. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g d'octyldodécanol dans du *toluène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,20 g d'*octyldodécanol SCR* dans du *toluène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Plaque : plaque au gel de silice appropriée.

Phase mobile : *acétate d'éthyle R, toluène R* (5:95 *V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez environ 7 mL d'un mélange de 1 volume d'une solution de *vanilline R* à 25 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et de 4 volumes d'*acide sulfurique R* et chauffez à 130 °C pendant 5-10 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa couleur et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Acidité ou alcalinité. Mélangez soigneusement pendant 1 min 5,0 g d'octyldodécanol avec un mélange de 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*, de 2 mL d'*heptane R* et de 10 mL d'*eau R*. Si la couche aqueuse est bleue, le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,15 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Si la couche aqueuse est jaune, ajoutez 0,45 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* et agitez vigoureusement. Après séparation complète des couches, la couche aqueuse est bleue.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 2,50 g d'octyldodécanol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 175 à 190.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 8,0.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 5,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : au maximum 5,0.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'octyldodécanol satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 2,00 g d'octyldodécanol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'octyldodécanol.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,4 g de *tétradécane R* dans de l'*hexane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'octyldodécanol dans de la solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec la même solution.

Solution témoin. Dissolvez 0,100 g d'*octyldodécanol SCR* dans de la solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec la même solution.

Colonne :

– *matériau* : acier inoxydable,
– *dimensions* : *l* = 60 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)(divinyl)-siloxane R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 0,68 mL/min.

Rapport de division : 1 :50.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
	0 - 2	180
Colonne	2 - 22	180 → 280
	22 - 52	280
Chambre à injection		290
Détecteur		300

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Calculez la teneur en $C_{20}H_{42}O$ dans la substance à examiner.

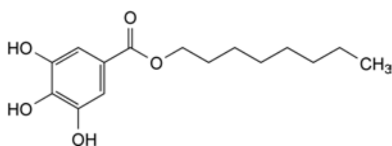
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:2057

OCTYLE (GALLATE D')

Octylis gallas



$C_{15}H_{22}O_5$ M_r 282,3

[1034-01-1]

DÉFINITION

3,4,5-Trihydroxybenzoate d'octyle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*).

Déterminez le point de fusion du gallate d'octyle. Mélangez en proportions égales du gallate d'octyle et du *gallate d'octyle SCR*, puis déterminez le point de fusion du mélange. La différence entre les 2 points de fusion (observés vers 101 °C) est au maximum de 2 °C.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'impureté A.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g de gallate d'octyle dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *gallate d'octyle SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg d'*acide gallique R* dans de l'*acétone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 5 mL avec la solution à examiner (a).

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acide formique anhydre R, formiate d'éthyle R, toluène R* (10:40:50 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL des solutions à examiner (a) et (b) et des solutions témoins (a), (c) et (d).

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air pendant 10 min.

Détection : pulvérisez un mélange de 1 volume de *solution de chlorure ferrique R1* et de 9 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Conformité du système : la solution témoin (d) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Limite : solution à examiner (a) :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

A 1,65 g de gallate d'octyle, ajoutez 50 mL d'*eau R*. Agitez pendant 5 min. Filtrez. 15 mL du filtrat satisfont à l'essai.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de gallate d'octyle satisfont à l'essai limite C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 70 °C sur 1,000 g de gallate d'octyle.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de gallate d'octyle.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de gallate d'octyle dans du *méthanol R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 200,0 mL avec du *méthanol R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 275 nm.

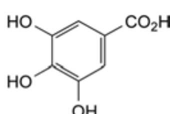
Calculez la teneur en $C_{15}H_{22}O_5$ en prenant 387 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

En récipient en matière non-métallique, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.



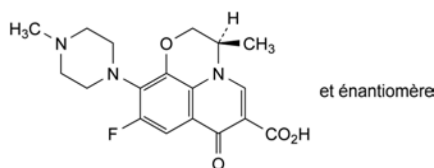
A. acide 3,4,5-trihydroxybenzoïque (acide gallique).

Monographies N-O

01/2011:1455

OFLOXACINE

Ofloxacinum



$C_{18}H_{20}FN_3O_4$ M_r 361,4
[82419-36-1]

DÉFINITION

Acide (3*RS*)-9-fluoro-3-méthyl-10-(4-méthylpipérazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylique.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune pâle ou jaune vif.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acide acétique glacial, peu soluble ou soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *ofloxacine SCR*.

ESSAI

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 0,300 g d'ofloxacine dans un mélange de 10 volumes de *méthanol R* et de 40 volumes de *chlorure de méthylène R* puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,25 à 440 nm.

Dissolvez 0,5 g d'ofloxacine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide.

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (10:40 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g d'ofloxacine dans le mélange de solvants et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 10,0 mg d'*impureté A d'ofloxacine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice* GF_{254} *pour CCM R* (2-10 μm).

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, acétate d'éthyle R* (10:10:20 *V/V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Limite :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,2 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (10:60 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'ofloxacine dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*impureté E d'ofloxacine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Mélangez 10 mL de solution et 5 mL de solution à examiner, puis complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile : dissolvez 4,0 g d'*acétate d'ammonium R* et 7,0 g de *perchlorate de sodium R* dans 1300 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 2,2 avec de l'*acide phosphorique R* et ajoutez 240 mL d'*acétonitrile R*.

Débit : ajustez de manière à obtenir un temps de rétention d'environ 20 min pour l'ofloxacine.

Détection : spectrophotomètre à 294 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'ofloxacine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté E.

Rétention relative par rapport à l'ofloxacine (temps de rétention = environ 20 min) : impureté B = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,5 ; impureté D = environ 0,7 ; impureté E = environ 0,9 ; impureté F = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté E et à l'ofloxacine.

Limites :

– *impuretés B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'ofloxacine satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g d'ofloxacine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'ofloxacine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g d'ofloxacine dans 100 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 36,14 mg de $C_{18}H_{20}FN_3O_4$.

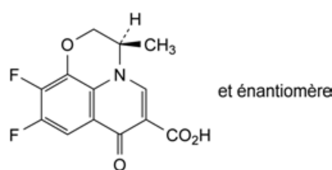
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

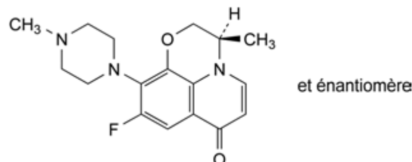
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

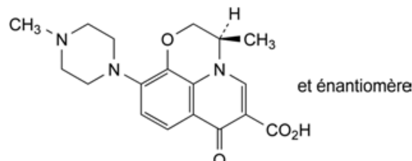
Monographies N-O



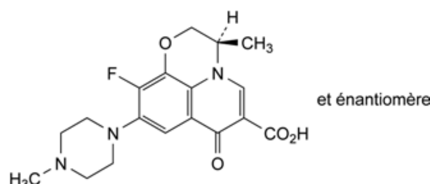
A. acide (3*RS*)-9,10-difluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylique (FPA),



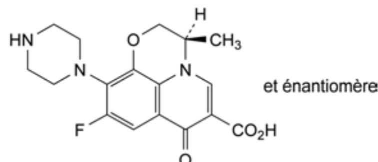
B. (3*RS*)-9-fluoro-3-méthyl-10-(4-méthylpipérazin-1-yl)-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-7-one,



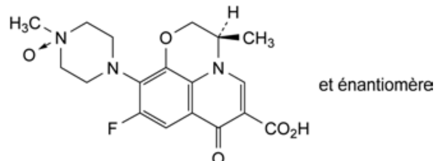
C. acide (3*RS*)-3-méthyl-10-(4-méthylpipérazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylique,



D. acide (3*RS*)-10-fluoro-3-méthyl-9-(4-méthylpipérazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylique,



E. acide (3*RS*)-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-10-(pipérazin-1-yl)-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazine-6-carboxylique,



F. 1-oxyde de 4-[(3*RS*)-6-carboxy-9-fluoro-3-méthyl-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*]-1,4-benzoxazin-10-yl]-1-méthylpipérazine.

01/2008:0799

OLÉIQUE (ACIDE)

Acidum oleicum

[112-80-1]

DÉFINITION

Acide (*Z*)-octadéc-9-énoïque ($C_{18}H_{34}O_2$; M_r 282,5), ainsi que des quantités variables d'acides gras saturés et d'autres acides gras insaturés. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

Teneur : 65,0 pour cent à 88,0 pour cent de $C_{18}H_{34}O_2$.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, limpide, jaunâtre à brunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, miscible à l'alcool et au chlorure de méthylène.

Densité : environ 0,892.

IDENTIFICATION

A. Indice d'acide (voir Essai).
B. Indice d'iode (voir Essai).
C. Composition en acides gras (voir Essai).
Acide margarique : au maximum 0,2 pour cent si l'acide oléique est d'origine végétale et au maximum 4,0 pour cent si l'acide oléique est d'origine animale.

ESSAI

Aspect de la substance. L'acide oléique n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin J_1 ou JB_1 (*2.2.2, Procédé I*).

Indice d'acide (*2.5.1*) : 195 à 204, déterminé sur 0,5 g d'acide oléique.

Indice d'iode (*2.5.4*) : 89 à 105.

Indice de peroxyde (*2.5.5*) : au maximum 10,0.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé C*).

Solution à examiner. Préparez selon les indications de la méthode mais en omettant l'hydrolyse initiale.

Composition en acides gras constitutifs de l'acide oléique :

– *acide myristique* : au maximum 5,0 pour cent,
– *acide palmitique* : au maximum 16,0 pour cent,
– *acide palmitoléique* : au maximum 8,0 pour cent,
– *acide stéarique* : au maximum 6,0 pour cent,
– *acide oléique* : 65,0 pour cent à 88,0 pour cent,
– *acide linoléique* : au maximum 18,0 pour cent,
– *acide linolénique* : au maximum 4,0 pour cent,
– *acides gras de longueur de chaîne supérieure à C_{18}* : au maximum 4,0 pour cent.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 2,00 g d'acide oléique.

CONSERVATION

En récipient étanche, bien rempli, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique l'origine de l'acide oléique (animale ou végétale).

01/2008:2073

OLÉIQUE (ALCOOL)

Alcohol oleicus

DÉFINITION

Mélange d'alcools insaturés et saturés à longue chaîne, principalement composé d'octadéc-9-énol (alcool oléique et alcool élaïdique ; $C_{18}H_{36}O$; M_r 268,5) qui peut être d'origine végétale ou animale.

CARACTÈRES

Aspect : liquide incolore à jaune pâle.

IDENTIFICATION

A. Indice d'hydroxyle (voir Essai).
B. Composition en alcools gras (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la substance. L'alcool oléique est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,458 à 1,460, déterminé à 25 °C.

Point de trouble : au maximum 10 °C.

Introduisez environ 60 g d'alcool oléique dans un récipient cylindrique à fond plat, d'un diamètre intérieur de 30-33,5 mm et d'une hauteur de 115-125 mm. Chauffez à 30 °C, refroidissez puis immergez le récipient dans un bain d'eau glacée, en plaçant la surface de l'échantillon au même niveau que la surface de l'eau. Insérez un thermomètre, servez-vous en comme d'une baguette pour agiter l'échantillon de façon rapide et régulière, dès que la température devient inférieure à 20 °C, et maintenez-le immergé pendant toute la durée de l'essai. Retirez le récipient du bain et examinez-le à intervalles réguliers. Le point de trouble est la température à laquelle la portion immergée du thermomètre, placé au centre du récipient en position verticale, n'est plus visible lorsqu'elle est observée horizontalement à travers le récipient et l'échantillon.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 1,0, déterminé sur 5,0 g d'alcool oléique.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 205 à 215.

Indice de saponification (*2.5.6*) : au maximum 2,0.

Composition en alcools gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Mélangez 25 mg d'alcool oléique et 1,0 mL de *chlorure de méthylène R.*

Solution témoin (a). Dissolvez dans du *chlorure de méthylène R*, 25 mg de chacun des réactifs suivants : *alcool arachidique R, alcool linolénique R, alcool linoléique R, alcool oléique R, alcool palmitique R* et *alcool stéarique R*, puis complétez à 5 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 5 mL avec du *chlorure de méthylène R.*

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*alcool linoléique R* et 1 g d'*alcool oléique R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 40 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film 1 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:11.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 1	170
	1 - 9	170 → 210
	9 - 65	210
Chambre à injection		270
Détecteur		280

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Identifiez les pics d'après le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Rétention relative par rapport à l'alcool oléique (temps de rétention = environ 30 min) : alcool palmitique = environ 0,6 ; alcool linolénique = environ 0,8 ; alcool linoléique = environ 0,9 ; alcool stéarique = environ 1,1 ; alcool arachidique = environ 1,9 (l'alcool élaïdique coélue avec l'alcool oléique).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,2 entre les pics dus à l'alcool linoléique et à l'alcool oléique.

Limites :

– *alcool palmitique* : au maximum 8,0 pour cent,
– *alcool stéarique* : au maximum 5,0 pour cent,
– *alcool oléique* (somme des alcools oléique et élaïdique) : au minimum 80,0 pour cent,
– *alcool linoléique* : au maximum 3,0 pour cent,
– *alcool linolénique* : au maximum 0,5 pour cent,
– *alcool arachidique* : au maximum 0,3 pour cent.

01/2010:1456

OLIVE (HUILE D') RAFFINÉE

Olivae oleum raffinatum

DÉFINITION

Huile grasse obtenue par raffinage de l'huile d'olive brute préparée à partir des drupes mûres d'*Olea europaea* L., par pression à froid ou par tout autre moyen mécanique approprié. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, transparent, incolore ou jaune-vert.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole (Eb : 50-70 °C).

Refroidie, l'huile d'olive raffinée devient trouble à 10 °C et se solidifie en masse butyreuse vers 0 °C.

Densité : environ 0,913.

IDENTIFICATION

A. Indice d'acide (voir Essai).

B. Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (*2.3.2*).

Résultats : le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme correspondant de la figure 2.3.2.-1. Pour certaines huiles d'olive, la différence entre la taille des taches E et F est moins prononcée que dans le chromatogramme correspondant de la figure 2.3.2.-1.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,3, déterminé sur 10,0 g d'huile d'olive raffinée.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 10,0, ou au maximum 5,0 si l'huile d'olive raffinée est destinée à la fabrication de préparations parentérales.

Insaponifiable : au maximum 1,5 pour cent.

Dans un ballon de 150 mL muni d'un réfrigérant à reflux, introduisez 5,0 g (*m* g) d'huile d'olive raffinée. Ajoutez 50 mL de *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium 2 M R* et chauffez au bain-marie pendant 1 h, en agitant fréquemment. Ajoutez par le haut du réfrigérant 50 mL d'*eau R* et agitez. Laissez refroidir, transvasez le contenu du ballon dans une ampoule à décantation et lavez à plusieurs reprises le ballon avec de l'*éther de pétrole R1* jusqu'à un volume total de 50 mL. Ajoutez les liquides de lavage dans l'ampoule à décantation. Agitez énergiquement pendant 1 min. Laissez reposer et transvasez la phase aqueuse dans une 2e ampoule à décantation. S'il se forme une émulsion, ajoutez de petits volumes d'*éthanol à 96 pour cent R* ou de solution concentrée d'*hydroxyde de potassium R*. Agitez la phase aqueuse avec 2 fois 50 mL d'*éther de pétrole R1*. Réunissez les solutions d'éther de pétrole dans une 3e ampoule à décantation et lavez avec 3 fois 50 mL d'*éthanol à 50 pour cent V/V R*. Dans un ballon taré de 250 mL, transvasez l'éther de pétrole. Lavez l'ampoule à décantation avec de petits volumes d'*éther de pétrole R1* et ajoutez les liquides de lavage dans le ballon taré. Evaporez l'éther de pétrole au bain-marie et desséchez le résidu à 100-105 °C pendant 15 min, en plaçant le ballon en position horizontale. Laissez refroidir dans un dessiccateur et pesez (*a* g). Répétez la dessiccation par périodes successives de 15 min, jusqu'à ce que la différence de masse entre 2 pesées successives ne dépasse pas 0,1 pour cent. Dissolvez le résidu dans 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, neutralisé au préalable en présence de 0,1 mL

Monographies N-O

de *solution de bleu de bromophénol R* et titrez, si nécessaire, par l'*acide chlorhydrique 0,1 M* (*b* mL).

Calculez la teneur pour cent de l'insaponifiable à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{100\,(a - 0,032b)}{m}$$

Si la valeur de 0,032*b* est supérieure à 5 pour cent de la valeur de *a*, l'essai n'est pas valable et doit être répété.

Impuretés à réaction alcaline (*2.4.19*). L'huile d'olive raffinée satisfait à l'essai.

Absorbance spécifique (*2.2.25*) : au maximum 1,20, déterminé au maximum d'absorption à 270 nm.

A 1,00 g d'huile d'olive raffinée ajoutez du *cyclohexane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile d'olive raffinée :

- *acides gras saturés de longueur de chaîne inférieure à* C_{16} : au maximum 0,1 pour cent,
- *acide palmitique* : 7,5 pour cent à 20,0 pour cent,
- *acide palmitoléique* : au maximum 3,5 pour cent,
- *acide stéarique* : 0,5 pour cent à 5,0 pour cent,
- *acide oléique* : 56,0 pour cent à 85,0 pour cent,
- *acide linoléique* : 3,5 pour cent à 20,0 pour cent,
- *acide linolénique* : au maximum 1,2 pour cent,
- *acide arachidique* : au maximum 0,7 pour cent,
- *acide éicosénoïque* : au maximum 0,4 pour cent,
- *acide béhénique* : au maximum 0,2 pour cent,
- *acide lignocérique* : au maximum 0,2 pour cent.

Stérols (*2.4.23*).

Composition de la fraction stérolique de l'huile d'olive raffinée :

- *cholestérol* : au maximum 0,5 pour cent,
- *campestérol* : au maximum 4,0 pour cent,
- *Δ7-stigmastérol* : au maximum 0,5 pour cent,
- *somme des teneurs en Δ5,23-stigmastadiénol, clérostérol, β-sitostérol, sitostanol, Δ5-avénastérol et Δ5,24-stigmastadiénol* : au minimum 93,0 pour cent.

La teneur en stigmastérol n'est pas supérieure à celle du campestérol.

Huile de sésame. Dans une éprouvette de verre à bouchon rodé, agitez 10 mL d'huile d'olive raffinée pendant environ 1 min avec un mélange de 0,5 mL d'une solution de *furfural R* à 0,35 pour cent *V/V* dans l'*anhydride acétique R* et de 4,5 mL d'*anhydride acétique R*. Filtrez sur un papier filtre imprégné d'*anhydride acétique R*. Au filtrat, ajoutez 0,2 mL d'*acide sulfurique R*. Il ne se développe pas de coloration vert-bleu.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'huile d'olive raffinée.

CONSERVATION

En récipient bien rempli, à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 25 °C. L'huile d'olive raffinée destinée à la fabrication de préparations parentérales est conservée sous gaz inerte.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales,
- le nom du gaz inerte utilisé.

Monographies N-O

01/2010:0518

OLIVE (HUILE D') VIERGE

Olivae oleum virginale

DÉFINITION

Huile grasse obtenue à partir des drupes mûres d'*Olea europaea* L., par pression à froid ou par tout autre moyen mécanique approprié.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, transparent, jaune ou jaune-vert.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole (Eb : 50-70 °C).

Refroidie, l'huile d'olive vierge devient trouble à 10 °C et se solidifie en masse butyreuse vers 0 °C.

Densité : environ 0,913.

IDENTIFICATION

Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (*2.3.2*).

Résultats : le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme correspondant de la figure 2.3.2.-1. Pour certaines huiles d'olive, la différence entre la taille des taches E et F est moins prononcée que dans le chromatogramme correspondant de la figure 2.3.2.-1.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0, déterminé sur 5,0 g d'huile d'olive vierge.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 20,0.

Insaponifiable : au maximum 1,5 pour cent.

Dans un ballon de 150 mL muni d'un réfrigérant à reflux, introduisez 5,0 g (*m* g) d'huile d'olive vierge. Ajoutez 50 mL de *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium 2 M R* et chauffez au bain-marie pendant 1 h, en agitant fréquemment. Ajoutez par le haut du réfrigérant 50 mL d'*eau R* et agitez. Laissez refroidir, transvasez le contenu du ballon dans une ampoule à décantation et lavez à plusieurs reprises le ballon avec de l'*éther de pétrole R1* jusqu'à un volume total de 50 mL. Ajoutez les liquides de lavage dans l'ampoule à décantation. Agitez énergiquement pendant 1 min. Laissez reposer et transvasez la phase aqueuse dans une 2e ampoule à décantation. S'il se forme une émulsion, ajoutez de petits volumes d'*éthanol à 96 pour cent R* ou d'une solution concentrée d'*hydroxyde de potassium R*. Agitez la phase aqueuse avec 2 fois 50 mL d'*éther de pétrole R1*. Réunissez les solutions d'éther de pétrole dans une 3e ampoule à décantation et lavez avec 3 fois 50 mL d'*éthanol à 50 pour cent V/V R*. Transvasez l'éther de pétrole dans un ballon taré de 250 mL. Lavez l'ampoule à décantation avec de petits volumes d'*éther de pétrole R1* et ajoutez les liquides de lavage dans le ballon taré. Evaporez l'éther de pétrole au bain-marie et desséchez le résidu à 100-105 °C pendant 15 min, en plaçant le ballon en position horizontale. Laissez refroidir dans un dessiccateur et pesez (*a* g). Répétez la dessiccation par périodes successives de 15 min, jusqu'à ce que la différence de masse entre 2 pesées successives ne dépasse pas 0,1 pour cent. Dissolvez le résidu dans 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, neutralisé au préalable en présence de 0,1 mL de *solution de bleu de bromophénol R* et titrez, si nécessaire, par l'*acide chlorhydrique 0,1 M* (*b* mL).

Calculez la teneur pour cent de l'insaponifiable à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{100\,(a - 0,032b)}{m}$$

Si la valeur de 0,032*b* est supérieure à 5 pour cent de la valeur de *a*, l'essai n'est pas valable et doit être répété.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,20 à 270 nm. Le rapport entre l'absorbance à 232 nm et celle à 270 nm est supérieur à 8.

A 1,00 g d'huile d'olive vierge ajoutez du *cyclohexane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile d'olive vierge :

- *acides gras saturés de longueur de chaîne inférieure à C_{16}* : au maximum 0,1 pour cent,
- *acide palmitique* : 7,5 pour cent à 20,0 pour cent,
- *acide palmitoléique* : au maximum 3,5 pour cent,
- *acide stéarique* : 0,5 pour cent à 5,0 pour cent,
- *acide oléique* : 56,0 pour cent à 85,0 pour cent,
- *acide linoléique* : 3,5 pour cent à 20,0 pour cent,
- *acide linolénique* : au maximum 1,2 pour cent,
- *acide arachidique* : au maximum 0,7 pour cent,
- *acide éicosénoïque* : au maximum 0,4 pour cent,
- *acide béhénique* : au maximum 0,2 pour cent,
- *acide lignocérique* : au maximum 0,2 pour cent.

Stérols (*2.4.23*).

Composition de la fraction stérolique de l'huile d'olive vierge :

- *cholestérol* : au maximum 0,5 pour cent,
- *campestérol* : au maximum 4,0 pour cent,
- *Δ7-stigmastérol* : au maximum 0,5 pour cent,
- *somme des teneurs en Δ5,23-stigmastadiénol, clérostérol, β-sitostérol, sitostanol, Δ5-avénastérol et Δ5,24-stigmastadiénol* : au minimum 93,0 pour cent.

La teneur en stigmastérol n'est pas supérieure à celle du campestérol.

Huile de sésame. Dans une éprouvette de verre à bouchon rodé, agitez 10 mL d'huile d'olive vierge pendant environ 1 min avec un mélange de 0,5 mL d'une solution de *furfural R* à 0,35 pour cent *V/V* dans l'*anhydride acétique R* et de 4,5 mL d'*anhydride acétique R*. Filtrez sur un filtre papier imprégné d'*anhydride acétique R*. Au filtrat, ajoutez 0,2 mL d'*acide sulfurique R*. Il ne se développe pas de coloration vert-bleu.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'huile d'olive vierge.

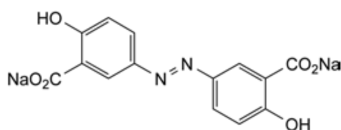
CONSERVATION

En récipient bien rempli, à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 25 °C.

01/2008:1457
corrigé 6.0

OLSALAZINE SODIQUE

Olsalazinum natricum



$C_{14}H_8N_2Na_2O_6$ — M_r 346,2

[6054-98-4]

DÉFINITION

3,3'-Diazènediylbis(6-hydroxybenzoate) de disodium.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline fine, jaune.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, soluble dans le diméthylsulfoxyde, très peu soluble dans le méthanol.

L'olsalazine sodique présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg d'olsalazine sodique dans 5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec une solution de *phosphate monosodique R* à 7,8 g/L ajustée à pH 7,2 avec de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* (solution tampon). Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la solution tampon.

Région spectrale : 240 nm à 400 nm.

Maximums d'absorption : à 255 nm et 362 nm.

Rapport des absorbances : A_{255}/A_{362} = 0,53 à 0,56.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *olsalazine sodique SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'olsalazine sodique dans un mélange de 1 volume d'*ammoniaque diluée R2* et de 4 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*, et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*olsalazine sodique SCR* dans un mélange de 1 volume d'*ammoniaque diluée R2* et de 4 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*, et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *sulfasalazine SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 5 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide formique anhydre R, acétone R, chlorure de méthylène R* (5:50:60 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- le chromatogramme présente 2 taches séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. A 0,5 g d'olsalazine sodique, ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez progressivement jusqu'à la calcination et continuez le chauffage jusqu'à obtention d'un résidu presque blanc ou, au plus, grisâtre. Effectuez la calcination à une température pouvant aller jusqu'à 800 ± 50 °C. Dissolvez le résidu dans 10 mL d'*eau R* bouillante, puis filtrez. 2 mL du filtrat donnent la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Acétate. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,125 g d'olsalazine sodique dans 25,0 mL d'*eau R* et ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Centrifugez, puis filtrez la solution sur un filtre de 0,45 µm et sur un filtre approprié à l'élimination des chlorures.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,140 g d'*acétate de sodium R*, 0,150 g de *formiate de sodium R* et 0,180 g de *sulfate de potassium R* dans 100,0 mL d'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Utilisez des quantités appropriées d'*acétate de sodium R* pour préparer au moins 5 solutions témoins contenant 10-50 μg/mL d'acétate.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 9 mm,
- *phase stationnaire* : *résine à exclusion d'ions pour chromatographie R* présentant une capacité d'environ 27 meq/colonne.

Colonne de suppression.

Phase mobile : *acide chlorhydrique 0,0001 M.*

Débit : 0,9 mL/min.

Détection : détecteur de conductivité à 10 μs·cm^{-1}.

Injection : 0,1 mL.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- le chromatogramme présente 3 pics séparés.

Déterminez la concentration en acétate de la solution à examiner à partir de la courbe d'étalonnage établie en prenant la moyenne des résultats obtenus à partir des solutions témoins. Mesurez la surface du pic dû à l'acétate. Calculez la teneur pour cent en acétate à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{2,6\,c}{m}$$

c = concentration en acétate de la solution à examiner, en microgrammes par millilitre, déterminée par interpolation linéaire de la courbe d'étalonnage pour la solution témoin (b),

m = masse de l'échantillon, en milligrammes.

Limite :

- *acétate* : au maximum 1,0 pour cent.

Acide méthanesulfonique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,25 g d'olsalazine sodique dans 20 mL d'*eau R*, ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Centrifugez, puis filtrez la solution à travers un filtre de 0,45 μm et un filtre approprié à l'élimination des chlorures.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,25 g d'*acide méthanesulfonique R* dans 50 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,58 g d'*acétate de sodium R* et 0,08 g de *chlorure de sodium R* puis complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,10 g d'*acide méthanesulfonique R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 3,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Précolonne :

- *dimensions* : l = 0,035 m, Ø = 4 mm,
- *phase stationnaire* : *résine pour chromatographie ionique en phase inversée R* (10 μm).

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4 mm,
- *phase stationnaire* : *résine pour chromatographie ionique en phase inversée R* (10 μm).

Phase mobile : mélangez 10 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 990 volumes d'une solution contenant 1,6 g/L d'*hydroxyde de tétrabutylammonium R* et 0,053 g/L de *carbonate de sodium anhydre R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : détecteur de conductivité à 50 μs·cm^{-1}.

Injection : 100 μL.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- le chromatogramme présente 3 pics séparés.

Limite :

- *acide méthanesulfonique* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg d'olsalazine sodique dans la phase mobile A et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg d'*olsalazine sodique pour essai de validité SCR* dans la phase mobile A et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
- *température* : 30 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : dissolvez 2,38 g d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* et 3,6 g de *phosphate disodique dihydraté R* dans 900 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 7,6 avec une *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* ; complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R* ; mélangez 700 mL de cette solution tampon à 300 mL de *méthanol R* ;
- *phase mobile B* : dissolvez 4,75 g d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* et 3,6 g de *phosphate disodique dihydraté R* dans 900 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 7,6 avec une *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* ; complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R* ; mélangez 350 mL de cette solution tampon à 650 mL de *méthanol R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	55	45
15 - 45	55 → 0	45 → 100
45 - 50	0 → 55	100 → 45
50 - 65	55	45

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 360 nm.

Injection : 20 μL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec l'*olsalazine sodique pour essai de validité SCR*.

Limites :

- *impuretés A, B, C, D, E, F, G, H, I* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) et un seul au plus de ces pics peut présenter une surface supérieure à celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
- *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,025 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'olsalazine sodique satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 150 °C sur 1,000 g d'olsalazine sodique.

DOSAGE

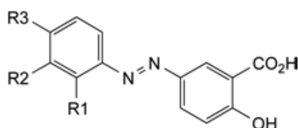
Dissolvez 0,100 g d'olsalazine sodique dans 15 mL d'*éthylèneglycol R*. Ajoutez 40 mL de *dioxane R* et 0,2 mL d'une solution de *chlorure de potassium R* à 224 g/L. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

Corrigez le volume consommé pour la teneur en acétate, en prenant 59,0 comme masse moléculaire de l'acétate.

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 17,31 mg de $C_{14}H_8N_2Na_2O_6$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I.



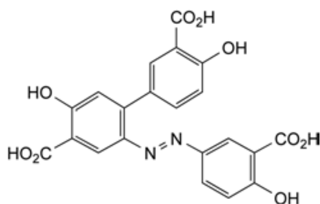
A. R1 = H, R2 = CO_2H, R3 = OCH_3 : acide 6-hydroxy-6′-méthoxy-3,3′-diazènediyldibenzoïque,

B. R1 = OH, R2 = CO_2H, R3 = H : acide 2,6′-dihydroxy-3,3′-diazènediyldibenzoïque,

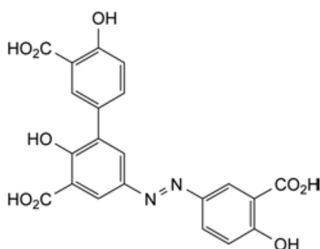
C. R1 = R2 = H, R3 = OH : acide 2-hydroxy-5-[(4-hydroxyphényl)diazényl]benzoïque,

D. R1 = H, R2 = CO_2H, R3 = Cl : acide 6-chloro-6′-hydroxy-3,3′-diazènediyldibenzoïque,

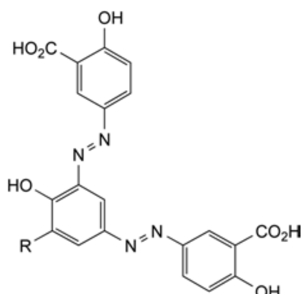
E. R1 = H, R2 = CO-CH_2-SO_3H, R3 = OH : acide 2-hydroxy-5-[[4-hydroxy-3-(sulfoacétyl)phényl)diazényl]benzoïque,



F. acide 2′-[(3-carboxy-4-hydroxyphényl)diazényl]-4,5′-dihydroxybiphényle-3,4′dicarboxylique,



G. acide 5-[(3-carboxy-4-hydroxyphényl)diazényl]-2,4′-dihydroxybiphényle-3,3′-dicarboxylique,



H. R = CO_2H : acide 3,3′-[5-carboxy-4-hydroxy-1,3-phénylènebis(diazènediyl)]bis(6-hydroxybenzoïque),

I. R = H : acide 3,3′-[4-hydroxy-1,3-phénylènebis-(diazènediyl)]bis(6-hydroxybenzoïque).

01/2009:2063

OMÉGA-3 (ESTERS ÉTHYLIQUES 60 D'ACIDES)

Omega-3 acidorum esteri ethylici 60

DÉFINITION

Esters éthyliques de l'acide *alpha*-linolénique (C18:3 n-3), de l'acide moroctique (C18:4 n-3), de l'acide eicosatétraénoïque (C20:4 n-3), de l'acide timnodonique (eicosapentaénoïque) (C20:5 n-3 ; EPA), de l'acide héneicosapentaénoïque (C21:5 n-3), de l'acide clupanodonique (C22:5 n-3) et de l'acide cervonique (docosahexaénoïque) (C22:6 n-3 ; DHA). Les esters éthyliques 60 d'acides oméga-3 sont obtenus par transestérification de l'huile extraite des tissus de poissons appartenant entre autres à la famille des *Engraulidae, Carangidae, Clupeidae, Osmeridae, Salmonidae et Scombridae* et par des procédés ultérieurs de purification physicochimique comprenant la distillation moléculaire. La teneur minimale en esters éthyliques d'acides oméga-3 totaux et les teneurs minimales en esters éthyliques des acides oméga-3 EPA et DHA sont indiquées dans le tableau 2063.-1.

Tableau 2063.-1

Esters éthyliques d'acides oméga-3 totaux	**Esters éthyliques d'EPA et DHA**	**Esters éthyliques d'EPA**	**Esters éthyliques de DHA**
Teneur minimale (pour cent)			
65	50	25	20
60	50	-	40
55	50	40	-

Des antioxydants autorisés peuvent être ajoutés à des concentrations ne dépassant pas les teneurs fixées par l'Autorité compétente.

CARACTÈRES

Aspect : liquide jaune pâle.

Faible odeur de poisson.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone, dans l'éthanol à 96 pour cent, dans l'heptane et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage des esters éthyliques d'EPA et de DHA.

Résultats : les pics dus à l'ester éthylique de l'acide eicosapentaénoïque et à l'ester éthylique de l'acide docosahexaénoïque dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention aux pics correspondants dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. La substance à examiner satisfait aux limites du dosage des esters éthyliques d'acides oméga-3 totaux.

ESSAI

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,60 à 233 nm.

Diluez 0,300 g de substance à examiner dans du *triméthylpentane R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec du *triméthylpentane R*.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0, déterminé sur 10 g de substance à examiner dans 50 mL du mélange de solvants prescrit.

Indice d'anisidine (*2.5.36*) : au maximum 20,0.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 10,0.

Oligomères et glycérides partiels. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Diluez 50,0 mg de substance à examiner dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg de *monodocosahexaénoïne R*, 30 mg de *didocosahexaénoïne R* et 20 mg de *tridocosahexaénoïne R* dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Colonne 1 :

- *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
- *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (7 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm.

Colonnes 2 et 3 (ces 2 dernières étant les plus proches de l'injecteur) :

- *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
- *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (7 µm) présentant un diamètre de pores de 50 nm.

Phase mobile : *tétrahydrofurane R.*

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : réfractomètre différentiel.

Injection : 40 µL.

Conformité du système : solution témoin :

- *ordre d'élution* : tridocosahexaénoïne, didocosahexaénoïne, monodocosahexaénoïne,
- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la monodocosahexaénoïne et à la didocosahexaénoïne et au minimum 1,0 entre les pics dus à la didocosahexaénoïne et à la tridocosahexaénoïne.

Calculez la teneur pour cent en oligomères plus glycérides partiels à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{B}{A} \times 100$$

A = somme de la surface de tous les pics du chromatogramme,

B = surface des pics dont le temps de rétention est inférieur à celui du (des) pic(s) correspondant aux esters éthyliques.

Le(s) pic(s) correspondant aux esters éthyliques, qui peuvent se présenter sous la forme d'un pic double non résolu, est (sont) identifié(s) comme étant le(s) pic(s) principal (principaux) du chromatogramme (figure 2063.-1).

Limite :

- *somme des oligomères et glycérides partiels* : au maximum 7,0 pour cent.

DOSAGE

Esters éthyliques d'EPA et de DHA (*2.4.29*). Pour l'identification des pics, voir figure 2063.-2.

Esters éthyliques d'acides oméga-3 totaux (*2.4.29*). Voir figure 2063.-2.

CONSERVATION

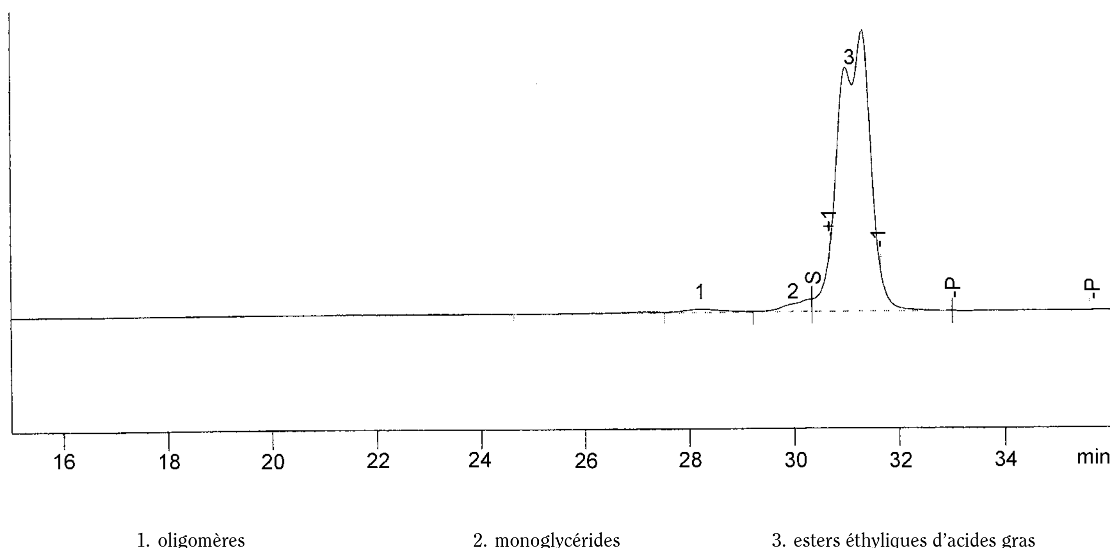
En récipient étanche, sous gaz inerte, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- la teneur en esters éthyliques d'acides oméga-3 totaux,
- les teneurs en esters éthyliques d'EPA et de DHA.

Monographies N-O



1. oligomères 2. monoglycérides 3. esters éthyliques d'acides gras

Figure 2063.-1. – *Chromatogramme pour l'essai des oligomères et glycérides partiels*

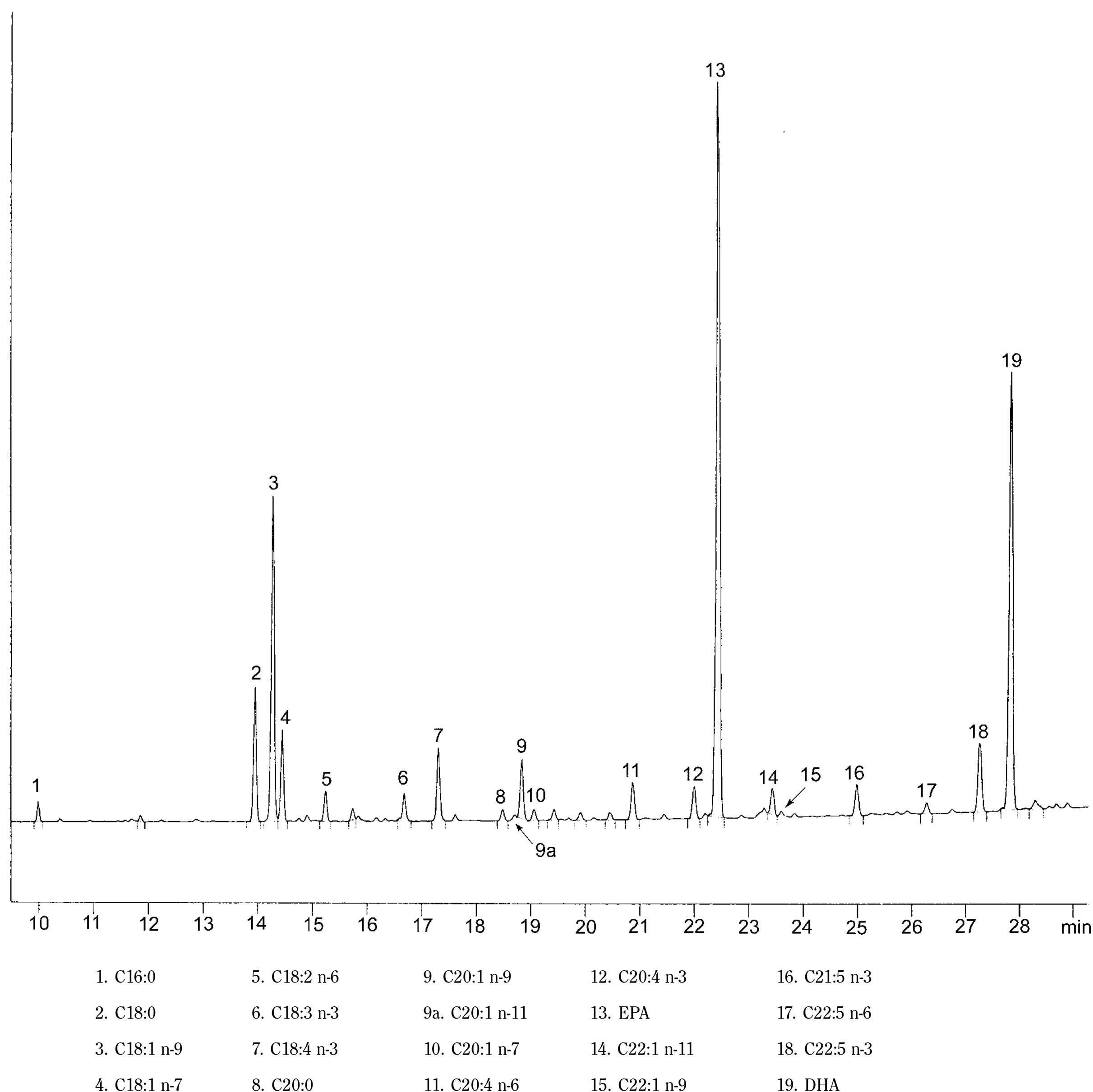


Figure 2063.-2. – *Chromatogramme pour les dosages*

01/2009:1250

OMÉGA-3 (ESTERS ÉTHYLIQUES 90 D'ACIDES)

Omega-3 acidorum esteri ethylici 90

DÉFINITION

Esters éthyliques de l'acide *alpha*-linolénique (C18:3 n-3), de l'acide moroctique (C18:4 n-3), de l'acide eicosatétraénoïque (C20:4 n-3), de l'acide timnodonique (eicosapentaénoïque) (C20:5 n-3 ; EPA), de l'acide hénéicosapentaénoïque (C21:5 n-3), de l'acide clupanodonique (C22:5 n-3) et de l'acide cervonique (docosahexaénoïque) (C22:6 n-3 ; DHA). Les esters éthyliques d'acides oméga-3 sont obtenus par transestérification de l'huile extraite des tissus de poissons appartenant entre autres à la famille des *Engraulidae, Carangidae, Clupeidae, Osmeridae, Salmonidae* et *Scombridae* et par des procédés ultérieurs de purification physicochimique comprenant le fractionnement par l'urée suivi d'une distillation moléculaire.

Teneur :

– *esters éthyliques d'EPA et de DHA* : au minimum 80 pour cent, dont au minimum 40 pour cent d'esters éthyliques d'EPA et au minimum 34 pour cent d'esters éthyliques de DHA,
– *esters éthyliques d'acides oméga-3 totaux* : au minimum 90 pour cent.

Du tocophérol peut être ajouté comme antioxydant.

CARACTÈRES

Aspect : liquide jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone, dans l'éthanol à 96 pour cent, dans l'heptane et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage des esters éthyliques d'EPA et de DHA.
Résultats : les pics dus à l'ester éthylique de l'acide eicosapentaénoïque et à l'ester éthylique de l'acide docosahexaénoïque dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention aux pics correspondants dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. La substance à examiner satisfait aux limites du dosage des esters éthyliques d'acides oméga-3 totaux.

ESSAI

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,55 à 233 nm.

Diluez 0,300 g de substance à examiner dans du *triméthylpentane R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec du *triméthylpentane R*.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0, déterminé sur 10 g de substance à examiner dans 50 mL du mélange de solvants prescrit.

Indice d'anisidine (*2.5.36*) : au maximum 20,0.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 10,0.

Oligomères. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Diluez 50,0 mg de substance à examiner dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg de *monodocosahexaénoïne R*, 30 mg de *didocosahexaénoïne R* et 20 mg de *tridocosahexaénoïne R* dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Colonne 1 :

– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (7 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm.

Colonnes 2 et 3 (ces 2 dernières étant les plus proches de l'injecteur) :

– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (7 µm) présentant un diamètre de pores de 50 nm.

Phase mobile : *tétrahydrofurane R*.

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : réfractomètre différentiel.

Injection : 40 µL.

Conformité du système : solution témoin :

– *ordre d'élution* : tridocosahexaénoïne, didocosahexaénoïne, monodocosahexaénoïne,
– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la monodocosahexaénoïne et à la didocosahexaénoïne et au minimum 1,0 entre les pics dus à la didocosahexaénoïne et à la tridocosahexaénoïne.

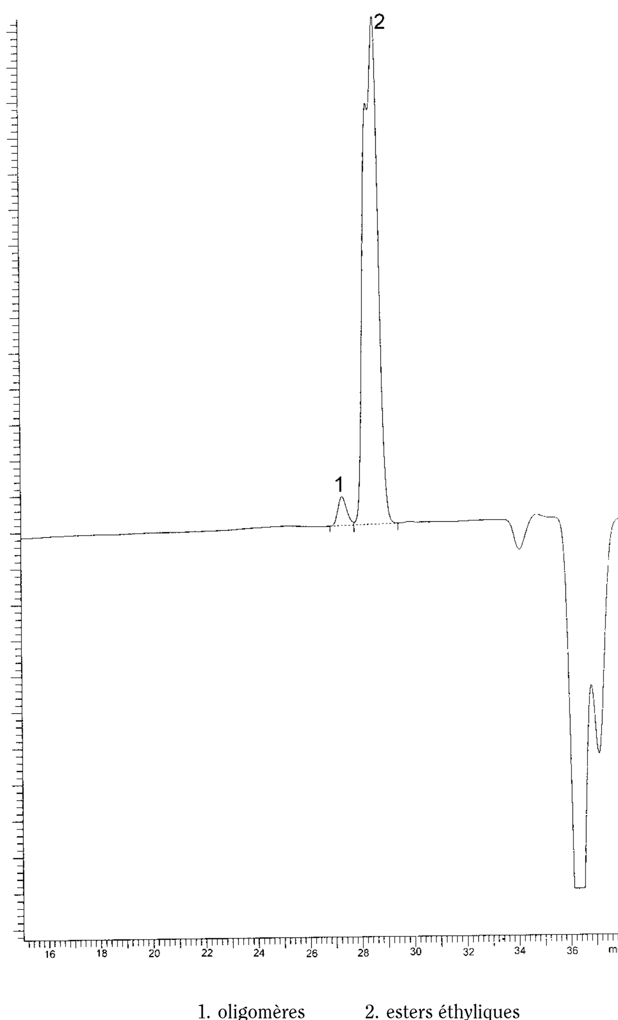
Calculez la teneur pour cent en oligomères à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{B}{A} \times 100$$

A = somme de la surface de tous les pics du chromatogramme,

B = somme de la surface des pics dont le temps de rétention est inférieur à celui du (des) pic(s) dus aux esters éthyliques.

Le(s) pic(s) correspondant aux esters éthyliques, qui peuvent se présenter sous la forme d'un pic double non résolu, est (sont) identifié(s) comme étant le(s) pic(s) principal (principaux) du chromatogramme (figure 1250.-1).



1. oligomères 2. esters éthyliques

Figure 1250.-1. – *Chromatogramme pour l'essai des oligomères : échantillon dopé*

Lorsque le résultat obtenu est supérieur à la limite, en raison de la présence de monoglycérides, la méthode suivante est utilisée.

Solution à examiner. Pesez 10,0 mg de substance à examiner dans un tube de quartz. Ajoutez 1,5 mL de solution d'*hydroxyde de sodium R* à 20 g/L dans le *méthanol R*, recouvrez d'une couche d'*azote R*, bouchez hermétiquement avec une capsule doublée de polytétrafluoroéthylène, mélangez et chauffez au bain-marie pendant 7 min. Laissez refroidir. Ajoutez 2 mL de *solution méthanolique de trichlorure de bore R*, recouvrez d'une couche d'*azote R*, obturez hermétiquement, mélangez et chauffez au bain-marie pendant 30 min. Refroidissez à 40-50 °C, ajoutez 1 mL de *triméthylpentane R*, bouchez et agitez fortement pendant au moins 30 s. Ajoutez immédiatement 5 mL d'une *solution saturée de chlorure de sodium R*, recouvrez d'une couche d'*azote R*, bouchez et agitez fortement pendant au moins 15 s. Transférez la couche supérieure dans un autre tube. Agitez encore 1 fois la couche méthanolique avec 1 mL de *triméthylpentane R*. Evaporez soigneusement le solvant sous un courant d'azote, puis ajoutez 10,0 mL de *tétrahydrofurane R* au résidu. Ajoutez une petite quantité de *sulfate de sodium anhydre R* et filtrez.

Calculez la teneur pour cent en oligomères à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{B'}{A} \times 100$$

B' = somme de la surface des pics dont le temps de rétention est inférieur à celui du (des) pic(s) dus aux esters méthyliques.

Monographies N-O

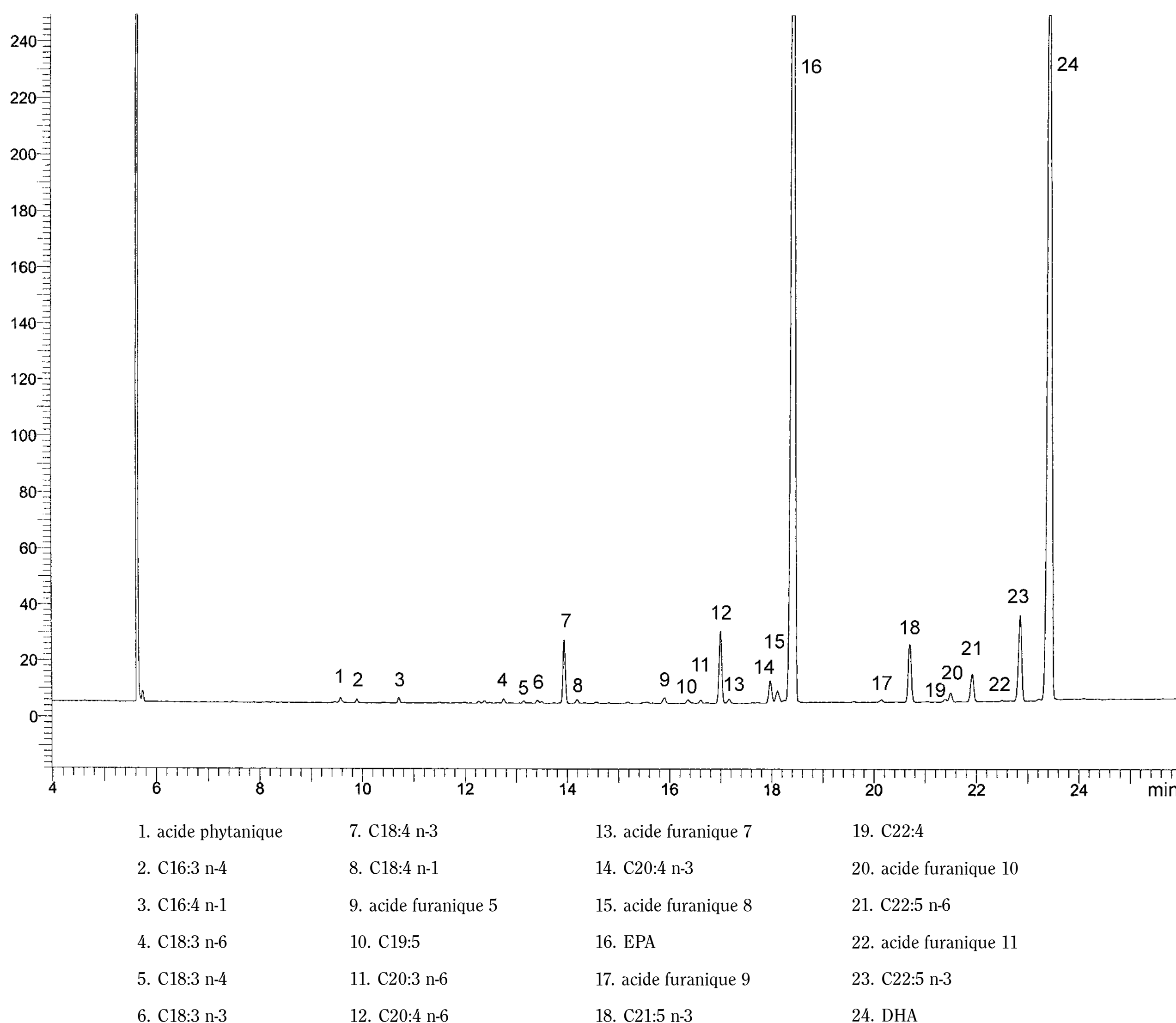


Figure 1250.-2. – *Chromatogramme pour les dosages*

Limite :

– *oligomères* : au maximum 1,0 pour cent.

DOSAGE

Esters éthyliques d'EPA et de DHA (*2.4.29*). Pour l'identification des pics, voir figure 1250.-2.

Esters éthyliques d'acides oméga-3 totaux (*2.4.29*). Voir figure 1250.-2.

CONSERVATION

En récipient étanche, sous gaz inerte, à l'abri de la lumière.

01/2009:1352

OMÉGA-3 (TRIGLYCÉRIDES D'ACIDES)

Omega-3 acidorum triglycerida

DÉFINITION

Mélange de mono-, di- et triesters d'acides oméga-3 et de glycérol, contenant principalement des triesters et obtenu soit par estérification, avec du glycérol, d'acides oméga-3 concentrés et purifiés, soit par transestérification du glycérol par des esters éthyliques d'acides oméga-3. Les acides oméga-3 sont dérivés de l'huile extraite des tissus de poissons appartenant entre autres à la famille des *Engraulidae*, *Carangidae*, *Clupeidae*, *Osmeridae*, *Salmonidae* et *Scombridae*. Les acides oméga-3 sont définis comme étant les acides suivants : acide *alpha*-linolénique (C18:3 n-3), acide moroctique (C18:4 n-3), acide eicosatétraénoïque (C20:4 n-3), acide timnodonique (eicosapentaénoïque) (C20:5 n-3 ; EPA), acide hénéicosapentaénoïque (C21:5 n-3), acide clupanodonique (C22:5 n-3), acide cervonique (docosahexaénoïque) (C22:6 n-3 ; DHA).

Teneurs :

– somme des teneurs en acides oméga-3 EPA et DHA, exprimée en triglycérides : au minimum 45 pour cent,
– acides oméga-3 totaux, exprimés en triglycérides : au minimum 60 pour cent.

Des antioxydants autorisés peuvent être ajoutés à des concentrations ne dépassant pas les teneurs fixées par l'Autorité compétente.

CARACTÈRES

Aspect : liquide jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone et dans l'heptane, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage EPA et DHA.

Résultats : les pics dus à l'ester méthylique de l'acide eicosapentaénoïque et à l'ester méthylique de l'acide docosahexaénoïque dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) sont semblables quant à leur temps de rétention aux pics correspondants dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,73 à 233 nm.

Diluez 0,300 g de substance à examiner dans du *triméthylpentane R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec du *triméthylpentane R*.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 3,0, déterminé sur 10,0 g de substance à examiner dans 50 mL du mélange de solvants prescrit.

Indice d'anisidine (*2.5.36*) : au maximum 30,0.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 10,0.

Oligomères et glycérides partiels. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Diluez 50,0 mg de substance à examiner dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg de *monodocosahexanoïne R*, 30 mg de *didocosahexaénoïne R* et 20 mg de *tridocosahexaénoïne R* dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Colonne 1 :

– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (7 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm.

Colonnes 2 et 3 (ces 2 dernières étant les plus proches de l'injecteur) :

– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (7 µm) présentant un diamètre de pores de 50 nm.

Phase mobile : *tétrahydrofurane R*.

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : réfractomètre différentiel.

Injection : 40 µL.

Conformité du système : solution témoin :

– *ordre d'élution* : tridocosahexaénoïne, didocosahexaénoïne, monodocosahexaénoïne,
– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la monodocosahexaénoïne et à la didocosahexaénoïne et au minimum 1,0 entre les pics dus à la didocosahexaénoïne et à la tridocosahexaénoïne.

Identifiez les pics d'après le chromatogramme de la figure 1352.-1. Calculez la teneur pour cent en oligomères à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{B}{A} \times 100$$

A = somme de la surface de tous les pics du chromatogramme,

B = surface du pic dont le temps de rétention est inférieur à celui du pic correspondant aux triglycérides.

Calculez la teneur pour cent en glycérides partiels à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{C}{A} \times 100$$

C = (somme de la) surface du (des) pic(s) correspondant aux mono- et diglycérides.

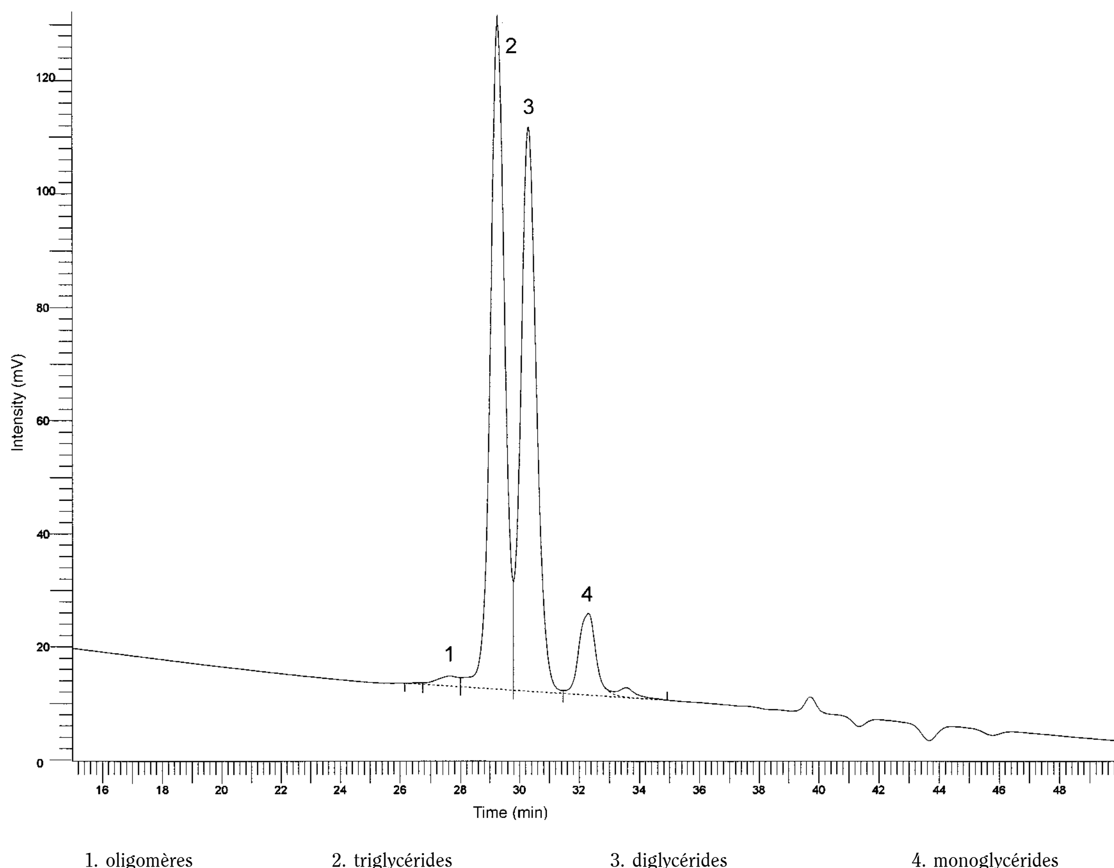
Limites :

– *oligomères* : au maximum 3,0 pour cent,
– *glycérides partiels* : au maximum 50,0 pour cent.

DOSAGE

EPA et DHA (*2.4.29*). Pour l'identification des pics, voir figure 1352.-2.

Acides oméga-3 totaux (*2.4.29*). Voir figure 1352.-2.



1. oligomères 2. triglycérides 3. diglycérides 4. monoglycérides

Figure 1352.-1. – *Chromatogramme pour l'essai des oligomères et glycérides partiels*

Monographies N-O

1. C14:0	5. C18:0	9. C18:3 n-3	13. C20:1 n-9	17. C20:4 n-3	21. C22:1 n-9	25. DHA
2. C16:0	6. C18:1 n-9	10. C18:4 n-3	14. C20:1 n-7	18. EPA	22. C21:5 n-3	26. C24:1 n-9
3. C16:1 n-7	7. C18:1 n-7	11. C20:0	15. C20:2 n-6	19. C22:0	23. C22:5 n-6	
4. C16:4 n-1	8. C18:2 n-6	12 C20:1 n-11	16. C20:4 n-6	20. C22:1 n-11	24. C22:5 n-3	

Figure 1352.-2. – *Chromatogramme pour les dosages*

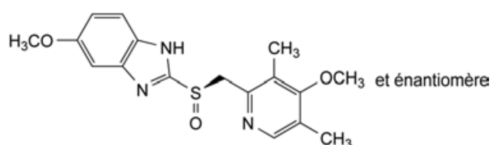
CONSERVATION

En récipient bien rempli, étanche, sous gaz inerte, à l'abri de la lumière.

07/2010:0942

OMÉPRAZOLE

Omeprazolum



$C_{17}H_{19}N_3O_3S$ M_r 345,4

[73590-58-6]

DÉFINITION

5-Méthoxy-2-[(*RS*)-[(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazole.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol. L'oméprazole se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

L'oméprazole présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *oméprazole SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,50 g d'oméprazole dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*).

Impuretés F et G : au maximum 350 ppm pour la somme des teneurs.

L'absorbance (*2.2.25*) de la solution S déterminée à 440 nm est au maximum de 0,10.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 3 mg d'oméprazole dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 1 mg d'*oméprazole SCR* et 1 mg d'*impureté D d'oméprazole SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 3 mg d'*oméprazole pour identification des pics SCR* (contenant l'impureté E) dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 27 volumes d'*acétonitrile R* et 73 volumes d'une solution de *phosphate disodique R* à 1,4 g/L préalablement ajustée à pH 7,6 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 40 μL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de l'oméprazole.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté D ; utilisez le chromatogramme fourni avec l'*oméprazole pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté E.

Rétention relative par rapport à l'oméprazole (temps de rétention = environ 9 min) : impureté E = environ 0,6 ; impureté D = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté D et à l'oméprazole ; si nécessaire, ajustez le pH de la phase aqueuse de la phase mobile ou la proportion d'*acétonitrile R* ; une élévation du pH augmente la résolution.

Limites :

– *impuretés D, E* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Chloroforme et chlorure de méthylène. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*) : utilisez la méthode des ajouts dosés.

Solution à examiner. Dans un flacon de 10 mL, introduisez 0,50 g d'oméprazole et ajoutez 4,0 mL de *diméthylacétamide R*. Scellez le flacon.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly[(cyanopropyl)(phényl)]-[diméthyl]siloxane R* réticulé (épaisseur du film 1,8 μm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

– *température d'équilibrage* : 80 °C,
– *durée d'équilibrage* : 1 h.

Détection : ionisation de flamme.

Limites :

– *chlorure de méthylène* : au maximum 100 ppm,
– *chloroforme* : au maximum 50 ppm.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sous vide poussé à 60 °C pendant 4 h sur 1,000 g d'oméprazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'oméprazole.

DOSAGE

Dissolvez 1,100 g d'oméprazole dans un mélange de 10 mL d'*eau R* et de 40 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,5 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,5 M* correspond à 0,1727 g de $C_{17}H_{19}N_3O_3S$.

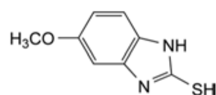
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

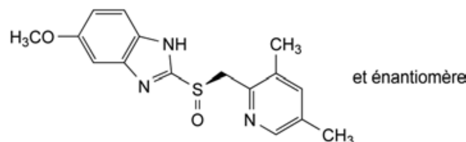
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : D, E, F, G.

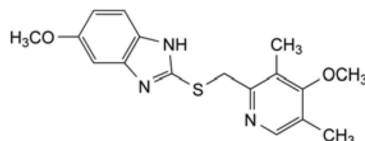
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, H, I.*



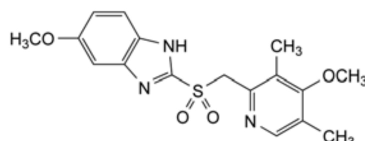
A. 5-méthoxy-1*H*-benzimidazole-2-thiol,



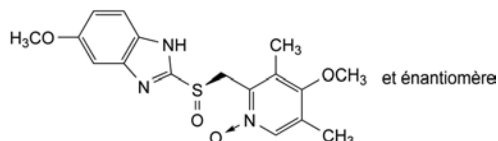
B. 2-[(*RS*)-[(3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]-5-méthoxy-1*H*-benzimidazole,



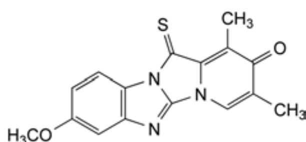
C. 5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfanyl]-1*H*-benzimidazole (ufiprazole),



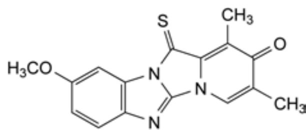
D. 5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfonyl]-1*H*-benzimidazole (oméprazole sulfone),



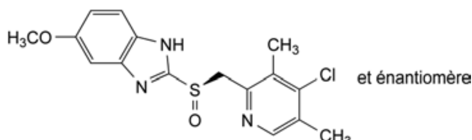
E. 1-oxyde de 4-méthoxy-2-[[(*RS*)-(5-méthoxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfinyl]méthyl]-3,5-diméthylpyridine,



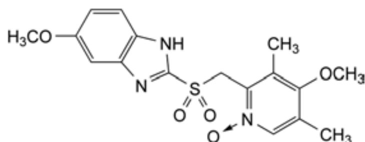
F. 8-méthoxy-1,3-diméthyl-12-thioxopyrido[1′,2′:3,4]imidazo[1,2-*a*]benzimidazol-2(12*H*)-one,



G. 9-méthoxy-1,3-diméthyl-12-thioxopyrido[1′,2′:3,4]imidazo[1,2-*a*]benzimidazol-2(12*H*)-one,



H. 2-[(*RS*)-[(4-chloro-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]-5-méthoxy-1*H*-benzimidazole,

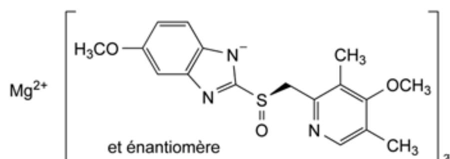


I. 1-oxyde de 4-méthoxy-2-[[(5-méthoxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfonyl]méthyl]-3,5-diméthylpyridine.

01/2009:2374
corrigé 6.7

OMÉPRAZOLE MAGNÉSIQUE

Omeprazolum magnesicum



$C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2$ M_r 713
[95382-33-5]

DÉFINITION

Bis[5-méthoxy-2-[(*RS*)-[(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazol-1-ure] de magnésium. L'oméprazole magnésique contient une quantité variable d'eau.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'heptane.

IDENTIFICATION

Effectuez, au choix, les identifications A, B, C ou les identifications A, B, D.

A. Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.
   Dissolvez 0,250 g d'oméprazole magnésique dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *oméprazole magnésique SCR*.

C. Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23*), comme décrit dans l'essai du magnésium.
   La solution à examiner présente le maximum d'absorption à 285,2 nm.

D. Chauffez environ 0,5 g d'oméprazole magnésique d'après la procédure pour l'essai des cendres sulfuriques (*2.4.14*). Dissolvez le résidu dans 10 mL d'*eau R*. 2 mL de cette solution donnent la réaction du magnésium (*2.3.1*).

ESSAI

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,10 à 440 nm.

Dissolvez 0,500 g d'oméprazole magnésique dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Filtrez la solution sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation. *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 3,5 mg d'oméprazole magnésique dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 1 mg d'*oméprazole SCR* et 1 mg d'*impureté D d'oméprazole SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 3 mg d'*oméprazole pour identification des pics SCR* (contenant l'impureté E) dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 27 volumes d'*acétonitrile R* et 73 volumes d'une solution de *phosphate disodique R* à 1,4 g/L préalablement ajustée à pH 7,6 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 40 µL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de l'oméprazole.

Identification des impuretés :
– utilisez le chromatogramme fourni avec l'*oméprazole pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté E,
– utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté D.

Rétention relative par rapport à l'oméprazole (temps de rétention = environ 9 min) : impureté E = environ 0,6 ; impureté D = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (a) :
– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté D et à l'oméprazole. Si nécessaire, ajustez le pH de la phase aqueuse de la phase mobile ou la proportion d'acétonitrile dans la phase mobile ; une augmentation du pH améliorera la résolution.

Limites :
– *impuretés D, E* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 pour cent,
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent,
– *total* : au maximum 0,5 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Magnésium : 3,30 pour cent à 3,55 pour cent (substance anhydre).

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Monographies N-O

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g d'oméprazole magnésique dans 20,0 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 103 g/L ajoutée lentement et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*. A 10,0 mL de cette solution, ajoutez 4 mL de *solution de chlorure de lanthane R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 1000 ppm de magnésium (Mg) R*, en la diluant avec un mélange de 1 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 103 g/L et de 1000,0 mL d'*eau R*.

Longueur d'onde : 285,2 nm.

Eau (*2.5.12*) : 7,0 pour cent à 10,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g d'oméprazole magnésique.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon pH 11,0. Mélangez 11 mL d'une solution de *phosphate trisodique dodécahydraté R* à 95,0 g/L et 22 mL d'une solution de *phosphate disodique R* à 179,1 g/L. Complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg d'oméprazole magnésique dans environ 10 mL de *méthanol R*. Ajoutez 10 mL de solution tampon pH 11,0 et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 10,0 mg d'*oméprazole SCR* dans environ 10 mL de *méthanol R*. Ajoutez 10 mL de solution tampon pH 11,0 et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 35 volumes d'*acétonitrile R* et 65 volumes d'une solution de *phosphate disodique R* à 1,4 g/L préalablement ajustée à pH 7,6 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'oméprazole.

Temps de rétention : oméprazole = environ 4 min.

Calculez la teneur pour cent en $C_{34}H_{36},MgN_6O_6S_2$ à partir de la teneur déclarée de l'*oméprazole SCR*.

1 g d'oméprazole correspond à 1,032 g d'oméprazole magnésique.

Monographies N-O

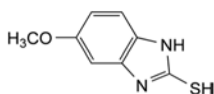
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

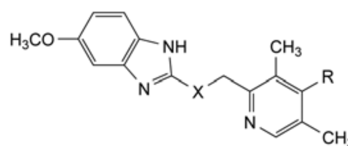
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *D, E.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C.*



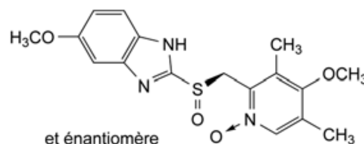
A. 5-méthoxy-1*H*-benzimidazole-2-thiol,



B. R = H, X = SO : 2-[(*RS*)-[(3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]-5-méthoxy-1*H*-benzimidazole,

C. R = OCH_3, X = S : 5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfanyl]-1*H*-benzimidazole,

D. R = OCH_3, X = SO_2 : 5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfonyl]-1*H*-benzimidazole,

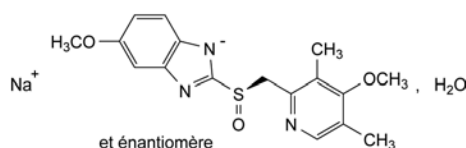


E. 1-oxyde de 4-méthoxy-2-[[(*RS*)-(5-méthoxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfinyl]méthyl]-3,5-diméthylpyridine.

01/2011:1032

OMÉPRAZOLE SODIQUE

Omeprazolum natricum



$C_{17}H_{18}N_3NaO_3S,H_2O$ M_r 385,4

[95510-70-6]

DÉFINITION

5-Méthoxy-2-[(*RS*)-[(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazole sodique monohydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans le propylèneglycol, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez 0,50 g d'oméprazole sodique dans 1,50 mL d'*eau R*. Ajoutez 3,0 mL de *méthanol R* et agitez. En agitant, ajustez à pH 8-9 en ajoutant, goutte à goutte, de l'*acide acétique dilué R* (environ 0,4 mL). Continuez à agiter jusqu'à recristallisation et isolez le précipité cristallin par filtration. Lavez-le avec 5 mL d'*eau R*, puis 2 mL de *méthanol R* et séchez-le sous-vide à 40 °C pendant 30 min.

Comparaison : *oméprazole SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément le précipité cristallin et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Calcinez 1 g d'oméprazole sodique et refroidissez. Reprenez le résidu avec 1 mL d'*eau R* et neutralisez la solution avec de l'*acide chlorhydrique R*. Filtrez et complétez le filtrat à 4 mL avec de l'*eau R*. 0,1 mL de solution donne la réaction (b) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,50 g d'oméprazole sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 10,3 à 11,3 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). Préparez les solutions extemporanément.

Solution à examiner. Dissolvez 3 mg d'oméprazole sodique dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 1 mg d'*oméprazole SCR* et 1 mg d'*impureté D d'oméprazole SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 3 mg d'*oméprazole pour identification des pics SCR* (contenant l'impureté E) dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 27 volumes d'*acétonitrile R* et 73 volumes d'une solution de *phosphate disodique R* à 1,4 g/L, préalablement ajustée à pH 7,6 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 40 µL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de l'oméprazole.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*oméprazole pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté E ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté D.

Rétention relative par rapport à l'oméprazole (temps de rétention = environ 9 min) : impureté E = environ 0,6 ; impureté D = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (a) :
- *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté D et à l'oméprazole ; si nécessaire, ajustez le pH de la phase aqueuse de la phase mobile ou la proportion d'*acétonitrile R* ; une élévation du pH augmente la résolution.

Limites :
- *impuretés D, E* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'oméprazole sodique satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 4,5 pour cent à 10,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g d'oméprazole sodique.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g d'oméprazole sodique dans 50 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 36,74 mg de $C_{17}H_{18}N_3NaO_3S$.

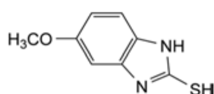
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

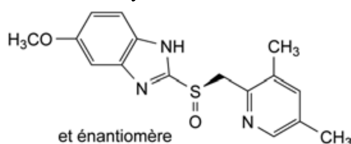
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : D, E.

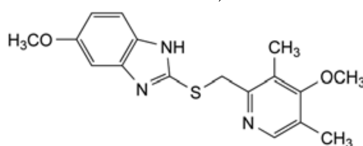
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C.*



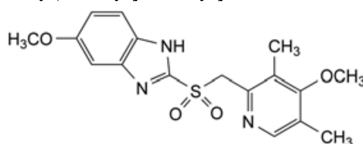
A. 5-méthoxy-1*H*-benzimidazole-2-thiol,



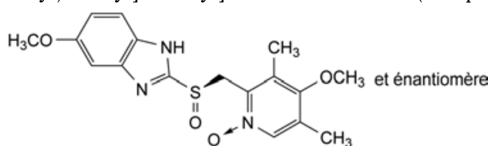
B. 2-[(*RS*)-[(3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]-5-méthoxy-1*H*-benzimidazole,



C. 5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfanyl]-1*H*-benzimidazole (ufiprazole),



D. 5-méthoxy-2-[[(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl]sulfonyl]-1*H*-benzimidazole (oméprazole-sulfone),



E. 1-oxyde de 4-méthoxy-2-[[(*RS*)-(5-méthoxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)sulfinyl]méthyl]-3,5-diméthylpyridine.

01/2010:2104

ONAGRE (HUILE D') RAFFINÉE

Oenotherae oleum raffinatum

DÉFINITION

Huile grasse obtenue à partir de graines d'*Oenothera biennis* L. ou d'*Oenothera lamarckiana* L. par extraction et/ou pression suivie(s) d'un raffinage. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaune clair ou jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole (Eb : 40-60 °C).

Densité : environ 0,923.

Indice de réfraction : environ 1,478.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A.

A. Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (*2.3.2*).
   Résultats : le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme correspondant de la figure 2.3.2.-1.

B. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,5, ou au maximum 0,3 si l'huile d'onagre raffinée est destinée à la fabrication de préparations parentérales.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 10,0, ou au maximum 5,0 si l'huile d'onagre raffinée est destinée à la fabrication de préparations parentérales.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 2,5 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile d'onagre raffinée.

Impuretés à réaction alcaline (*2.4.19*). L'huile d'onagre raffinée satisfait à l'essai.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile d'onagre raffinée :

– *acides gras saturés de longueur de chaîne inférieure à C_{16}* : au maximum 0,3 pour cent,
– *acide palmitique* : 4,0 pour cent à 10,0 pour cent,
– *acide stéarique* : 1,0 pour cent à 4,0 pour cent,
– *acide oléique* : 5,0 pour cent à 12,0 pour cent,
– *acide linoléique* : 65,0 pour cent à 85,0 pour cent,
– *acide gamma-linolénique* : 7,0 pour cent à 14,0 pour cent,
– *acide alpha-linolénique* : au maximum 0,5 pour cent.

Brassicastérol (*2.4.23*) : au maximum 0,3 pour cent dans la fraction stérolique de l'huile d'onagre raffinée.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'huile d'onagre raffinée.

CONSERVATION

En récipient bien rempli, étanche, sous gaz inerte, à l'abri de la lumière.

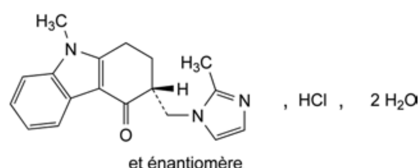
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que l'huile convient à la fabrication de préparations parentérales.

01/2008:2016

ONDANSÉTRON (CHLORHYDRATE D') DIHYDRATÉ

Ondansetroni hydrochloridum dihydricum



$C_{18}H_{20}ClN_3O,2H_2O$ M_r 365,9

DÉFINITION

Chlorhydrate de (3*RS*)-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1,2,3,9-tétrahydro-4*H*-carbazol-4-one dihydraté.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau et dans l'alcool, soluble dans le méthanol, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate d'ondansétron dihydraté SCR*.

B. La substance à examiner donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Impureté B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,125 g de substance à examiner dans un mélange de 0,5 volume d'*ammoniaque concentrée R,* de 100 volumes d'*alcool R* et de 100 volumes de *méthanol R,* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 12,5 mg d'*ondansétron pour conformité du système CCM SCR* dans un mélange de 0,5 volume d'*ammoniaque concentrée R,* de 100 volumes d'*alcool R* et de 100 volumes de *méthanol R,* et complétez à 1,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec un mélange de 0,5 volume d'*ammoniaque concentrée R,* de 100 volumes d'*alcool R* et de 100 volumes de *méthanol R.* Prélevez 4,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec un mélange de 0,5 volume d'*ammoniaque concentrée R,* de 100 volumes d'*alcool R* et de 100 volumes de *méthanol R.*

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, acétate d'éthyle R, chlorure de méthylène R* (2:40:50:90 *V/V/V/V*).

Dépôt : 20 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Ordre d'élution : ondansétron, impureté B, impureté A.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) présente 3 taches nettement séparées.

Limite :

– *impureté B* : s'il apparaît une tache due à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Dissolvez 90,0 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*imidazole R* et 10,0 mg de *2-méthylimidazole R* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*ondansétron pour conformité du système CL SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté D d'ondansétron SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Dissolvez 90,0 mg de *chlorhydrate d'ondansétron dihydraté SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 220 m^2/g et un diamètre de pores de 8 nm.

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R* et 80 volumes d'une solution de *phosphate monosodique monohydraté R* à 2,8 g/L, préalablement ajustée à pH 5,4 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 216 nm.

Injection : 20 µL ; injectez la solution à examiner (a) et les solutions témoins (a), (b), (c) et (d).

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de l'ondansétron.

Rétention relative par rapport à l'ondansétron (temps de rétention = environ 18 min) : impureté E = environ 0,1 ; impureté F = environ 0,2 ; impureté C = environ 0,4 ; impureté D = environ 0,5 ; impureté H = environ 0,7 ; impureté A = environ 0,8 ; impureté G = environ 0,9.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,3 entre le pic dû à l'impureté E (1[er] pic) et le pic dû à l'impureté F (2[e] pic) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) et au minimum 2,5 entre le pic dû à l'impureté C (1[er] pic) et le pic dû à l'impureté D (2[e] pic) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 0,6,
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent),
– *impureté E* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impureté F* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,04 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 9,0 pour cent à 10,5 pour cent, déterminé sur 0,200 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

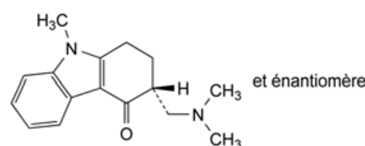
Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (e).

Calculez la teneur pour cent en $C_{18}H_{20}ClN_3O$.

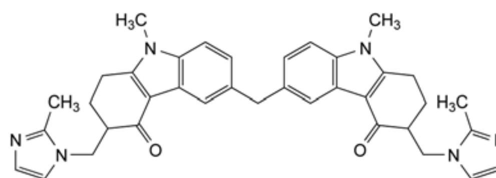
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

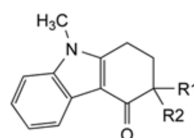
IMPURETÉS



A. (3*RS*)-3-[(diméthylamino)méthyl]-9-méthyl-1,2,3,9-tétrahydro-4*H*-carbazol-4-one,

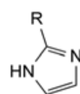


B. 6,6′-méthylènebis[(3*RS*)-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1,2,3,9-tétrahydro-4*H*-carbazol-4-one],



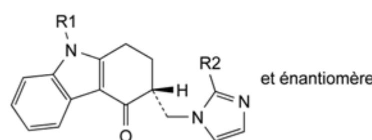
C. R1 = R2 = H : 9-méthyl-1,2,3,9-tétrahydro-4*H*-carbazol-4-one,

D. R1 + R2 = CH_2 : 9-méthyl-3-méthylène-1,2,3,9-tétrahydro-4*H*-carbazol-4-one,



E. R = H : 1*H*-imidazole,

F. R = CH_3 : 2-méthyl-1*H*-imidazole,



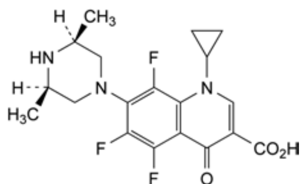
G. R1 = CH_3, R2 = H : (3*RS*)-3-[(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-9-méthyl-1,2,3,9-tétrahydro-4*H*-carbazol-4-one (*C*-déméthylondansétron),

H. R1 = H, R2 = CH_3 : (3*RS*)-3-[(2-méthyl-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1,2,3,9-tétrahydro-4*H*-carbazol-4-one (*N*-déméthylondansétron).

01/2010:2259

ORBIFLOXACINE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Orbifloxacinum ad usum veterinarium



$C_{19}H_{20}F_3N_3O_3$ M_r 395,4
[113617-63-3]

DÉFINITION

Acide 1-cyclopropyl-7-[(3*R*,5*S*)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl]-5,6,8-trifluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : cristaux ou poudre cristalline, blancs ou jaune pâle.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acide acétique glacial, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

L'orbifloxacine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *orbifloxacine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément 0,1 g de substance à examiner et 0,1 g de substance de référence dans 12 mL de *méthanol R*. Chauffez à ébullition en agitant. Filtrez les solutions et laissez-les lentement refroidir à température ambiante. Filtrez sous vide et lavez le résidu avec du *méthanol R* refroidi. Séchez les résidus sous vide et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

Monographies N-O

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,4 g d'orbifloxacine dans une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L et complétez à 20 mL avec la même solution.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon. Dissolvez 5,9 g de *citrate de sodium R* dans 800 mL d'*eau R*, ajoutez 90 mL d'*acide acétique glacial R* et mélangez. Ajustez à pH 3,5 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 240 g/L dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'orbifloxacine dans la solution tampon et complétez à 50,0 mL avec la solution tampon.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la solution tampon. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution tampon.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg de *4-aminobenzoate de méthyle R* dans la solution tampon et complétez à 100,0 mL avec la solution tampon. Mélangez 10,0 mL de solution avec 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la solution tampon. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la solution tampon.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés d'orbifloxacine SCR* (impuretés A et D) dans 1,0 mL de solution tampon.

Solution témoin (d). Prélevez 0,25 mL de solution témoin (c) et complétez à 1,0 mL avec la solution tampon.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 33 mm, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm).

Phase mobile : *dioxane R*, *méthanol R*, solution tampon (4:11:86 *V/V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 290 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 9 fois le temps de rétention de l'orbifloxacine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés d'orbifloxacine SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A et D.

Rétention relative par rapport à l'orbifloxacine (temps de rétention = environ 2 min) : impureté A = environ 0,5 ; 4-aminobenzoate de méthyle = environ 1,2 ; impureté D = environ 2,5.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'orbifloxacine et au 4-aminobenzoate de méthyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) ;
– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 2,8 ; impureté D = 1,4 ;
– *impuretés A, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,20 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 1,5 pour cent à 2,9 pour cent, déterminé sur 0,250 g d'orbifloxacine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'orbifloxacine.

DOSAGE

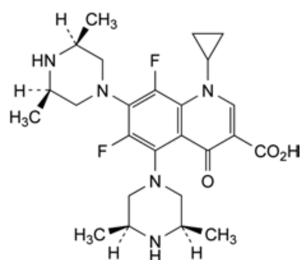
Dissolvez 0,300 g d'orbifloxacine dans 100 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 39,54 mg de $C_{19}H_{20}F_3N_3O_3$.

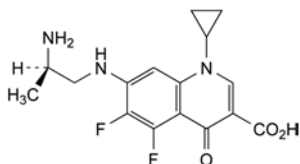
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, D*.

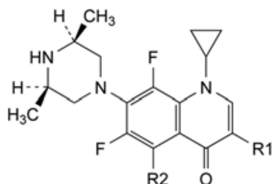
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, E, F, G*.



A. acide 1-cyclopropyl-5,7-bis[(3*R*,5*S*)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl]-6,8-difluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,

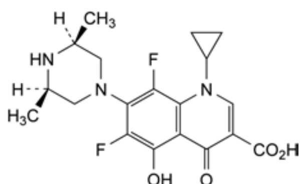


B. acide 7-[[(2*R*)-2-aminopropyl]amino]-1-cyclopropyl-5,6-difluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,

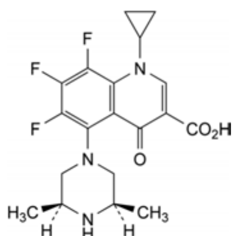


C. R1 = CO_2H, R2 = H : acide 1-cyclopropyl-7-[(3*R*,5*S*)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl]-6,8-difluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,

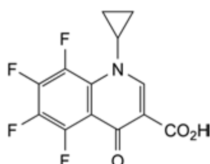
G. R1 = H, R2 = F : 1-cyclopropyl-7-[(3*R*,5*S*)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl]-5,6,8-trifluoroquinoléin-4(1*H*)-one,



D. acide 1-cyclopropyl-7-[(3*R*,5*S*)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl]-6,8-difluoro-5-hydroxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,



E. acide 1-cyclopropyl-5-[(3*R*,5*S*)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl]-6,7,8-trifluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique,

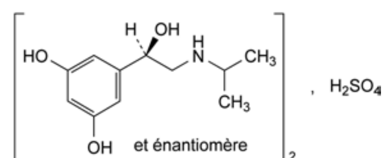


F. acide 1-cyclopropyl-5,6,7,8-tétrafluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique.

07/2008:1033
corrigé 7.0

ORCIPRÉNALINE (SULFATE D')

Orciprenalini sulfas



$C_{22}H_{36}N_2O_{10}S$ M_r 520,6
[5874-97-5]

DÉFINITION

Sulfate de bis[5-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1-méthyléthyl)amino]-éthyl]benzène-1,3-diol].

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de sulfate d'orciprénaline dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,04 pour cent *V/V* et complétez à 50,0 mL avec la même solution. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,04 pour cent *V/V*.

Région spectrale : 240-350 nm.

Maximum d'absorption : à 278 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 68,5 à 76,0 (substance anhydre).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *sulfate d'orciprénaline SCR.*

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément, en chauffant, 50 mg de substance à examiner et 50 mg de substance de référence dans un volume minimal d'*eau R*. Ajoutez 10 mL d'*acétone R* et centrifugez. Séchez les précipités à 40 °C sous pression réduite pendant 3 h et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de sulfate d'orciprénaline dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *sulfate d'orciprénaline SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *sulfate d'orciprénaline SCR* et 10 mg de *salbutamol SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque R, eau R, méthanol exempt d'aldéhyde R* (1,5:10:90 *V/V/V*).

Dépôt : 2 μL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Monographies N-O

Détection : pulvérisez une solution de *permanganate de potassium R* à 10 g/L.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez environ 20 mg de sulfate d'orciprénaline dans 2 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 2 mL d'une solution de *dichloroquinonechlorimide R* à 1 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et 1 mL de *solution de carbonate de sodium R*. Il apparaît une coloration violette, qui vire au brun.

E. Le sulfate d'orciprénaline donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de sulfate d'orciprénaline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,5 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de sulfate d'orciprénaline dans la phase mobile et complétez à 20 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg d'*orciprénaline pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A et B) dans 2,0 mL de phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques,
– *température* : 45 °C.

Phase mobile. Dissolvez 9,1 g de *phosphate monopotassique R* et 4,6 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans de l'*eau R*, ajustez à pH 4,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 140 mL d'*acétonitrile R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'orciprénaline.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*orciprénaline pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Rétention relative par rapport à l'orciprénaline (temps de rétention = environ 7 min) : impureté A = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'orciprénaline.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic dû à l'impureté B par 0,3,
– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Phénone : au maximum 0,1 pour cent.

Dissolvez 0,50 g de sulfate d'orciprénaline dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,04 pour cent *V/V* et complétez à 25,0 mL avec la même solution. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution, mesurée à 328 nm, est au maximum de 0,16.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Le résidu obtenu dans l'essai des cendres sulfuriques satisfait à l'essai. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de fer (Fe) R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de sulfate d'orciprénaline satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 1,000 g de sulfate d'orciprénaline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulfate d'orciprénaline.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de sulfate d'orciprénaline dans 5 mL d'*acide formique anhydre R* et ajoutez 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de violet cristallisé R*.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 52,06 mg de $C_{22}H_{36}N_2O_{10}S$.

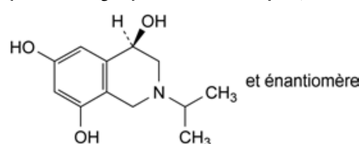
CONSERVATION

En récipient étanche et à l'abri de la lumière.

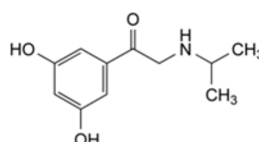
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.

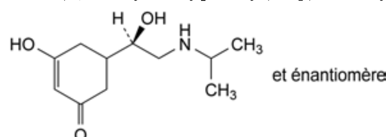
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: C.*



A. (4*RS*)-2-(1-méthyléthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-4,6,8-triol,



B. 1-(3,5-dihydroxyphényl)-2-[(1-méthyléthyl)amino]éthanone,



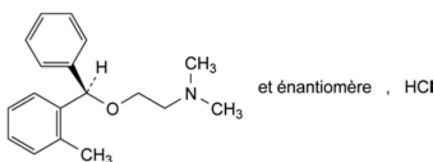
C. 3-hydroxy-5-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1-méthyléthyl)amino]-éthyl]cyclohex-2-énone.

Monographies N-O

07/2010:1760

ORPHÉNADRINE (CHLORHYDRATE D')

Orphenadrini hydrochloridum



$C_{18}H_{24}ClNO$ M_r 305,9
[341-69-5]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (*RS*)-*N*,*N*-diméthyl-2-[(2-méthylphényl)-phénylméthoxy]éthanamine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 160 °C.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate d'orphénadrine SCR*.

B. Le chlorhydrate d'orphénadrine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 436 nm est au maximum de 0,050.

Dissolvez 0,70 g de chlorhydrate d'orphénadrine dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate d'orphénadrine dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Ajoutez 2 mL d'*ammoniaque concentrée R* et agitez 3 fois avec 10 mL de *toluène R*. Réunissez les phases supérieures, agitez avec du *sulfate de sodium anhydre R*, filtrez et évaporez le filtrat à l'aide d'un évaporateur rotatif, à une température ne dépassant pas 50 °C. Reprenez le résidu avec du *toluène R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate d'orphénadrine SCR* et 20 mg d'*impureté E d'orphénadrine SCR* dans 20 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*ammoniaque concentrée R* et agitez 3 fois avec 5 mL de *toluène R*. Réunissez les phases supérieures, agitez avec du *sulfate de sodium anhydre R*, filtrez et évaporez le filtrat à l'aide d'un évaporateur rotatif, à une température ne dépassant pas 50 °C. Reprenez le résidu avec du *toluène R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*orphénadrine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et F) dans 1,0 mL de *toluène R*.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 60 m, Ø = 0,32 mm,
- *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 1,0 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:25.

Température :
- *colonne* : 240 °C,
- *chambre à injection et détecteur* : 290 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 µL.

Enregistrement : 1,3 fois le temps de rétention de l'orphénadrine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*orphénadrine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et F. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté E.

Rétention relative par rapport à l'orphénadrine (temps de rétention = environ 13 min) : impureté B = environ 0,5 ; impureté A = environ 0,6 ; impureté D = environ 0,8 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté E = environ 0,98 ; impureté F = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (a) :
- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté E et à l'orphénadrine.

Limites :
- *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 pour cent,
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent,
- *total* : au maximum 1,0 pour cent,
- *limite d'exclusion* : 0,05 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de chlorhydrate d'orphénadrine satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de chlorhydrate d'orphénadrine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'orphénadrine.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate d'orphénadrine dans 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

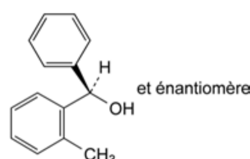
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 30,59 mg de $C_{18}H_{24}ClNO$.

CONSERVATION

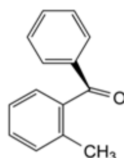
A l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F*.

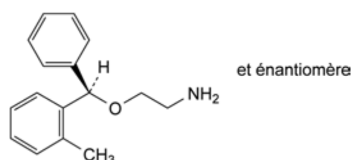


A. (*RS*)-(2-méthylphényl)phénylméthanol (2-méthylbenzhydrol),

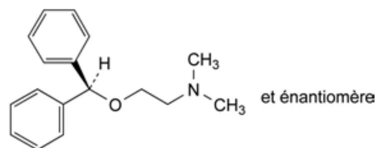


B. (2-méthylphényl)phénylméthanone (2-méthylbenzophénone),

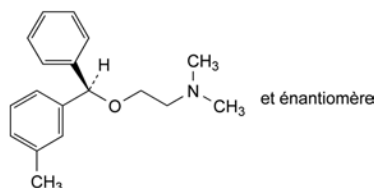
Monographies N-O



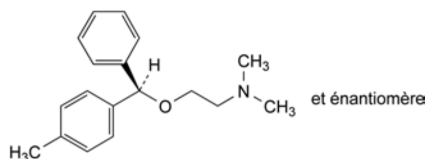
C. (*RS*)-2-[(2-méthylphényl)phénylméthoxy]éthanamine,



D. 2-(diphénylméthoxy)-*N,N*-diméthyléthanamine (diphénhydramine),



E. (*RS*)-*N,N*-diméthyl-2-[(3-méthylphényl)phénylméthoxy]éthanamine (isomère *méta*-méthylbenzyle),

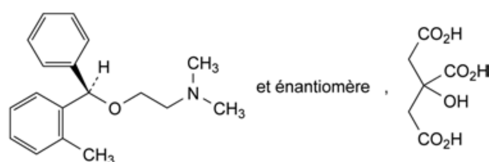


F. (*RS*)-*N,N*-diméthyl-2-[(4-méthylphényl)phénylméthoxy]éthanamine (isomère *para*-méthylbenzyle).

07/2010:1759

ORPHÉNADRINE (CITRATE D')

Orphenadrini citras



$C_{24}H_{31}NO_8$ M_r 461,5

[4682-36-4]

DÉFINITION

Dihydrogéno(2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate) de (*RS*)-*N,N*-diméthyl-2-[(2-méthylphényl)phénylméthoxy]-éthanamine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 137 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *citrate d'orphénadrine SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 436 nm est au maximum de 0,050.

Dissolvez 1,0 g de citrate d'orphénadrine dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 3,6 pour cent *V/V* dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec la même solution acide.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 0,500 g de citrate d'orphénadrine dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Ajoutez 2 mL d'*ammoniaque concentrée R* et agitez 3 fois avec 10 mL de *toluène R*. Réunissez les phases supérieures, agitez avec du *sulfate de sodium anhydre R*, filtrez et évaporez le filtrat à l'aide d'un évaporateur rotatif, à une température ne dépassant pas 50 °C. Reprenez le résidu avec du *toluène R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 30 mg de *citrate d'orphénadrine SCR* et 30 mg d'*impureté E d'orphénadrine SCR* dans 20 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*ammoniaque concentrée R* et agitez 3 fois avec 5 mL de *toluène R*. Réunissez les phases supérieures, agitez avec du *sulfate de sodium anhydre R*, filtrez et évaporez le filtrat à l'aide d'un évaporateur rotatif, à une température ne dépassant pas 50 °C. Reprenez le résidu avec du *toluène R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*orphénadrine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et F) dans 1,0 mL de *toluène R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 60 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 1,0 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:25.

Température :

– *colonne* : 240 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 290 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 µL.

Enregistrement : 1,3 fois le temps de rétention de l'orphénadrine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*orphénadrine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et F. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté E.

Rétention relative par rapport à l'orphénadrine (temps de rétention = environ 13 min) : impureté B = environ 0,5 ; impureté A = environ 0,6 ; impureté D = environ 0,8 ; impureté C = environ 0,9 ; impureté E = environ 0,98 ; impureté F = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté E et à l'orphénadrine.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 pour cent,
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent,
– *total* : au maximum 1,0 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,05 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de citrate d'orphénadrine satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de citrate d'orphénadrine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de citrate d'orphénadrine.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de citrate d'orphénadrine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

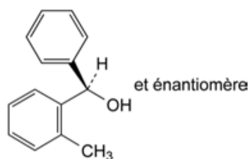
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 46,15 mg de $C_{24}H_{31}NO_8$.

CONSERVATION

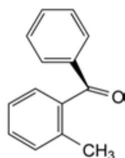
A l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

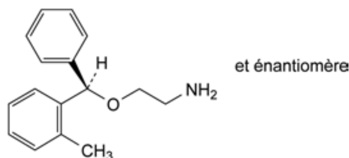
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F.*



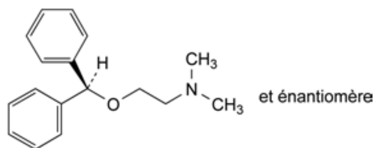
A. (*RS*)-(2-méthylphényl)phénylméthanol (2-méthylbenzhydrol),



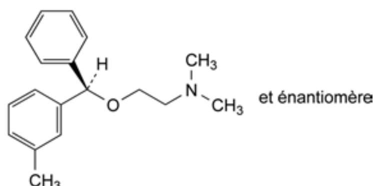
B. (2-méthylphényl)phénylméthanone (2-méthylbenzophénone),



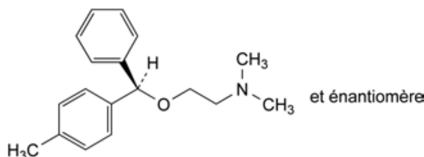
C. (*RS*)-2-[(2-méthylphényl)phénylméthoxy]éthanamine,



D. 2-(diphénylméthoxy)-*N,N*-diméthyléthanamine (diphénhydramine),



E. (*RS*)-*N,N*-diméthyl-2-[(3-méthylphényl)phénylméthoxy]éthanamine (isomère *méta*-méthylbenzyle),

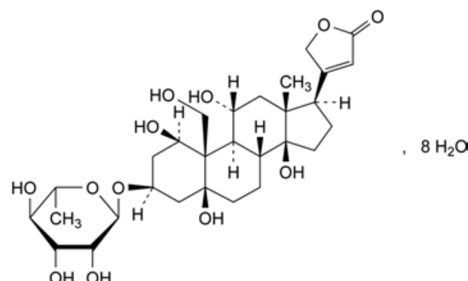


F. (*RS*)-*N,N*-diméthyl-2-[(4-méthylphényl)phénylméthoxy]éthanamine (isomère *para*-méthylbenzyle).

01/2008:0048
corrigé 6.0

OUABAÏNE

Ouabainum



$C_{29}H_{44}O_{12},8H_2O$ M_r 729
[11018-89-6]

DÉFINITION

L'ouabaïne contient au minimum 96,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 104,0 pour cent de 3β-[(6-désoxy-α-L-mannopyranosyl)oxy]-1β,5,11α,14,19-pentahydroxy-5β,14β-card-20(22)-énolide, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, assez solubles dans l'eau et dans l'éthanol, pratiquement insolubles dans l'acétate d'éthyle.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. Dissolvez 2 mg à 3 mg d'ouabaïne dans 2 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration rose qui vire rapidement au rouge. La solution présente une fluorescence verte en lumière ultraviolette.

C. Dissolvez 1 mg environ d'ouabaïne dans 1 mL de *solution de dinitrobenzène R* et ajoutez 0,2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il se développe une coloration bleu intense.

D. Dissolvez 0,1 g d'ouabaïne dans 5 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 150 g/L et chauffez à ébullition pendant quelques minutes. La solution se colore en jaune et devient trouble. Filtrez. Au filtrat, ajoutez 5 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 120 g/L et 3 mL de *solution cupri-tartrique R*, puis chauffez. Il se forme un précipité rouge.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,20 g d'ouabaïne dans 15 mL d'*eau R* en chauffant au bain-marie. Laissez refroidir et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Déterminé avec la solution S et calculé par rapport à la substance anhydre, le pouvoir rotatoire spécifique est de – 30 à – 33.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner. Dissolvez une quantité d'ouabaïne correspondant à 20 mg de substance anhydre dans 1,0 mL

d'un mélange de 32 volumes d'*eau R*, de 100 volumes de *chloroforme R* et de 100 volumes de *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez une quantité d'*ouabaïne SCR* correspondant à 20 mg de substance anhydre dans 1,0 mL d'un mélange de 32 volumes d'*eau R*, de 100 volumes de *chloroforme R* et de 100 volumes de *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez une quantité d'*ouabaïne SCR* correspondant à 10 mg de substance anhydre dans un mélange de 32 volumes d'*eau R*, de 100 volumes de *chloroforme R* et de 100 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 25 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 2,5 mL de la solution témoin (b) et complétez à 10 mL avec un mélange de 32 volumes d'*eau R*, de 100 volumes de *chloroforme R* et de 100 volumes de *méthanol R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 13 cm avec un mélange homogène de 4 volumes d'*eau R*, de 15 volumes de *diméthylsulfoxyde R*, de 15 volumes de *méthanol R* et de 70 volumes de *chloroforme R*. Desséchez immédiatement la plaque à 140 °C dans une étuve munie d'un ventilateur, pendant 30 min. Laissez refroidir, pulvérisez la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*, puis chauffez à 140 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent).

L'essai n'est valable que si la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner et la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) migrent sur une distance qui permet sans équivoque la séparation des taches secondaires. En outre, la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) doit être nettement visible.

Alcaloïdes et strophantine K. A 5,0 mL de la solution S, ajoutez 0,5 mL d'une solution d'*acide tannique R* à 100 g/L. Il ne se forme aucun précipité.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 0,100 g d'ouabaïne, la teneur en eau est de 18,0 pour cent à 22,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'ouabaïne, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 40,0 mg d'ouabaïne dans de l'*alcool R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de la solution et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Préparez dans les mêmes conditions une solution témoin avec 40,0 mg d'*ouabaïne SCR*. A 5,0 mL de chaque solution, ajoutez 3,0 mL de *solution alcaline de picrate de sodium R*. Laissez reposer à l'abri d'une lumière vive pendant 30 min. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des 2 solutions au maximum à 495 nm en utilisant comme liquide de compensation un mélange de 5,0 mL d'*alcool R* et de 3,0 mL de *solution alcaline de picrate de sodium R* préparé simultanément.

En tenant compte des absorbances mesurées et de la concentration des solutions, calculez la teneur en $C_{29}H_{44}O_{12}$ de la substance à examiner.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0034
corrigé 6.0

OUATE VISCOSE HYDROPHILE

Lanugo cellulosi absorbens

DÉFINITION

L'ouate viscose hydrophile est constituée par des fibres neuves, blanchies et soigneusement cardées de cellulose régénérée, obtenues par le procédé de viscose, additionnées ou non de dioxyde de titane, coupées à longueur régulière convenable et d'une masse linéique de 1,0 dtex à 8,9 dtex (dtex : masse de 10 000 m de fil, exprimée en grammes). L'ouate viscose ne contient aucune matière colorante compensatrice.

CARACTÈRES

L'ouate viscose hydrophile est blanche ou très faiblement jaunâtre et elle peut être brillante ou mate. Elle est douce au toucher.

IDENTIFICATION

A. Les fibres de viscose peuvent être pleines ou creuses ; les fibres creuses peuvent comporter un lumen continu ou divisé en compartiments. Les fibres ont une longueur moyenne de 25-80 mm. Examinées au microscope, à l'état sec, ou montées dans l'*alcool R* et dans l'*eau R*, elles présentent les caractères suivants : elles sont habituellement d'une largeur plus ou moins uniforme, elles comportent de nombreuses lignes parallèles longitudinales, réparties inégalement sur la largeur. Les sections extrêmes sont plus ou moins rectilignes. Les fibres mates contiennent de nombreuses particules granulées dont le diamètre moyen est voisin de 1 µm.

   Fibres pleines. La surface des fibres en coupe longitudinale peut être irrégulière et ondulée. Le diamètre des fibres, dont la section transversale est approximativement circulaire ou elliptique, est de 10-20 µm environ. Les fibres d'aspect aplati, en forme de rubans torsadés, ont une épaisseur de 4 µm environ et une largeur de 15-20 µm environ, la torsion du fil révélant d'abord l'axe principal et ensuite l'axe secondaire. D'autres fibres pleines dont les sections sont en forme d'« Y » présentent des protubérances dont l'axe principal a une longueur de 5-25 µm et l'axe secondaire a une largeur de 2-8 µm.

   Fibres creuses. Les fibres comportant un lumen creux continu ont un diamètre pouvant atteindre 30 µm environ et l'épaisseur de leur mince paroi est d'environ 5 µm. Le lumen d'une fibre montée dans l'*alcool R* et dans l'*eau R* est nettement révélé, dans de nombreuses fibres, par la présence de nombreuses bulles d'air emprisonnées.

   Fibres compartimentées. Le diamètre de ces fibres peut atteindre 80 µm ; les fibres sont creuses, le lumen central est divisé en plusieurs compartiments. Les compartiments individuels peuvent varier en dimensions mais leur longueur peut typiquement atteindre 60 µm environ et il peut y avoir plus d'un compartiment sur la largeur de chaque fibre. Des bulles d'air peuvent être emprisonnées dans certains compartiments lors du montage des fibres dans l'*alcool R* et dans l'*eau R*.

B. L'ouate viscose hydrophile, traitée par la *solution de chlorure de zinc iodée R*, se colore en violet.

C. A 0,1 g d'ouate viscose hydrophile, ajoutez 10 mL de *solution de chlorure de zinc-acide formique R*. Chauffez à 40 °C et laissez reposer, en agitant de temps en temps, pendant 2 h 30 min. L'ouate viscose est complètement dissoute, sauf pour la qualité mate dans laquelle le dioxyde de titane ne se dissout pas.

D. Dissolvez le résidu obtenu dans l'essai des cendres sulfuriques dans 5 mL d'*acide sulfurique R* en chauffant légèrement. Laissez refroidir et ajoutez 0,2 mL de *solution diluée de peroxyde d'hydrogène R*. La solution obtenue à

partir de la qualité brillante ne présente aucun changement de coloration, alors que la solution obtenue à partir de la qualité mate se colore plus ou moins en jaune orangé suivant la teneur en dioxyde de titane.

ESSAI

Solution S. Dans un récipient approprié, introduisez 15,0 g d'ouate viscose hydrophile et ajoutez 150 mL d'*eau R*. Fermez le récipient et laissez macérer pendant 2 h. Décantez la solution et exprimez soigneusement l'ouate viscose avec une baguette de verre, puis mélangez. Prélevez 10 mL de solution pour l'essai des substances tensio-actives. Filtrez ensuite le reste de la solution.

Acidité ou alcalinité. A 25 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* et, à 25 autres millilitres, 0,05 mL de *solution de méthylorange R*. Aucune des solutions ne se colore en rose.

Fibres étrangères. Examinée au microscope, l'ouate viscose hydrophile présente uniquement des fibres de viscose ; toutefois, elle peut éventuellement présenter quelques fibres étrangères isolées.

Fluorescence. Examinez l'ouate viscose hydrophile en couche de 5 mm environ en lumière ultraviolette à 365 nm. L'ouate viscose hydrophile présente seulement une faible fluorescence violet-brun, mais elle ne présente pas, à l'exception de quelques fibres isolées, de fluorescence bleu intense.

Pouvoir d'absorption

Appareil. Utilisez un panier cylindrique, préalablement séché, constitué par des fils de cuivre d'un diamètre de 0,4 mm environ. Ce panier a une hauteur de 8,0 cm, un diamètre de 5,0 cm et des mailles d'une largeur de 1,5-2,0 cm. Sa masse est de 2,7 ± 0,3 g.

Temps d'immersion. Pesez le panier au centigramme près (m_1). Utilisez 5,00 g d'ouate viscose hydrophile au total, prélevés en quantités à peu près égales en 5 endroits différents de l'échantillon. Introduisez-les sans tasser dans le panier, puis pesez au centigramme près (m_2). Préparez un récipient d'un diamètre de 11-12 cm rempli d'eau à 20 °C environ sur une hauteur de 10 cm. Présentez le panier en position horizontale au-dessus de l'eau et laissez-le tomber d'une hauteur de 10 mm. Mesurez au chronomètre le temps qu'il met à s'enfoncer dans l'eau. Le temps d'immersion, exprimé par la moyenne des temps notés au cours de 3 essais, n'est pas supérieur à 10 s.

Absorption d'eau. Après avoir contrôlé le temps d'immersion, retirez le panier de l'eau, laissez-le égoutter en position horizontale au-dessus du récipient pendant exactement 30 s, puis déposez-le dans un récipient taré (m_3) et pesez au centigramme près (m_4). L'absorption, exprimée par la moyenne de 3 mesures, est de 18,0 g au minimum par gramme d'ouate viscose hydrophile. Calculez l'absorption d'eau par gramme d'ouate viscose hydrophile à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{m_4 - (m_2 + m_3)}{m_2 - m_1}$$

Substances solubles dans l'éther. Dans un appareil à épuisement, traitez à l'*éther R* 5,00 g d'ouate viscose hydrophile pendant 4 h à raison de 4 extractions au moins par heure. Evaporez le liquide éthéré et desséchez à 100-105 °C jusqu'à masse constante. Le taux des substances solubles dans l'éther n'est pas supérieur à 0,30 pour cent.

Colorants extractibles. Dans un percolateur étroit, épuisez lentement par l'*alcool R* 10,0 g d'ouate viscose hydrophile jusqu'à obtention de 50 mL de liquide. Ce dernier n'est pas plus fortement coloré (*2.2.2, Procédé II*) que la solution témoin J_5, JV_6 ou une solution témoin préparée comme suit : à 3,0 mL de solution primaire bleue, ajoutez 7,0 mL d'acide chlorhydrique (10 g/L de HCl). Prélevez 0,5 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'acide chlorhydrique (10 g/L de HCl).

Substances tensio-actives. Introduisez les 10 mL de la solution S, prélevés avant la filtration, dans une éprouvette graduée de 25 mL à bouchon rodé, dont le diamètre extérieur est de 20 mm et dont l'épaisseur de la paroi n'est pas supérieure à 1,5 mm, rincée au préalable 3 fois à l'*acide sulfurique R*, puis à l'*eau R*. Agitez énergiquement 30 fois en 10 s, laissez reposer pendant 1 min, puis répétez l'opération. Après 5 min, s'il apparaît de la mousse, elle ne doit pas recouvrir entièrement la surface du liquide.

Substances solubles dans l'eau. Chauffez à ébullition 5,00 g d'ouate viscose hydrophile dans 500 mL d'*eau R* pendant 30 min, en remuant fréquemment. Remplacez l'eau évaporée, puis décantez le liquide et exprimez soigneusement avec une baguette de verre. Mélangez le liquide recueilli. Filtrez à chaud et évaporez 400 mL du filtrat (correspondant aux 4/5 de la masse de l'échantillon prélevé) ; desséchez le résidu à 100-105 °C jusqu'à masse constante. Le taux des substances solubles dans l'eau n'est pas supérieur à 0,70 pour cent.

Sulfure d'hydrogène. A 10 mL de la solution S, ajoutez 1,9 mL d'*eau R*, 0,15 mL d'*acide acétique dilué R* et 1 mL de *solution d'acétate de plomb R*. Après 2 min, la solution n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée simultanément avec un mélange de 0,15 mL d'*acide acétique dilué R*, de 1,2 mL de *réactif au thioacétamide R*, de 1,7 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R* et de 10 mL de solution S.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 5,000 g d'ouate viscose hydrophile, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 13,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Dans un creuset préalablement chauffé, refroidi et taré, introduisez 5,00 g d'ouate viscose hydrophile. Chauffez prudemment à feu nu, puis avec précaution jusqu'au rouge sombre à 600 °C. Laissez refroidir, ajoutez quelques gouttes d'*acide sulfurique dilué R*, puis chauffez et incinérez jusqu'à ce que les particules noires aient disparu ; laissez refroidir, ajoutez quelques gouttes de *solution de carbonate d'ammonium R*, puis évaporez et incinérez prudemment. Laissez refroidir et pesez. Recommencez l'incinération par périodes de 5 min jusqu'à masse constante. Le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,45 pour cent pour la qualité brillante et à 1,7 pour cent pour la qualité mate.

CONSERVATION

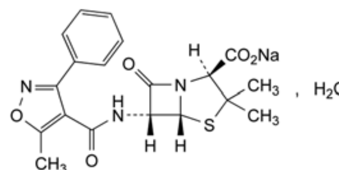
En emballage protecteur, dans un endroit sec.

Monographies N-O

07/2008:2260

OXACILLINE SODIQUE MONOHYDRATÉE

Oxacillinum natricum monohydricum



$C_{19}H_{18}N_3NaO_5S,H_2O$ M_r 441,4

[7240-38-2]

DÉFINITION

(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-Diméthyl-6-[[(5-méthyl-3-phénylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de sodium monohydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *oxacilline sodique monohydratée SCR*.

B. La substance à examiner donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 430 nm est au maximum de 0,10.

Dissolvez 2,50 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 7,5.

Dissolvez 0,30 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 196 à + 212 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg d'*oxacilline sodique monohydratée SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *cloxacilline sodique SCR* (impureté E) et 5 mg d'*oxacilline sodique monohydratée SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Pour la préparation *in situ* des impuretés B et D, dissolvez 25 mg de substance à examiner dans 1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,05 M,* laissez reposer pendant 3 min, puis complétez à 100 mL avec la phase mobile. Injectez immédiatement.

Solution témoin (e). Dissolvez 5 mg d'*oxacilline pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés E, F, G, I et J) dans 5 mL de phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 25 volumes d'*acétonitrile R* et 75 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 2,7 g/L préalablement ajustée à pH 5,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R.*

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b), (c), (d) et (e).

Enregistrement : 7 fois le temps de rétention de l'oxacilline.

Identification des impuretés :

– dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d), les 2 pics principaux éluant avant le pic principal sont dus respectivement aux impuretés B et D,
– utilisez le chromatogramme fourni avec l'*oxacilline pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) pour identifier les pics dus aux impuretés E, F, G, I et J.

Rétention relative par rapport à l'oxacilline (temps de rétention = environ 5 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B (isomère 1) = environ 0,4 ; impureté B (isomère 2) = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,65 ; impureté D (2 isomères) = environ 0,9 ; impureté E = environ 1,5 ; impureté F = environ 1,9 ; impureté G = environ 2,1 ; impureté H = environ 3,5 ; impureté I = environ 3,8 ; impureté J = environ 5,8.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'oxacilline et à l'impureté E dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) est semblable au chromatogramme fourni avec l'*oxacilline pour identification des pics SCR*.

Limites :

– *impureté B* : pour la somme de la surface des 2 pics d'isomères, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
– *impureté E* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impuretés D (somme des 2 isomères), F, G, I, J* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Acétate d'éthyle et acétate de butyle. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans 6,0 mL d'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 83 mg d'*acétate d'éthyle R* et 83 mg d'*acétate de butyle R* dans de l'*eau R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant. Utilisez 6,0 mL de cette solution.

Obturez immédiatement les flacons avec une membrane de caoutchouc revêtue de polytétrafluoroéthylène et sertie par une capsule d'aluminium. Agitez de façon à obtenir une solution homogène.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 50 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film 5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 2 mL/min.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

– *température d'équilibrage* : 80 °C,
– *temps d'équilibrage* : 60 min,
– *température de la ligne de transfert* : 140 °C,
– *durée de pressurisation* : 30 s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 6	70
	6 - 16	70 → 220
	16 - 18	220
Chambre à injection		140
Détecteur		250

Monographies N-O

Détection : ionisation de flamme.

Temps de rétention : acétate d'éthyle = environ 10 min ; acétate de butyle = environ 15,5 min.

Limites :

– *acétate d'éthyle* : au maximum 1,0 pour cent,

– *acétate de butyle* : au maximum 1,0 pour cent.

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Procédé B*) : au maximum 20 ppm.

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,8 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : 3,5 pour cent à 5,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de substance à examiner.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,20 UI/mg, si la substance à examiner est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

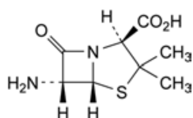
Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{19}H_{18}N_3NaO_5S$ à partir de la teneur déclarée de l'*oxacilline sodique monohydratée SCR*.

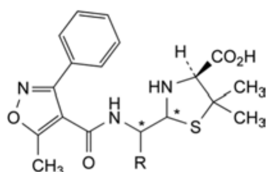
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, D, E, F, G, I, J.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, C, H.*

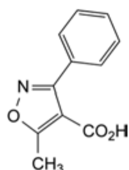


A. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),

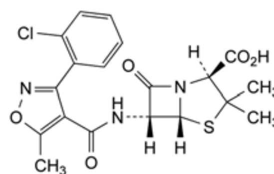


B. R = CO_2H : acide (4*S*)-2-[carboxy[[(5-méthyl-3-phénylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques d'oxacilline),

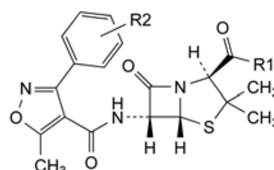
D. R = H : acide (2*RS*,4*S*)-5,5-diméthyl-2-[[[(5-méthyl-3-phénylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]méthyl]thiazolidine-4-carboxylique (acides penilloïques d'oxacilline),



C. acide 5-méthyl-3-phénylisoxazole-4-carboxylique,

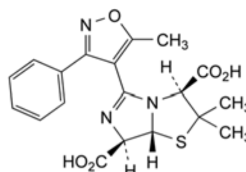


E. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(2-chlorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (cloxacilline),

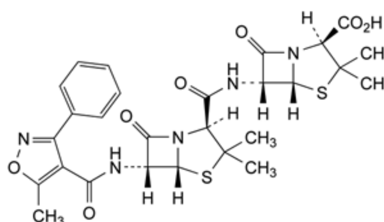


F. R1 = SH, R2 = H : acide (2*R*,5*R*,6*R*)-3,3-diméthyl-6-[[(5-méthyl-3-phénylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carbothioïque (thiooxacilline),

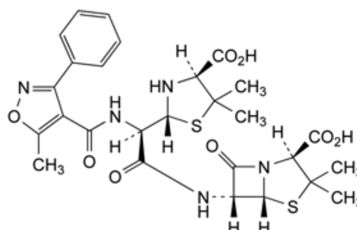
G. R1 = OH, R2 = Cl : acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[[3-(chlorophényl)-5-méthylisoxazol-4-yl]carbonyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (isomère de cloxacilline),



H. acide (3*S*,7*R*,7a*R*)-2,2-diméthyl-5-(5-méthyl-3-phénylisoxazol-4-yl)-2,3,7,7a-tétrahydroimidazo[5,1-*b*]thiazole-3,7-dicarboxylique (acide pénillique d'oxacilline),



I. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-diméthyl-6-[[(5-méthyl-3-phénylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carbonyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (amide d'oxacilline et de 6-APA),

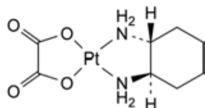


J. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-[(2*R*,4*S*)-4-carboxy-5,5-diméthylthiazolidin-2-yl][[(5-méthyl-3-phénylisoxazol-4-yl)carbonyl]amino]acétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (ozolamide du dimère de 6-APA).

01/2009:2017
corrigé 7.0

OXALIPLATINE

Oxaliplatinum



$C_8H_{14}N_2O_4Pt$ M_r 397,3
[61825-94-3]

DÉFINITION

(*SP*-4-2)-[(1*R*,2*R*)-Cyclohexane-1,2-diamine-κ*N*,κ*N'*][éthanedioato(2-)-κ*O*[1],κ*O*[2]]platine.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, très peu soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *oxaliplatine SCR*.

B. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,10 g d'oxaliplatine dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Acidité. Dissolvez 0,10 g d'oxaliplatine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, complétez à 50 mL avec le même solvant, puis ajoutez 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,60 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 74,5 à + 78,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g d'oxaliplatine dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées

A. Impureté A. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Pour dissoudre l'oxaliplatine, agitez énergiquement et traitez très brièvement aux ultrasons. Injectez la solution à examiner dans les 20 min qui suivent sa préparation.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'oxaliplatine dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 14,0 mg d'*acide oxalique R* (impureté A) dans de l'*eau R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 12,5 mg de *nitrate de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant. Préparez un mélange de 2,0 mL de cette solution et de 25,0 mL de solution témoin (a), puis complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R* et 80 volumes d'une solution préparée comme suit : à 10 mL d'une solution d'*hydroxyde de tétrabutylammonium R* à 320 g/L, ajoutez 1,36 g de *phosphate monopotassique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*, puis ajustez à pH 6,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'impureté A.

Temps de rétention : nitrate = environ 2,7 min ; impureté A = environ 4,7 min.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 9 entre les pics dus au nitrate et à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limite :

– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

B. Impureté B. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Pour dissoudre l'oxaliplatine, agitez énergiquement et traitez très brièvement aux ultrasons. Injectez la solution à examiner dans les 20 min qui suivent sa préparation. Utilisez des récipients de polypropylène appropriés pour la préparation et l'injection de toutes les solutions. Des pipettes de verre peuvent être utilisées pour diluer les solutions.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'oxaliplatine dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). A 12,5 mg d'*impureté B d'oxaliplatine SCR* ajoutez 63 mL de *méthanol R* et complétez à 250,0 mL avec de l'*eau R*. Traitez aux ultrasons pendant environ 1,5 h jusqu'à dissolution. Prélevez 3,0 mL de cette solution et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Pour la préparation *in situ* de l'impureté E, à 12,5 mg d'*impureté B d'oxaliplatine SCR* ajoutez 63 mL de *méthanol R* et complétez à 250 mL avec de l'*eau R*. Traitez aux ultrasons pendant environ 1,5 h jusqu'à dissolution. Ajustez à pH 6,0 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 0,2 g/L. Chauffez à 70 °C pendant 4 h et laissez refroidir.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R* avec 80 volumes d'une solution préparée comme suit : dissolvez 1,36 g de *phosphate monopotassique R* et 1 g d'*heptanesulfonate de sodium R* dans 1000 mL d'*eau R*, puis ajustez à pH 3,0 ± 0,05 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'impureté B.

Temps de rétention : impureté B = environ 4,3 min ; impureté E = environ 6,4 min.

Monographies N-O

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 7 entre les pics dus aux impuretés B et E dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limite :

– *impureté B* : au maximum 3,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent).

C. Impureté C et autres substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Pour dissoudre l'oxaliplatine, agitez énergiquement et traitez très brièvement aux ultrasons. Injectez la solution à examiner dans les 20 min qui suivent sa préparation.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,100 g d'oxaliplatine dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 50,0 mg d'oxaliplatine dans de l'*eau R* et complétez à 500,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*impureté C d'oxaliplatine SCR* et 10 mg d'*oxaliplatine SCR* dans de l'*eau R*, puis complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *dichlorodiaminocyclohexaneplatine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. A 10,0 mL de cette solution ajoutez 10,0 mL de solution témoin (a), puis complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 50,0 mg d'*oxaliplatine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 500,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (e). Dissolvez 5,0 mg de *dichlorodiaminocyclohexaneplatine SCR* dans la solution témoin (d) et complétez à 50,0 mL avec la solution témoin (d).

Solution témoin (f). A 0,100 g d'oxaliplatine ajoutez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 1 volume d'*acétonitrile R* avec 99 volumes d'une solution préparée comme suit : prélevez 0,6 mL d'*acide phosphorique dilué R*, complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* et ajustez à pH 3,0 avec de la *solution d'hydroxyde de sodium R* ou de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b), (c) et (f).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'oxaliplatine.

Temps de rétention : impureté C = environ 4,4 min ; dichlorodiaminocyclohexaneplatine = environ 6,9 min ; oxaliplatine = environ 8,0 min.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au dichlorodiaminocyclohexaneplatine et à l'oxaliplatine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 50 pour le pic dû à l'impureté C et au minimum 10 pour le pic dû à l'oxaliplatine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *impureté C* : au maximum 0,5 fois la surface du pic dû à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum 2 fois la surface du pic dû à l'oxaliplatine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total des autres impuretés* : au maximum 2 fois la surface du pic dû à l'oxaliplatine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic dû à l'oxaliplatine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics ayant un temps de rétention inférieur à 2 min.

D. Total des impuretés : la somme des impuretés A, B, C et autres substances apparentées est au maximum de 0,30 pour cent.

Impureté D. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 30 mg d'oxaliplatine dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*impureté D d'oxaliplatine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 15,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 150,0 mg d'*oxaliplatine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 200,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (e). A 40 mL de solution témoin (c), ajoutez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (f). A 4,0 mL de solution témoin (a), ajoutez 5,0 mL de solution témoin (d) et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice OC pour séparation des composés chiraux R*,
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *éthanol anhydre R*, *méthanol R* (30:70 *V/V*).

Débit : 0,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (e) et (f).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'oxaliplatine.

Temps de rétention : oxaliplatine = environ 14 min ; impureté D = environ 16 min.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'oxaliplatine et à l'impureté D dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic dû à l'impureté D dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e).

Limite :

– *impureté D* : au maximum 2 fois la hauteur du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,1 pour cent).

Argent : au maximum 5 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,1000 g d'oxaliplatine dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 20 µL de solution et complétez à 40 µL avec de l'*acide nitrique 0,5 M*.

Solution témoin (a). Préparez une solution de *nitrate d'argent R* à 1000 ppm d'argent dans de l'*acide nitrique 0,5 M*, puis diluez cette solution avec de l'*acide nitrique 0,5 M* de façon à obtenir une solution contenant 10 ppb d'argent.

Solution témoin (b). Mélangez 20 µL de solution à examiner et 8 µL de solution témoin (a) et complétez à 40 µL avec de l'*acide nitrique 0,5 M.*

Solution témoin (c). Mélangez 20 µL de solution à examiner et 16 µL de solution témoin (a) et complétez à 40 µL avec de l'*acide nitrique 0,5 M.*

Source : lampe à cathode creuse à l'argent.

Longueur d'onde : 328,1 nm.

Dispositif d'atomisation : four.

Mesurez l'absorbance de la solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g d'oxaliplatine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 1,0 UI/mg, si l'oxaliplatine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai Impureté C et autres substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : 20 µL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (d) et (e).

Conformité du système :

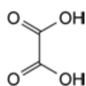
– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au dichlorodiaminocyclohexaneplatine et à l'oxaliplatine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e),
– *répétabilité* : solution témoin (d).

Calculez la teneur pour cent en oxaliplatine à l'aide du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

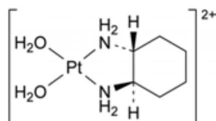
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

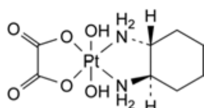
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: E.*



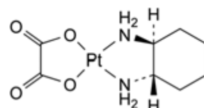
A. acide éthanedioïque (acide oxalique),



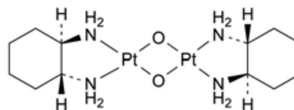
B. (*SP*-4-2)-diaqua[(1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine-κ*N*,κ*N*′]platine (diaquodiaminocyclohexaneplatine),



C. (*OC*-6-33)-[(1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine-κ*N*,κ*N*′][éthanedioato(2-)-κ*O*[1],κ*O*[2]]dihydroxyplatine,



D. (*SP*-4-2)-[(1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diamine-κ*N*,κ*N*′]-[éthanedioato(2-)-κ*O*[1],κ*O*[2]]platine (énantiomère *S,S* de l'oxaliplatine),

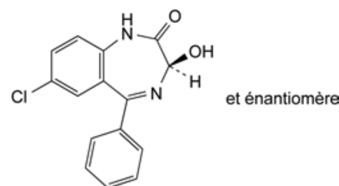


E. (*SP*-4-2)-di-µ-oxobis[(1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine-κ*N*, κ*N*′]diplatine (dimère du diaquodiaminocyclohexaneplatine).

01/2008:0778
corrigé 6.0

OXAZÉPAM

Oxazepamum



$C_{15}H_{11}ClN_2O_2$ M_r 286,7
[604-75-1]

DÉFINITION

(3*RS*)-7-Chloro-3-hydroxy-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *oxazépam SCR.*

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg d'oxazépam dans 25 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*, puis complétez à 50,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*oxazépam pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans 1,0 mL de solution à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) résistant aux bases jusqu'à pH 11.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 3,48 g de *phosphate dipotassique R* dans 900 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 10,5 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ;

– *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4	75	25
4 - 34	75 → 25	25 → 75
34 - 45	25	75
45 - 50	25 → 75	75 → 25
50 - 60	75	25

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 10 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) et le chromatogramme fourni avec l'*oxazépam pour identification des pics SCR* pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et E.

Rétention relative par rapport à l'oxazépam (temps de rétention = environ 15 min) : impureté E = environ 0,7 ; impureté A = environ 0,8 ; impureté B = environ 1,2 ; impureté C = environ 1,4 ; impureté D = environ 2,0.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés E et A.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 4,0 ; impureté B = 1,1 ;

– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;

– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) ;

– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa sur 1,000 g d'oxazépam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'oxazépam.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g d'oxazépam dans un mélange de 10 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 90 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

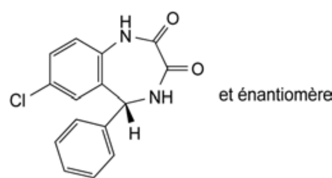
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 28,67 mg de $C_{15}H_{11}ClN_2O_2$.

CONSERVATION

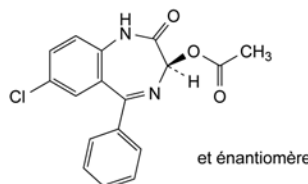
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

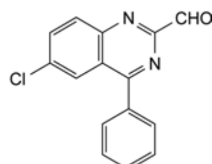
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



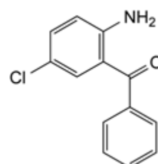
A. (5*RS*)-7-chloro-5-phényl-4,5-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,3-dione,



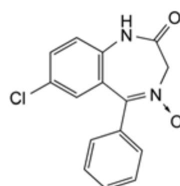
B. acétate de (3*RS*)-7-chloro-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-3-yle,



C. 6-chloro-4-phénylquinazoline-2-carbaldéhyde,



D. (2-amino-5-chlorophényl)phénylméthanone,



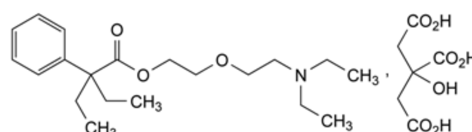
E. 4-oxyde de 7-chloro-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one.

Monographies N-O

01/2008:1761

OXÉLADINE (HYDROGÉNOCITRATE D')

Oxeladini hydrogenocitras



$C_{26}H_{41}NO_{10}$ M_r 527,6

[52432-72-1]

DÉFINITION

Dihydrogéno-2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate de 2-éthyl-2-phénylbutanoate de 2-[2-(diéthylamino)éthoxy]éthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble à très peu soluble dans l'acétate d'éthyle.

L'hydrogénocitrate d'oxéladine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *hydrogénocitrate d'oxéladine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol anhydre R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g d'hydrogénocitrate d'oxéladine dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation. *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,500 g d'hydrogénocitrate d'oxéladine dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Ajoutez 1 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L et agitez avec 3 fois 10 mL de *chlorure de méthylène R*. Réunissez les phases inférieures. Ajoutez 5 mL d'*ammoniaque concentrée R* à la phase aqueuse et agitez avec 3 fois 10 mL de *chlorure de méthylène R*. Réunissez les phases inférieures obtenues aux phases inférieures obtenues précédemment et ajoutez du *sulfate de sodium anhydre R*. Agitez, filtrez et évaporez le filtrat à l'aide d'un évaporateur rotatif, à une température ne dépassant pas 30 °C. Reprenez le résidu avec du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*impureté D d'oxéladine SCR* dans 10 mL d'*eau R*, ajoutez 0,5 mL d'*ammoniaque concentrée R* et agitez avec 3 fois 2 mL de *chlorure de méthylène R*. Réunissez les phases inférieures, ajoutez 0,2 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg d'*impureté C d'oxéladine SCR* dans 10 mL d'*eau R*, ajoutez 0,5 mL d'*ammoniaque concentrée R* et agitez avec 3 fois 2 mL de *chlorure de méthylène R*. Réunissez les phases inférieures et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : l = 25 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 0,4 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,0 mL/min. Ajustez le débit si nécessaire pour obtenir un temps de rétention d'environ 13 min pour l'oxéladine.

Rapport de division : 1:15.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 4	160
	4 - 12	160 → 240
	12 - 21	240
	21 - 30	240 → 160
Chambre à injection		280
Détecteur		280

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Rétention relative par rapport à l'oxéladine (temps de rétention = environ 13 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,4 ; impureté C = environ 0,8 ; impureté D = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 10 entre les pics dus à l'impureté D et à l'oxéladine.

Limites :

– *impureté C* : au maximum 0,2 pour cent,
– *impureté D* : au maximum 0,3 pour cent,
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 pour cent,
– *total* : au maximum 1,0 pour cent,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 3 h sur 1,000 g d'hydrogénocitrate d'oxéladine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydrogénocitrate d'oxéladine.

DOSAGE

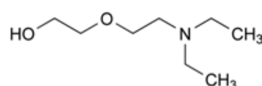
Dissolvez 0,400 g d'hydrogénocitrate d'oxéladine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 52,76 mg de $C_{26}H_{41}NO_{10}$.

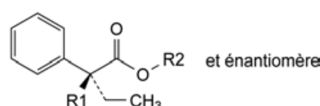
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : C, D.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B.*



A. 2-[2-(diéthylamino)éthoxy]éthanol,



B. R1 = C_2H_5, R2 = H : acide 2-éthyl-2-phénylbutanoïque,

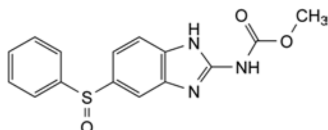
C. R1 = C_2H_5, R2 = $[CH_2]_2$-$N(C_2H_5)_2$: 2-éthyl-2-phénylbutanoate de 2-(diéthylamino)éthyle,

D. R1 = H, R2 = $[CH_2]_2$-O-$[CH_2]_2$-$N(C_2H_5)_2$: (2*RS*)-2-phénylbutanoate de 2-[2-(diéthylamino)éthoxy]éthyle.

07/2008:1458

OXFENDAZOLE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Oxfendazolum ad usum veterinarium



$C_{15}H_{13}N_3O_3S$ M_r 315,4

[53716-50-0]

DÉFINITION

[5-(Phénylsulfinyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle.

Teneur : 97,5 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

L'oxfendazole présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *oxfendazole SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol à 96 pour cent R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). A 10 mL de solution à examiner, ajoutez 0,25 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et complétez à 25 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg de *fenbendazole SCR* (impureté A) et 10,0 mg d'*impureté B d'oxfendazole SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg d'*oxfendazole avec impureté D SCR* dans la phase mobile et complétez à 20 mL avec la phase mobile (pour l'identification de l'impureté D).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 350 m^2/g, un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 14 pour cent.

Phase mobile : mélangez 36 volumes d'*acétonitrile R* et 64 volumes d'une solution de *pentanesulfonate de sodium R* à 2 g/L préalablement ajustée à pH 2,7 avec une solution d'*acide sulfurique R* à 2,8 pour cent *V/V*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de l'oxfendazole.

Rétention relative par rapport à l'oxfendazole (temps de rétention = environ 6,5 min) : impureté C = environ 0,7 ; impureté B = environ 1,5 ; impureté D = environ 1,9 ; impureté A = environ 3,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté C et à l'oxfendazole.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (2,0 pour cent),
– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *impuretés C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (3,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 2 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de substance à examiner dans 3 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 40 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

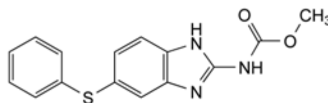
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 31,54 mg de $C_{15}H_{13}N_3O_3S$.

CONSERVATION

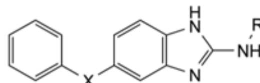
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

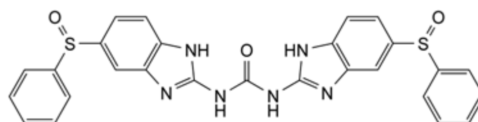


A. [5-(phénylsulfanyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle (fenbendazole),



B. X = SO_2, R = CO_2-CH_3 : [5-(phénylsulfonyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamate de méthyle,

C. X = SO, R = H : 5-(phénylsulfinyl)-1*H*-benzimidazol-2-amine,



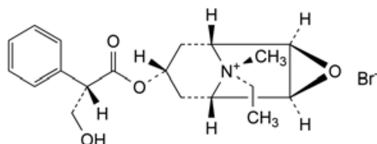
D. *N,N'*-bis[5-(phénylsulfinyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]urée.

Monographies N-O

01/2008:2170
corrigé 6.0

OXITROPIUM (BROMURE D')

Oxitropii bromidum



$C_{19}H_{26}BrNO_4$ M_r 412,3
[30286-75-0]

DÉFINITION

Bromure de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*r*)-9-éthyl-7-[[(2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoyl]oxy]-9-méthyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane (éthylscopolamine).

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

Le bromure d'oxitropium présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *bromure d'oxitropium SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences à environ 1700 cm^{-1} et à environ 3300 cm^{-1}, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Le bromure d'oxitropium donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 24 à – 26 (substance desséchée).

Dissolvez 1,0 g de bromure d'oxitropium dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 75,0 mg de bromure d'oxitropium dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 7,5 mg d'*impureté B de bromure d'oxitropium SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Mélangez 5,0 mL de solution à examiner et 5,0 mL de solution témoin (a).

Solution témoin (d). Prélevez 15,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie désactivé pour les bases R* (5 µm) présentant une surface spécifique de 350 m^2/g et un diamètre de pores de 6 nm.

Phase mobile : mélangez 1 volume d'*acétonitrile pour chromatographie R* avec 10 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 7,8 g/L.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 50 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c), (d) et (e).

Rétention relative par rapport à l'oxitropium (temps de rétention = environ 6 min) : impureté A = environ 0,8 ; impureté B = environ 0,9 ; impureté C = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,6 entre les pics dus à l'impureté B et à l'oxitropium.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,1 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (1,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés non spécifiées* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,05 pour cent).

Impureté D. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 75,0 mg de bromure d'oxitropium dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 6,0 mg d'*impureté D de bromure d'oxitropium SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). A 5,0 mL de solution à examiner, ajoutez 5,0 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie désactivé pour les bases R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 185 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* avec 1000 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 7,8 g/L.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 50 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté D et à l'oxitropium.

Limite :

– *impureté D* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de bromure d'oxitropium.

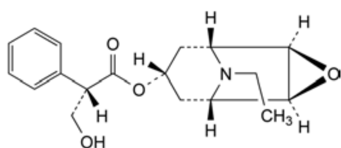
DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de bromure d'oxitropium dans 100 mL d'*eau R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide nitrique dilué R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*), en utilisant une électrode indicatrice d'argent et une électrode argent-chlorure d'argent comme électrode de référence.

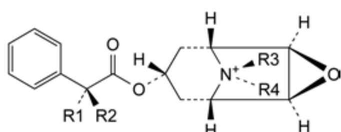
1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 41,23 mg de $C_{19}H_{26}BrNO_4$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



A. (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-éthyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-7-yle (*N*-éthylnorscopolamine),



B. R1 = CH_2OH, R2 = H, R3 = R4 = CH_3 : (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-7-[[(2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoyl]oxy]-9,9-diméthyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane (méthylscopolamine),

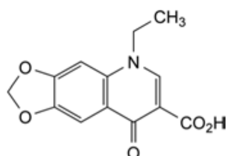
C. R1 = CH_2OH, R2 = H, R3 = C_2H_5, R4 = CH_3 : (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*s*)-9-éthyl-7-[[(2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoyl]oxy]-9-méthyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane (pseudo-isomère),

D. R1 + R2 = CH_2, R3 = CH_3, R4 = C_2H_5 : (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*r*)-9-éthyl-9-méthyl-7-[(2-phénylprop-2-énoyl)oxy]-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane (apo-*N*-éthylscopolamine).

07/2009:1353

OXOLINIQUE (ACIDE)

Acidum oxolinicum



$C_{13}H_{11}NO_5$ M_r 261,2
[14698-29-4]

DÉFINITION

Acide 5-éthyl-8-oxo-5,8-dihydro-1,3-dioxolo[4,5-*g*]quinoléine-7-carboxylique.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, sensiblement blanche ou jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très peu soluble dans le chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent. L'acide oxolinique se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'acide oxolinique dans 5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*, en chauffant au bain-marie ; laissez refroidir et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximums d'absorption : à 260 nm, 322 nm et 336 nm.

Rapport des absorbances : A_{260}/A_{336} = 4,9 à 5,2.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *acide oxolinique SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'acide oxolinique dans 3 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 20 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*acide oxolinique SCR* dans 3 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 20 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de ciprofloxacine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 2 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acétonitrile R, ammoniaque concentrée R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (10:20:40:40 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : déposez au fond d'une cuve à chromatographie un vase à précipiter contenant 50 mL d'*ammoniaque concentrée R* ; fermez la cuve et exposez la plaque aux vapeurs d'ammoniac pendant 15 min ; retirez la plaque, transférez-la dans une seconde cuve à chromatographie et procédez au développement sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,6 g d'acide oxolinique dans 20 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g d'acide oxolinique dans 3 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 10 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Monographies N-O

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 5,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg d'*impureté B d'acide oxolinique SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg d'acide oxolinique et 5 mg d'*impureté A d'acide oxolinique SCR* dans 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 40 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Plaque : plaque recouverte de *cellulose pour chromatographie R*.

Phase mobile : *ammoniaque R, eau R, propanol R* (15:30:55 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL, en portions suffisamment petites pour obtenir de petites taches.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Limites :

– *impureté B* : s'il apparaît une tache due à l'impureté B, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),

– *impuretés A, C* : s'il apparaît une tache due aux impuretés A ou C, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'acide oxolinique satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acide oxolinique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide oxolinique.

Monographies N-O

DOSAGE

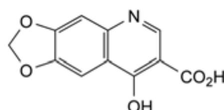
Dissolvez 0,200 g d'acide oxolinique dans 150 mL de *diméthylformamide R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*), en utilisant une électrode indicatrice de verre et une électrode de référence au calomel dont l'électrolyte est constitué par une solution saturée de *chlorure de potassium R* dans le *méthanol R*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 26,12 mg de $C_{13}H_{11}NO_5$.

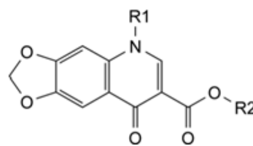
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. acide 8-hydroxy-1,3-dioxolo[4,5-*g*]quinoléine-7-carboxylique,



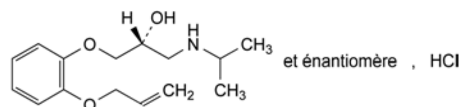
B. R1 = R2 = C_2H_5 : 5-éthyl-8-oxo-5,8-dihydro-1,3-dioxolo-[4,5-*g*]quinoléine-7-carboxylate d'éthyle,

C. R1 = CH_3, R2 = H : acide 5-méthyl-8-oxo-5,8-dihydro-1,3-dioxolo[4,5-*g*]quinoléine-7-carboxylique.

01/2008:0628
corrigé 7.0

OXPRÉNOLOL (CHLORHYDRATE D')

Oxprenololi hydrochloridum



$C_{15}H_{24}ClNO_3$	M_r 301,8
[6452-73-9]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (2*RS*)-1-[(1-méthyléthyl)amino]-3-[2-(prop-2-ényloxy)phénoxy]propan-2-ol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 107 °C à 110 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate d'oxprénolol SCR*.
Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*acétate d'éthyle R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Le chlorhydrate d'oxprénolol donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate d'oxprénolol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,0 pour la solution S récemment préparée.

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate d'oxprénolol dans 2 mL d'un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate d'oxprénolol SCR* dans 2 mL d'un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Prélevez 0,4 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Prélevez 5 mL de solution témoin (b) et complétez à 10 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate d'alprénolol SCR* dans 1 mL de solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (2:12:88 *V/V/V*).

Dépôt : 2 μL ; laissez sécher les dépôts à l'air pendant 15 min.

Développement : sur un parcours de 13 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud pendant 10 min.

Détection : laissez refroidir et pulvérisez de la *solution d'aldéhyde anisique R*. Chauffez à 100-105 °C pendant 5-10 min. Examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : l'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) présente 2 taches nettement séparées.

Limites : dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent) ; 1 seule d'entre elles peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent).

Plomb : au maximum 5 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de chlorhydrate d'oxprénolol dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de, respectivement, 0,5 mL et 1,0 mL de la *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R* et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 217,0 nm.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 6 h sur 1,000 g de chlorhydrate d'oxprénolol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'oxprénolol.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate d'oxprénolol dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 30,18 mg de $C_{15}H_{24}ClNO_3$.

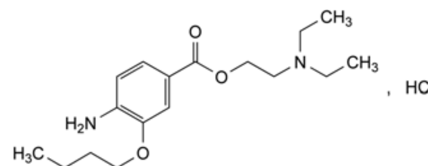
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1251
corrigé 6.0

OXYBUPROCAÏNE (CHLORHYDRATE D')

Oxybuprocaini hydrochloridum



$C_{17}H_{29}ClN_2O_3$ M_r 344,9
[5987-82-6]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 4-amino-3-butoxybenzoate de 2-(diéthylamino)éthyle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le chlorhydrate d'oxybuprocaïne présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 158 °C à 162 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *chlorhydrate d'oxybuprocaïne SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de chlorhydrate d'oxybuprocaïne dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 40 mg de *chlorhydrate d'oxybuprocaïne SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate de procaïne R* dans de la solution témoin (a) et complétez à 5 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acide formique anhydre R, méthanol R, eau R, acétate d'éthyle R*(10:15:15:60 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 μL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud pendant 10 min.

Détection : pulvérisez de la *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R7* et examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Prélevez 0,2 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 2 mL avec de l'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

Monographies N-O

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de chlorhydrate d'oxybuprocaïne dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,0 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon pH 2,5. A 950 mL d'*eau R*, ajoutez 6 mL de *solution d'acide perchlorique R* et 12 mL d'*acide phosphorique dilué R*. Ajustez à pH 2,5 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de chlorhydrate d'oxybuprocaïne dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). A 1,0 mL de solution à examiner, ajoutez 1 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L et laissez reposer pendant 20 min. Ajoutez 1 mL d'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 25 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R1* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 19 pour cent,
- *température* : 35 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R*, solution tampon pH 2,5 (25:75 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 309 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de l'oxybuprocaïne.

Temps de rétention : oxybuprocaïne = environ 9 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 12 entre les pics dus à l'oxybuprocaïne et à l'impureté B (produit d'hydrolyse).

Limites :

- *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,25 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,0125 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate d'oxybuprocaïne.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'oxybuprocaïne.

DOSAGE

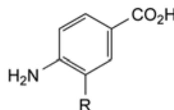
Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate d'oxybuprocaïne dans un mélange de 20 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 20 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 34,49 mg de $C_{17}H_{29}ClN_2O_3$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. R = H : acide 4-aminobenzoïque,

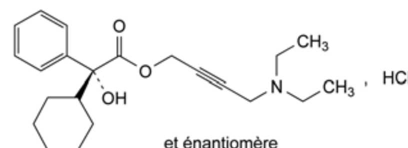
B. R = O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3 : acide 4-amino-3-butoxybenzoïque,

C. R = OH : acide 4-amino-3-hydroxybenzoïque.

07/2010:1354

OXYBUTYNINE (CHLORHYDRATE D')

Oxybutynini hydrochloridum



$C_{22}H_{32}ClNO_3$ M_r 394,0

[1508-65-2]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (*RS*)-2-cyclohexyl-2-hydroxy-2-phénylacétate de 4-(diéthylamino)but-2-ynyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans l'acétone, pratiquement insoluble dans le cyclohexane.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 124 °C à 129 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate d'oxybutynine SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate d'oxybutynine dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate d'oxybutynine SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *méthanol R.*

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode pendant 30 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Le chlorhydrate d'oxybutynine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,00 g de chlorhydrate d'oxybutynine dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate d'oxybutynine dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de *chlorhydrate d'oxybutynine SCR* et 5,0 mg d'*impureté A d'oxybutynine SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R2* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 49 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 3,4 g/L et de *phosphate dipotassique R* à 4,36 g/L et 51 volumes d'*acétonitrile R1*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'oxybutynine.

Temps de rétention : oxybutynine = environ 15 min ; impureté A = environ 24 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 11,0 entre les pics dus à l'oxybutynine et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 1,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate d'oxybutynine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'oxybutynine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate d'oxybutynine dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 39,4 mg de $C_{22}H_{32}ClNO_3$.

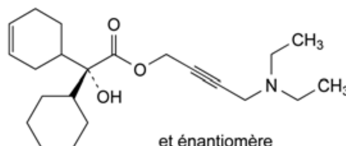
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

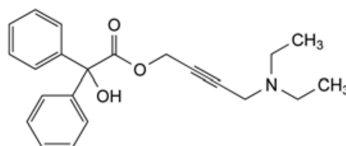
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A.*

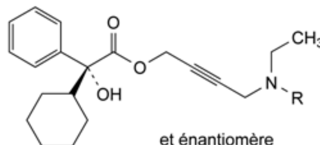
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, D, E.*



A. (*RS*)-2-(cyclohex-3-ényl)-2-cyclohexyl-2-hydroxyacétate de 4-(diéthylamino)but-2-ynyle,

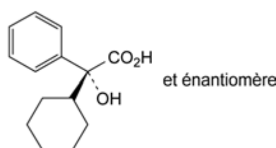


B. 2-hydroxy-2,2-diphénylacétate de 4-(diéthylamino)but-2-ynyle (analogue diphényle de l'oxybutynine),



C. R = CH_3 : (*RS*)-2-cyclohexyl-2-hydroxy-2-phénylacétate de 4-(éthylméthylamino)but-2-ynyle (analogue méthyléthyle de l'oxybutynine),

E. R = CH_2-CH_2-CH_3 : (*RS*)-2-cyclohexyl-2-hydroxy-2-phénylacétate de 4-(éthylpropylamino)but-2-ynyle (analogue éthylpropyle de l'oxybutynine),

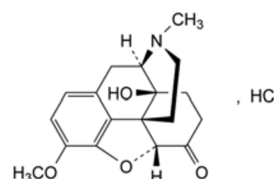


D. acide (*RS*)-2-cyclohexyl-2-hydroxy-2-phénylacétique (acide phénylcyclohexylglycolique).

01/2008:1793
corrigé 7.0

OXYCODONE (CHLORHYDRATE D')

Oxycodoni hydrochloridum



$C_{18}H_{22}ClNO_4$ M_r 351,9
[124-90-3]

Monographies N-O

DÉFINITION

Chlorhydrate de 4,5α-époxy-14-hydroxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6-one.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans le toluène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Dissolvez 50 mg de chlorhydrate d'oxycodone dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant. Alcalinisez avec de l'*ammoniaque diluée R1*. Laissez reposer jusqu'à obtention d'un précipité. Filtrez, lavez le précipité avec 10 mL d'*eau R* froide et séchez à 105 °C pendant 1 h. Examinez le précipité.

Comparaison : mêmes opérations avec 50 mg de *chlorhydrate d'oxycodone SCR*.

B. Le chlorhydrate d'oxycodone donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,00 g de chlorhydrate d'oxycodone dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,02 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,02 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 140 à – 148 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate d'oxycodone dans une solution d'*acide acétique dilué R* à 1 pour cent *V/V* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg d'*impureté D d'oxycodone SCR* dans une solution d'*acide acétique dilué R* à 1 pour cent *V/V* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). A 1,0 mL de solution à examiner, ajoutez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide acétique dilué R* à 1 pour cent *V/V*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec une solution d'*acide acétique dilué R* à 1 pour cent *V/V*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 830 mL d'une solution d'*heptanesulfonate de sodium monohydraté R* à 1,1 g/L, préalablement ajustée à pH 2,0 avec un mélange à volumes égaux d'*acide phosphorique R* et d'*eau R*, avec 70 mL d'*acétonitrile R* et 100 mL de *méthanol R* ;
– *phase mobile B* : mélangez 600 mL d'une solution d'*heptanesulfonate de sodium monohydraté R* à 1,1 g/L, préalablement ajustée à pH 2,0 avec un mélange à volumes égaux d'*acide phosphorique R* et d'*eau R*, avec 150 mL d'*acétonitrile R* et 250 mL de *méthanol R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 60	100 → 50	0 → 50

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport à l'oxycodone (temps de rétention = environ 24 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté C = environ 1,14 ; impureté D = environ 1,18 ; impureté E = environ 1,18 ; impureté F = environ 2,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3 entre les pics dus à l'oxycodone et à l'impureté D.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté F par 0,5 ;
– *somme des impuretés D et E* : au maximum 10 fois la surface du pic correspondant à l'oxycodone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) ;
– *impuretés A, B, C, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant à l'oxycodone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant à l'oxycodone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *total* : au maximum 15 fois la surface du pic correspondant à l'oxycodone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic correspondant à l'oxycodone dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Ethanol (*2.4.24, Système A*) : au maximum 1,0 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 7,0 pour cent, déterminé sur 0,250 g de chlorhydrate d'oxycodone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'oxycodone.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate d'oxycodone dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 60 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par la *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Mesurez le volume de *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

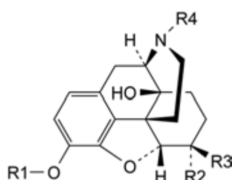
1 mL de *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 35,19 mg de $C_{18}H_{22}ClNO_4$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

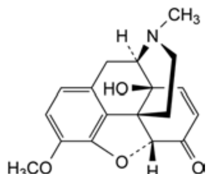
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.



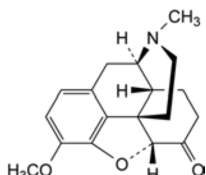
A. R1 = H, R2 = R3 = O, R4 = CH_3 : 4,5α-époxy-3,14-dihydroxy-17-méthylmorphinan-6-one (oxymorphone),

B. R1 = R4 = CH_3, R2 = OH, R3 = H : 4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α,14-diol (7,8-dihydro-14-hydroxycodéine),

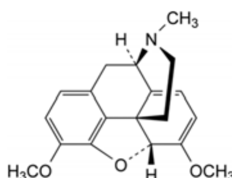
C. $R1 = CH_3$, R2 + R3 = O, R4 = H : 4,5α-époxy-14-hydroxy-3-méthoxymorphinan-6-one (noroxycodone),



D. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-14-hydroxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6-one (14-hydroxycodéinone),



E. 4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthymorphinan-6-one (hydrocodone),



F. 6,7,8,14-tétradéshydro-4,5α-époxy-3-6-diméthoxy-17-méthylmorphinane (thébaïne).

01/2010:0417

OXYGÈNE

Oxygenium

O_2 M_r 32,00
[7782-44-7]

DÉFINITION

Teneur : au minimum 99,5 pour cent *V/V* de O_2.

Cette monographie s'applique à l'oxygène pour usage médicinal.

CARACTÈRES

Aspect : gaz incolore.

Solubilité : à 20 °C et sous une pression de 101 kPa, 1 volume d'oxygène se dissout dans environ 32 volumes d'eau.

PRODUCTION

L'oxygène est produit par un procédé d'épuration puis de cryodistillation de l'air ambiant.

Dioxyde de carbone : au maximum 300 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un analyseur infrarouge (*2.5.24*).

Gaz à examiner. Filtrez la substance à examiner pour éviter les phénomènes optiques parasites.

Gaz témoin (a). Oxygène R.

Gaz témoin (b). Mélange contenant 300 ppm *V/V* de *dioxyde de carbone R1* dans l'*azote R1*.

Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en dioxyde de carbone dans le gaz à examiner.

Monoxyde de carbone : au maximum 5 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un analyseur infrarouge (*2.5.25*).

Gaz à examiner. Filtrez la substance à examiner pour éviter les phénomènes optiques parasites.

Gaz témoin (a). Oxygène R.

Gaz témoin (b). Mélange contenant 5 ppm *V/V* de *monoxyde de carbone R* dans l'*azote R1*.

Etalonnez l'appareil et ajustez la sensibilité à l'aide des gaz témoins (a) et (b). Mesurez la teneur en monoxyde de carbone dans le gaz à examiner.

Eau : au maximum 67 ppm *V/V*, déterminé à l'aide d'un hygromètre électrolytique (*2.5.28*).

Dosage. Déterminez la teneur en oxygène à l'aide d'un analyseur paramagnétique (*2.5.27*).

IDENTIFICATION

L'oxygène satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Dioxyde de carbone : au maximum 300 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de dioxyde de carbone (*2.1.6*).

Monoxyde de carbone : au maximum 5 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de monoxyde de carbone (*2.1.6*).

Vapeur d'eau : au maximum 67 ppm *V/V*, déterminé à l'aide du tube détecteur de vapeur d'eau (*2.1.6*).

CONSERVATION

Sous forme de gaz comprimé ou liquéfié, en récipients appropriés conformes aux prescriptions légales. N'utilisez que des huiles ou des graisses compatibles avec l'oxygène.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.

A. CO_2 : dioxyde de carbone,

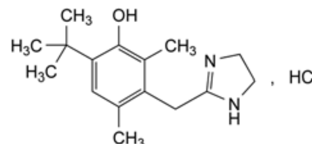
B. CO : monoxyde de carbone,

C. H_2O : eau.

01/2009:0943

OXYMÉTAZOLINE (CHLORHYDRATE D')

Oxymetazolini hydrochloridum



$C_{16}H_{25}ClN_2O$ M_r 296,8
[2315-02-8]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 3-[(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl]-6-(1,1-diméthyléthyl)-2,4-diméthylphénol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Monographies N-O

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate d'oxymétazoline SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de chlorhydrate d'oxymétazoline dans un mélange à volumes égaux d'*acétate d'éthyle R* et de *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.
Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate d'oxymétazoline SCR* dans un mélange à volumes égaux d'*acétate d'éthyle R* et de *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.
Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.
Phase mobile : *diéthylamine R, cyclohexane R, éthanol anhydre R* (6:15:79 *V/V/V*).
Dépôt : 5 µL.
Développement : sur les 2/3 de la plaque.
Séchage : dans un courant d'air chaud pendant 5 min puis laissez refroidir.
Détection : pulvérisez une solution récemment préparée de *ferricyanure de potassium R* à 5,0 g/L dans la *solution de chlorure ferrique R2* ; examinez à la lumière du jour.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dissolvez environ 2 mg de chlorhydrate d'oxymétazoline dans 1 mL d'*eau R*, ajoutez 0,2 mL d'une solution de *nitroprussiate de sodium R* à 50 g/L et 0,2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Laissez reposer pendant 10 min. Ajoutez 2 mL de *solution de bicarbonate de sodium R*. Il se développe une coloration violette.

D. Le chlorhydrate d'oxymétazoline donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,5 g de chlorhydrate d'oxymétazoline dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 0,25 g de chlorhydrate d'oxymétazoline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ; la solution est rouge. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate d'oxymétazoline dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A d'oxymétazoline SCR* et 5 mg de chlorhydrate d'oxymétazoline dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, à groupements polaires incorporés, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 1,36 g/L préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	70	30
5 - 20	70 → 15	30 → 85
20 - 35	15	85

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport à l'oxymétazoline (temps de rétention = environ 5,0 min) : impureté A = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'oxymétazoline.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate d'oxymétazoline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'oxymétazoline.

DOSAGE

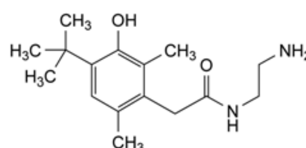
Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate d'oxymétazoline dans un mélange de 20 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 20 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 29,68 mg de $C_{16}H_{25}ClN_2O$.

IMPURETÉS

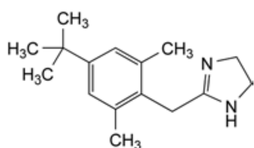
Impuretés spécifiées : A.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C, D, E.*

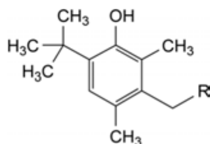


A. *N*-(2-aminoéthyl)-2-[4-(1,1-diméthyléthyl)-3-hydroxy-2,6-diméthylphényl]acétamide,

Monographies N-O



B. 2-[4-(1,1-diméthyléthyl)-2,6-diméthylbenzyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole (xylométazoline),



C. R=CO-NH_2 : 2-[4-(1,1-diméthyléthyl)-3-hydroxy-2,6-diméthylphényl]acétamide,

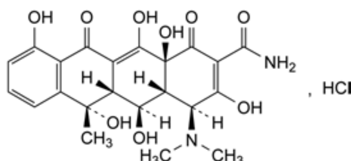
D. R=CO_2H : acide [4-(1,1-diméthyléthyl)-3-hydroxy-2,6-diméthylphényl]acétique,

E. R=CN : [4-(1,1-diméthyléthyl)-3-hydroxy-2,6-diméthylphényl]acétonitrile.

01/2008:0198

OXYTÉTRACYCLINE (CHLORHYDRATE D')

Oxytetracyclini hydrochloridum



$C_{22}H_{25}ClN_2O_9$ M_r 496,9
[2058-46-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide.

Substance élaborée par certaines souches de *Streptomyces rimosus* ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. Au repos, les solutions aqueuses se troublent par précipitation de l'oxytétracycline.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de chlorhydrate d'oxytétracycline dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate d'oxytétracycline SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate d'oxytétracycline SCR*, 5 mg de *chlorhydrate de tétracycline R* et 5 mg de *chlorhydrate de minocycline R* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R*, 20 volumes de *méthanol R* et 60 volumes d'une solution d'*acide oxalique R* à 63 g/L préalablement ajustée à pH 2 avec de l'*ammoniaque concentrée R*.

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 3 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. A environ 2 mg de chlorhydrate d'oxytétracycline, ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration rouge intense. A 2,5 mL d'*eau R*, ajoutez la solution. La coloration vire au jaune.

C. Le chlorhydrate d'oxytétracycline donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 2,3 à 2,9.

Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate d'oxytétracycline dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 188 à – 200 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate d'oxytétracycline dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Absorbance spécifique (*2.2.25*) : 270 à 290 déterminé à 353 nm (substance anhydre).

Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate d'oxytétracycline dans de la *solution tampon pH 2,0 R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution tampon. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la *solution tampon pH 2,0 R*.

Impuretés absorbant la lumière. *Effectuez les mesures dans l'heure qui suit la mise en solution.*

Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate d'oxytétracycline dans un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 99 volumes de *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants. L'absorbance (*2.2.25*) déterminée à 430 nm est au maximum de 0,50 (substance anhydre).

Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate d'oxytétracycline dans un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 99 volumes de *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants. L'absorbance (*2.2.25*) déterminée à 490 nm est au maximum de 0,20 (substance anhydre).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate d'oxytétracycline dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg d'*oxytétracycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg de *4-épioxytétracycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (c). Dissolvez 20,0 mg de *chlorhydrate de tétracycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (d). Dissolvez 8,0 mg d'*α-apooxytétracycline SCR* dans 5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Monographies N-O

Solution témoin (e). Dissolvez 8,0 mg de *β-apooxytétracycline SCR* dans 5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Solution témoin (f). Mélangez 1,5 mL de solution témoin (a), 1,0 mL de solution témoin (b), 3,0 mL de solution témoin (c), 3,0 mL de solution témoin (d) et 3,0 mL de solution témoin (e) et complétez à 25,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Solution témoin (g). Mélangez 1,0 mL de solution témoin (b), 4,0 mL de solution témoin (c) et 40,0 mL de solution témoin (e) et complétez à 200,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (8 µm),
– *température* : 60 °C.

Phase mobile : pesez 30,0 g (pour la phase mobile A) et 100,0 g (pour la phase mobile B) de *2-méthyl-2-propanol R* et transvasez respectivement dans une fiole jaugée de 1000 mL à l'aide de 200 mL d'*eau R* ; ajoutez dans chaque fiole 60 mL de *solution tampon phosphate pH 7,5 (0,33 M) R,* 50 mL d'une solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 10 g/L ajustée à pH 7,5 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 10 mL d'une solution d'*édétate de sodium R* à 0,4 g/L ajustée à pH 7,5 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* ; complétez chaque solution à 1000 mL avec de l'*eau R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	70	30
15 - 30	30	70
30 - 45	70	30

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (f) et (g).

Conformité du système : solution témoin (f) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté A (1er pic) et à l'oxytétracycline (2e pic), au minimum 5,0 entre les pics dus à l'oxytétracycline et à l'impureté B (3e pic), et au minimum 3,5 entre les pics dus à l'impureté D (4e pic) et l'impureté E (5e pic) ; si nécessaire, ajustez le rapport phase mobile A/phase mobile B et/ou le programme utilisé pour produire l'élution à gradient en 1 étape,
– *facteur de symétrie* : au maximum 1,25 pour le pic dû à l'oxytétracycline.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (g) (0,5 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (g) (2,0 pour cent),
– *impureté C* (éluant sur la traînée du pic principal) : au maximum 4 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (g) (2,0 pour cent),
– *total des impuretés D, E et F* (éluant entre les pics des 2 impuretés précédentes) : au maximum la surface du pic dû à l'impureté E dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (g) (2,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,02 fois la surface du pic dû à l'oxytétracycline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

0,5 g de chlorhydrate d'oxytétracycline satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de chlorhydrate d'oxytétracycline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate d'oxytétracycline.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,4 UI/mg, si le chlorhydrate d'oxytétracycline est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

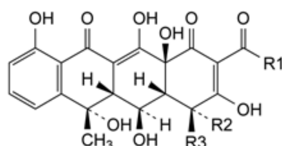
Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{22}H_{25}ClN_2O_9$, en prenant 1 mg d'oxytétracycline comme équivalent à 1,079 mg de chlorhydrate d'oxytétracycline.

CONSERVATION

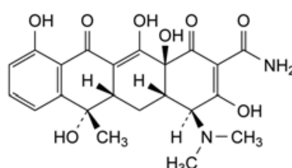
En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

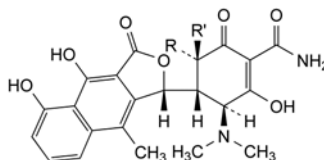


A. R1 = NH_2, R2 = $N(CH_3)_2$, R3 = H : (4*R*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (4-épioxytétracycline),

C. R1 = CH_3, R2 = H, R3 = $N(CH_3)_2$: (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-2-acétyl-4-(diméthylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-méthyl-4a,5a,6,12a-tétrahydrotétracène-1,11(4*H*,5*H*)-dione (2-acétyl-2-décarbamoyloxytétracycline),

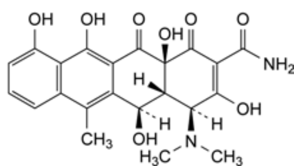


B. (4*S*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (tetracycline),



D. R = OH, R′ = H : (3*S*,4*S*,5*S*)-4-[(1*R*)-4,5-dihydroxy-9-méthyl-3-oxo-1,3-dihydronaphto[2,3-*c*]furan-1-yl]-3-(diméthylamino)-2,5-dihydroxy-6-oxocyclohex-1-ènecarboxamide (α-apooxytétracycline),

E. R = H, R′ = OH : (3*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*R*)-4,5-dihydroxy-9-méthyl-3-oxo-1,3-dihydronaphto[2,3-*c*]furan-1-yl]-3-(diméthylamino)-2,5-dihydroxy-6-oxocyclohex-1-ènecarboxamide (β-apooxytétracycline),

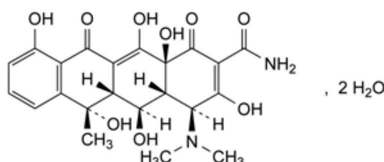


F. (4*S*,4a*R*,5*R*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,5,10,11,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,12-dioxo-1,4,4a,5,12,12a-hexahydrotétracène-2-carboxamide (anhydrooxytétracycline).

01/2008:0199

OXYTÉTRACYCLINE DIHYDRATÉE

Oxytetracyclinum dihydricum



$C_{22}H_{24}N_2O_9,2H_2O$ M_r 496,4

DÉFINITION

(4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-4-(Diméthylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide dihydraté.

Substance élaborée par certaines souches de *Streptomyces rimosus* ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau. L'oxytétracycline dihydratée se dissout dans les solutions acides et alcalines diluées.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg d'oxytétracycline dihydratée dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*oxytétracycline SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*oxytétracycline SCR*, 5 mg de *chlorhydrate de tétracycline R* et 5 mg de *chlorhydrate de minocycline R* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R*, 20 volumes de *méthanol R* et 60 volumes d'une solution d'*acide oxalique R* à 63 g/L préalablement ajustée à pH 2 avec de l'*ammoniaque concentrée R*.

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 3 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. A environ 2 mg d'oxytétracycline dihydratée, ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration rouge intense. A 2,5 mL d'*eau R*, ajoutez la solution. La coloration vire au jaune.

C. Dissolvez environ 10 mg d'oxytétracycline dihydratée dans un mélange de 1 mL d'*acide nitrique dilué R* et de 5 mL d'*eau R*. Agitez et ajoutez 1 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 1 mL d'*acide nitrique dilué R*, de 5 mL d'une solution de *chlorure de potassium R* à 0,021 g/L et de 1 mL de *solution de nitrate d'argent R2*.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 7,5.

Mettez en suspension 0,1 g d'oxytétracycline dihydratée dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 203 à – 216 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g d'oxytétracycline dihydratée dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Absorbance spécifique (*2.2.25*) : 290 à 310, déterminé à 353 nm (substance anhydre).

Dissolvez 20,0 mg d'oxytétracycline dihydratée dans de la *solution tampon pH 2,0 R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution tampon. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de la *solution tampon pH 2,0 R*.

Impuretés absorbant la lumière. *Effectuez les mesures dans l'heure qui suit la mise en solution.*

Dissolvez 20,0 mg d'oxytétracycline dihydratée dans un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 99 volumes de *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants. L'absorbance (*2.2.25*) déterminée à 430 nm est au maximum de 0,25 (substance anhydre).

Dissolvez 0,100 g d'oxytétracycline dihydratée dans un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 99 volumes de *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants. L'absorbance (*2.2.25*) déterminée à 490 nm est au maximum de 0,20 (substance anhydre).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg d'oxytétracycline dihydratée dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg d'*oxytétracycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg de *4-épioxytétracycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (c). Dissolvez 20,0 mg de *chlorhydrate de tétracycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (d). Mélangez 1,5 mL de solution témoin (a), 1,0 mL de solution témoin (b) et 3,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 25,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solution témoin (e). Mélangez 1,0 mL de solution témoin (b) et 4,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 200,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (8 µm),
– *température* : 60 °C.

Phase mobile : pesez 60,0 g de *2-méthyl-2-propanol R* et transvasez dans une fiole jaugée de 1000 mL à l'aide de 200 mL d'*eau R* ; ajoutez 60 mL de *solution tampon phosphate pH 7,5 (0,33 M) R*, 50 mL d'une solution d'*hydrogénosulfate de*

Monographies N-O

tétrabutylammonium R à 10 g/L ajustée à pH 7,5 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 10 mL d'une solution d'*édétate de sodium R* à 0,4 g/L ajustée à pH 7,5 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* ; complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (d) et (e).

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté A (1er pic) et à l'oxytétracycline (2e pic) et au minimum 5,0 entre les pics dus à l'oxytétracycline et à l'impureté B (3e pic) ; si nécessaire, ajustez la teneur en 2-méthyl-2-propanol de la phase mobile,
– *facteur de symétrie* : au maximum 1,25 pour le pic dû à l'oxytétracycline.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,5 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (2,0 pour cent),
– *impureté C* (éluant sur la traînée du pic principal) : au maximum 4 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (2,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,02 fois la surface du pic dû à l'oxytétracycline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

0,5 g d'oxytétracycline dihydratée satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 6,0 pour cent à 9,0 pour cent, déterminé sur 0,250 g d'oxytétracycline dihydratée.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'oxytétracycline dihydratée.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

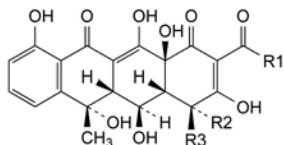
Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{22}H_{24}N_2O_9$.

CONSERVATION

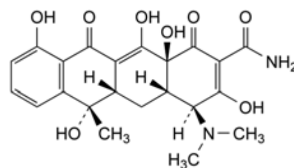
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. R1 = NH_2, R2 = $N(CH_3)_2$, R3 = H : (4*R*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (4-épioxytétracycline),

C. R1 = CH_3, R2 = H, R3 = $N(CH_3)_2$: (4*S*,4a*R*,5*S*,5a*R*,6*S*,12a*S*)-2-acétyl-4-(diméthylamino)-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-méthyl-4a,5a,6,12a-tétrahydrotétracène-1,11(4*H*,5*H*)-dione (2-acétyl-2-décarbamoyloxytétracycline),

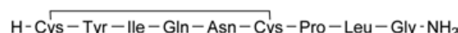


B. (4*S*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (tétracycline).

01/2008:0780
corrigé 6.0

OXYTOCINE

Oxytocinum



$C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ M_r 1007
[50-56-6]

DÉFINITION

(1→6)-Disulfure cyclique du L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-isoleucyl-L-glutamyl-L-asparaginyl-L-cystéinyl-L-prolyl-L-leucylglycinamide.

Nonapeptide cyclique de synthèse de même structure que l'hormone produite par le lobe postérieur de l'hypophyse qui stimule la contraction de l'utérus et l'éjection du lait chez les espèces sensibles de mammifères. L'oxytocine existe sous forme d'acétate. Elle se présente sous forme cryodesséchée.

Teneur : 93,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre et exempte d'acide acétique).

Par convention, il a été établi, pour l'étiquetage des préparations d'oxytocine, que 1 mg de peptide oxytocine ($C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$) correspond à 600 UI d'activité biologique.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau. L'oxytocine se dissout dans les solutions diluées d'acide acétique et d'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Analyse des acides aminés (*2.2.56*). Pour l'hydrolyse, utilisez la Méthode 1 et pour l'analyse, utilisez la Méthode 1.

Exprimez la teneur de chacun des acides aminés en moles. Calculez la proportion relative des différents acides aminés en attribuant la valeur 1 à la somme divisée par 6 du nombre de moles d'acide aspartique, d'acide glutamique, de proline, de glycine, d'isoleucine et de leucine. Les valeurs obtenues se situent dans les limites suivantes : acide aspartique : 0,90 à 1,10 ; acide glutamique : 0,90 à 1,10 ; proline : 0,90 à 1,10 ; glycine : 0,90 à 1,10 ; leucine : 0,90 à 1,10 ; isoleucine : 0,90 à 1,10 ; tyrosine : 0,7 à 1,05 ; hémi-cystine : 1,4 à 2,1. D'autres acides aminés peuvent être présents à l'état de traces.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 6,0.

Dissolvez 0,200 g d'oxytocine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Préparez une solution d'oxytocine à 0,25 mg/mL dans une solution de *phosphate monosodique R* à 15,6 g/L.

Solution pour essai de résolution. Dissolvez le contenu d'une ampoule de *mélange oxytocine/desmopressine pour validation SCR* dans 1 mL d'une solution de *phosphate monosodique R* à 15,6 g/L.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile:

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monosodique R* à 15,6 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R, eau R* (50:50 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	70 → 40	30 → 60
30 - 30,1	40 → 70	60 → 30
30,1 - 45	70	30

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 50 µL.

Temps de rétention : oxytocine = environ 7,5 min ; desmopressine = environ 10 min.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la desmopressine et à l'oxytocine.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum 1,5 pour cent,
– *total* : au maximum 5 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,1 pour cent.

Acide acétique (*2.5.34*) : 6,0 pour cent à 10,0 pour cent.

Solution à examiner. Dissolvez 15,0 mg d'oxytocine dans un mélange de 5 volumes de phase mobile B et de 95 volumes de phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de phases mobiles.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur au moins 50 mg d'oxytocine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 300 UI/mg, si l'oxytocine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec les modifications suivantes.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'une ampoule d'*oxytocine SCR* dans une solution de *phosphate monosodique R* à 15,6 g/L de façon à obtenir une concentration de 0,25 mg/mL.

Injection : 25 µL.

Calculez la teneur en oxytocine ($C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$) à partir de la teneur déclarée en $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ de l'*oxytocine SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

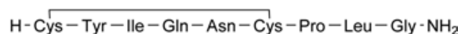
ÉTIQUETAGE

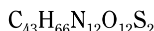
L'étiquette indique la teneur en peptide oxytocine ($C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$).

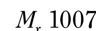
01/2008:0779

OXYTOCINE (SOLUTION CONCENTRÉE D')

Oxytocini solutio concentrata




$C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$


M_r 1007

DÉFINITION

(1→6)-Disulfure cyclique du L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-isoleucyl-L-glutamyl-L-asparaginyl-L-cystéinyl-L-prolyl-L-leucylglycinamide.

Solution d'oxytocine, un nonapeptide cyclique de synthèse, de même structure que l'hormone produite par le lobe postérieur de l'hypophyse qui stimule la contraction de l'utérus et l'éjection du lait chez les espèces sensibles de mammifères. Elle se présente sous la forme d'une solution de concentration déclarée égale ou supérieure à 0,25 mg d'oxytocine par millilitre, dans un solvant pouvant être additionné d'un conservateur antimicrobien approprié.

Teneur : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la quantité déclarée de peptide par millilitre.

Par convention, il a été établi, pour l'étiquetage des préparations d'oxytocine, que 1 mg de peptide oxytocine ($C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$) correspond à 600 UI d'activité biologique.

CARACTÈRES

Aspect : liquide incolore limpide.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Analyse des acides aminés (*2.2.56*). Pour l'hydrolyse, utilisez la Méthode 1 et pour l'analyse, utilisez la Méthode 1.

Exprimez la teneur de chacun des acides aminés en moles. Calculez la proportion relative des différents acides aminés en attribuant la valeur 1 à la somme divisée par 6 du nombre de moles d'acide aspartique, d'acide glutamique, de proline, de glycine, d'isoleucine et de leucine. Les valeurs obtenues se situent dans les limites suivantes : acide aspartique : 0,90 à 1,10 ; acide glutamique : 0,90 à 1,10 ; proline : 0,90 à 1,10 ; glycine : 0,90 à 1,10 ; leucine : 0,90 à 1,10 ; isoleucine : 0,90 à 1,10 ; tyrosine : 0,7 à 1,05 ; hémi-cystine : 1,4 à 2,1. D'autres acides aminés peuvent être présents à l'état de traces.

ESSAI

pH (*2.2.3*) de 3,0 à 5,0.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. La solution concentrée d'oxytocine.

Solution pour essai de résolution. Dissolvez le contenu d'une ampoule de *mélange oxytocine/desmopressine pour validation SCR* dans 1 mL d'une solution de *phosphate monosodique R* à 15,6 g/L.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Monographies N-O

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monosodique R* à 15,6 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R*, *eau R* (50:50 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	70 → 40	30 → 60
30 - 30,1	40 → 70	60 → 30
30,1 - 45	70	30

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 50 µL

Temps de rétention : oxytocine = environ 7,5 min ; desmopressine = environ 10 min.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la desmopressine et à l'oxytocine.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum 1,5 pour cent.
– *total* : au maximum 5 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,1 pour cent.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 300 UI dans le volume qui contient 1 mg d'oxytocine, si la solution en vrac d'oxytocine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec les modifications suivantes.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'une ampoule d'*oxytocine SCR* dans une solution de *phosphate monosodique R* à 15,6 g/L de façon à obtenir une concentration de 0,25 mg/mL.

Injection : 25 µL.

Calculez la teneur en oxytocine ($C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$) à partir de la teneur déclarée en $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ de l'*oxytocine SCR*.

CONSERVATION

A une température de 2 °C à 8 °C, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la teneur en peptide oxytocine, en milligrammes de $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$ par millilitre.

P

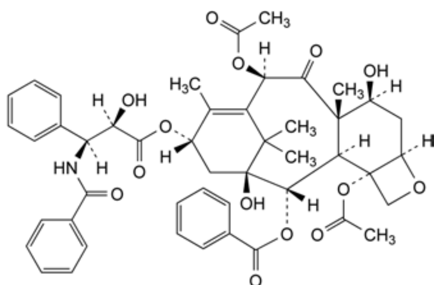
Paclitaxel......2851
Palmitique (acide)......2854
Pamidronate disodique pentahydraté......2854
Pancréas (poudre de)......2855
Pancuronium (bromure de)......2858
Pantoprazole sodique sesquihydraté......2859
Papavérine (chlorhydrate de)......2860
Paracétamol......2862
Paraffine liquide......2863
Paraffine liquide légère......2864
Paraffine solide......2865
Paraldéhyde......2865
Parnaparine sodique......2866
Paroxétine (chlorhydrate de) anhydre......2866
Paroxétine (chlorhydrate de) hémihydraté......2869
Péfloxacine (mésilate de) dihydraté......2870
Penbutolol (sulfate de)......2872
Pénicillamine......2873
Pentaérythrityle (tétranitrate de) dilué......2875
Pentamidine (diisétionate de)......2877
Pentazocine......2878
Pentazocine (chlorhydrate de)......2878
Pentazocine (lactate de)......2879
Pentobarbital......2880
Pentobarbital sodique......2881
Pentoxifylline......2882
Pentoxyvérine (hydrogénocitrate de)......2883
Pepsine (poudre de)......2884
Pergolide (mésilate de)......2886
Périndopril *tert*-butylamine......2887
Peroxyde de benzoyle hydraté......2890
Perphénazine......2891
Péthidine (chlorhydrate de)......2892
Phénazone......2894
Phéniramine (maléate de)......2895
Phénobarbital......2896
Phénobarbital sodique......2897
Phénol......2898
Phénolphtaléine......2898
Phénolsulfonephtaléine......2899
Phénoxyéthanol......2900
Phénoxyméthylpénicilline......2901
Phénoxyméthylpénicilline potassique......2903
Phentolamine (mésilate de)......2904
Phénylalanine......2906
Phénylbutazone......2907
Phényléphrine......2908
Phényléphrine (chlorhydrate de)......2909
Phénylmercure (acétate de)......2911
Phénylmercure (borate de)......2911
Phénylmercure (nitrate de)......2912
Phénylpropanolamine (chlorhydrate de)......2912
Phénytoïne......2913
Phénytoïne sodique......2915
Phloroglucinol anhydre......2916
Phloroglucinol dihydraté......2918
Pholcodine......2920
Phosphate dipotassique......2921
Phosphate disodique anhydre......2922
Phosphate disodique dihydraté......2922
Phosphate disodique dodécahydraté......2923
Phosphate monopotassique......2923
Phosphate monosodique dihydraté......2924
Phosphate tricalcique......2924
Phosphorique (acide) concentré......2925
Phosphorique (acide) dilué......2926
Phtalylsulfathiazol......2926
Phytoménadione......2927
Phytostérol......2928
Picotamide (monohydrate de)......2930
Pilocarpine (chlorhydrate de)......2930
Pilocarpine (nitrate de)......2932
Pimobendane......2933
Pimozide......2934
Pindolol......2935
Pipémidique (acide) trihydraté......2937
Pipéracilline......2937
Pipéracilline sodique......2939
Pipérazine (adipate de)......2941
Pipérazine (citrate de)......2942
Pipérazine (hydrate de)......2942
Piracétam......2943
Pirenzépine (dichlorhydrate de) monohydraté......2944
Pirétanide......2946
Piroxicam......2947
Pivampicilline......2948
Pivmécillinam (chlorhydrate de)......2950
Plasma humain (mélange de) traité pour viro-inactivation......2951
Plasma humain pour fractionnement......2953
Poisson (huile de) riche en acides oméga-3......2954
Poloxamères......2956
Poly(acétate de vinyle)......2958
Poly(acétate de vinyle) (dispersion de) à 30 pour cent......2959
Polyacrylate (dispersion de) à 30 pour cent......2960
Poly(alcool vinylique)......2961
Polymyxine B (sulfate de)......2962
Polysorbate 20......2963
Polysorbate 40......2964
Polysorbate 60......2965
Polysorbate 80......2966
Potassium (acétate de)......2967
Potassium (bicarbonate de)......2968
Potassium (bromure de)......2969
Potassium (carbonate de)......2969
Potassium (chlorure de)......2970
Potassium (citrate de)......2971
Potassium (clavulanate de)......2971
Potassium (clavulanate de) dilué......2973
Potassium et de sodium (tartrate de) tétrahydraté......2975
Potassium (hydrogénotartrate de)......2976
Potassium (hydroxyde de)......2976
Potassium (iodure de)......2977
Potassium (métabisulfite de)......2978
Potassium (nitrate de)......2978
Potassium (perchlorate de)......2979
Potassium (permanganate de)......2980
Potassium (sorbate de)......2980
Potassium (sulfate de)......2981
Povidone......2982
Povidone iodée......2984
Pramipexole (dichlorhydrate de) monohydraté......2985
Pravastatine sodique......2986
Prazépam......2988
Praziquantel......2989
Prazosine (chlorhydrate de)......2990
Prednicarbate......2991
Prednisolone......2992
Prednisolone (acétate de)......2993
Prednisolone (phosphate sodique de)......2995
Prednisolone (pivalate de)......2996
Prednisone......2997
Prilocaïne......2999
Prilocaïne (chlorhydrate de)......3000
Primaquine (diphosphate de)......3002
Primidone......3003
Probénécide......3004

Procaïnamide (chlorhydrate de).. 3005
Procaïne (chlorhydrate de).. 3005
Prochlorpérazine (maléate de).. 3006
Progestérone.. 3007
Proguanil (chlorhydrate de).. 3008
Proline.. 3009
Promazine (chlorhydrate de).. 3010
Prométhazine (chlorhydrate de). 3011
Propacétamol (chlorhydrate de).. 3012
Propafénone (chlorhydrate de).. 3014
Propanol. 3015
Propanthéline (bromure de).. 3017
Propofol. 3018
Propranolol (chlorhydrate de).. 3019
Propyle (gallate de). 3020
Propyle (parahydroxybenzoate de).. 3021
Propyle (parahydroxybenzoate de) sodique.. 3023
Propylèneglycol.. 3024
Propylèneglycol (dicaprylocaprate de).. 3025
Propylèneglycol (dilaurate de).. 3025
Propylèneglycol (monolaurate de).. 3026
Propylèneglycol (monopalmitostéarate de). 3027
Propylthiouracile.. 3028
Propyphénazone.. 3029
Protamine (chlorhydrate de).. 3030
Protamine (sulfate de). 3031
Protiréline.. 3032
Proxyphylline.. 3034
Pseudoéphédrine (chlorhydrate de).. 3034
Pyrantel (embonate de).. 3036
Pyrazinamide.. 3037
Pyridostigmine (bromure de).. 3037
Pyridoxine (chlorhydrate de). 3038
Pyriméthamine.. 3040
Pyrrolidone. 3041

01/2009:1794

PACLITAXEL

Paclitaxelum



$C_{47}H_{51}NO_{14}$ M_r 854
[33069-62-4]

DÉFINITION

4,10-Diacétate 2-benzoate 13-[(2*R*,3*S*)-3-(benzoylamino)-2-hydroxy-3-phénylpropanoate] de 5β,20-époxy-1,7β-dihydroxy-9-oxotax-11-ène-2α,4,10β,13α-tétrayle.

Le paclitaxel est isolé à partir de sources naturelles, produit par fermentation ou par un procédé hémisynthétique.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le méthanol et facilement soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *paclitaxel SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément 10 mg de substance à examiner et de substance de référence dans 0,4 mL de *chlorure de méthylène R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,1 g de paclitaxel dans 10 mL de *méthanol R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 49,0 à – 55,0 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de paclitaxel dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

A. Paclitaxel isolé à partir de sources naturelles ou produit par fermentation.

Solution à examiner (a). Dissolvez 20,0 mg de paclitaxel dans de l'*acétonitrile R1* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20,0 mL avec de l'*acétonitrile R1*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétonitrile R1*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R1*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *paclitaxel SCR* dans de l'*acétonitrile R1* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*acétonitrile R1*.

Solution témoin (c). Dissolvez 2,0 mg d'*impureté C de paclitaxel SCR* dans de l'*acétonitrile R1* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile R1*.

Solution témoin (e). A 1 mL de solution témoin (b), ajoutez 1 mL de solution témoin (c).

Solution témoin (f). Dissolvez 5 mg de *paclitaxel d'origine naturelle pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E, F, H, O, P, Q et R) dans de l'*acétonitrile R1* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice diisopropylcyanopropylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) présentant une surface spécifique de 180 m^2/g et un diamètre de pores de 8 nm,
– *température* : 20 ± 1 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *méthanol R, eau R* (200:800 *V/V*),
– *phase mobile B* : *méthanol R, acétonitrile pour chromatographie R* (200:800 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 60	85 → 56	15 → 44
60 - 61	56 → 85	44 → 15
61 - 75	85	15

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 227 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a), (d), (e) et (f).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *paclitaxel d'origine naturelle pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E, F, H, O, P, Q et R.

Rétention relative par rapport au paclitaxel (temps de rétention = environ 50 min) : impuretés A et B = environ 0,90 ; impureté R = environ 0,93 ; impureté H = environ 0,96 ; impuretés Q et P = environ 1,02 ; impureté C = environ 1,05 ; impureté D = environ 1,07 ; impuretés O et E = environ 1,15 ; impureté F = environ 1,20.

Conformité du système : solution témoin (e) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus au paclitaxel et à l'impureté C.

Monographies P

Limites :

– *somme des impuretés E et O* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impureté R* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *somme des impuretés A et B* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 3 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,3 pour cent),
– *impureté D* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *somme des impuretés P et Q* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté F* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 15 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

B. Paclitaxel produit par un procédé hémisynthétique.

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de paclitaxel dans de l'*acétonitrile R1* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétonitrile R1*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R1*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *paclitaxel SCR* dans de l'*acétonitrile R1* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *paclitaxel d'origine hémisynthétique pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, G, I et L) dans de l'*acétonitrile R1* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Dissolvez le contenu d'un flacon de *paclitaxel d'origine hémisynthétique pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés E, H et N) dans 1 mL d'*acétonitrile R1*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3 µm) présentant une surface spécifique de 300 m^2/g et un diamètre de pores de 12 nm,
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acétonitrile pour chromatographie R*, *eau R* (400:600 *V/V*),
– *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	100	0
20 - 60	100 → 10	0 → 90
60 - 62	10 → 100	90 → 0
62 - 70	100	0

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 227 nm.

Injection : 15 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (c) et (d).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *paclitaxel d'origine hémisynthétique pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, G, I et L. Utilisez le chromatogramme fourni avec le *paclitaxel d'origine hémisynthétique pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés E, H et N.

Rétention relative par rapport au paclitaxel (temps de rétention = environ 23 min) : impureté N = environ 0,2 ; impureté G = environ 0,5 ; impureté A = environ 0,8 ; impuretés M, J et H = environ 0,9 ; impureté E = environ 1,3 ; impureté I = environ 1,4 ; impureté L = environ 1,5 ; impureté K = environ 2,2.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté H et au paclitaxel.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté N par 1,29,
– *impureté A* : au maximum 7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,7 pour cent),
– *impureté L* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés E, I* : pour chaque impureté, au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),
– *somme des impuretés H, J et M* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),
– *impuretés G, K, N* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 12 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de paclitaxel dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec 10 mL d'une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec du *méthanol R* et 2 mL de solution à examiner. A 12 mL de chaque solution, ajoutez 2 mL de *solution tampon pH 3,5 R*. Mélangez. Ajoutez 1,2 mL de *réactif au thioacétamide R*. La substance va précipiter. Complétez à 40 mL avec du *méthanol R*, la substance se redissout complètement. Filtrez la solution sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm). Comparez les

taches obtenues sur les filtres avec les différentes solutions.
La substance à examiner est conforme à l'essai si la coloration noir-brun de la tache obtenue avec la solution à examiner n'est pas plus intense que celle de la tache obtenue avec la solution témoin.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 0,050 g de paclitaxel.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,4 UI/mg.

DOSAGE

A. Paclitaxel isolé à partir de sources naturelles ou produit par fermentation.

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai A des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (b).

Calculez la teneur pour cent en $C_{47}H_{51}NO_{14}$ en tenant compte de la teneur déclarée du *paclitaxel SCR*.

B. Paclitaxel produit par un procédé hémisynthétique.

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai B des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : 10 µL de solution à examiner et de solution témoin (b).

Calculez la teneur pour cent en $C_{47}H_{51}NO_{14}$ en tenant compte de la teneur déclarée du *paclitaxel SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique l'origine de la substance :

– isolée à partir de sources naturelles,
– produite par fermentation,
– produite par un procédé hémisynthétique.

IMPURETÉS

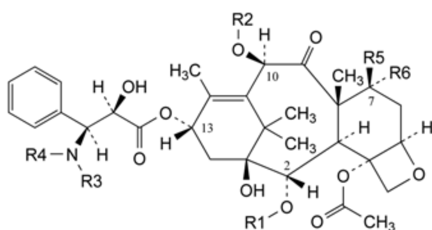
Essai A

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, O, P, Q, R.

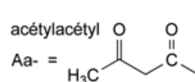
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: H.*

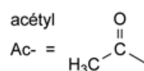
Essai B

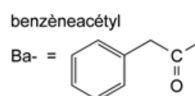
Impuretés spécifiées : A, E, G, H, I, J, K ,L, M, N.

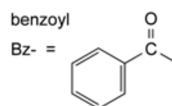


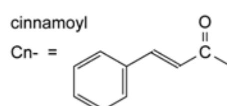
Abréviations utilisées

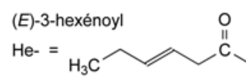


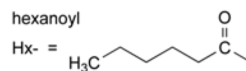


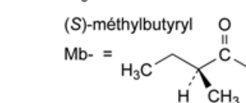


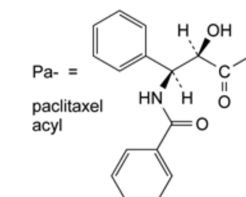


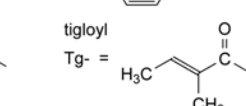












A. R1 = Tg, R2 = Ac, R3 = Bz, R4 = R6 = H, R5 = OH : 2-*O*-débenzoyl-2-*O*-tigloylpaclitaxel,

B. R1 = Bz, R2 = Ac, R3 = Tg, R4 = R6 = H, R5 = OH : *N*-débenzoyl-*N*-tigloylpaclitaxel (céphalomannine),

C. R1 = Bz, R2 = Ac, R3 = Hx, R4 = R6 = H, R5 = OH : *N*-débenzoyl-*N*-hexanoylpaclitaxel (paclitaxel C),

D. R1 = Bz, R2 = Ac, R3 = Tg, R4 = R5 = H, R6 = OH : *N*-débenzoyl-*N*-tigloyl-7-*épi*-paclitaxel (7-*épi*-céphalomannine),

E. R1 = R3 = Bz, R2 = Ac, R4 = R5 = H, R6 = OH : 7-*épi*-paclitaxel,

F. R1 = Bz, R2 = Ac, R3 = Hx, R4 = CH_3, R5 = OH, R6 = H : *N*-débenzoyl-*N*-hexanoyl-*N*-méthylpaclitaxel (*N*-méthylpaclitaxel C),

G. R1 = R3 = Bz, R2 = R4 = R6 = H, R5 = OH : 10-*O*-désacétylpaclitaxel,

H. R1 = R3 = Bz, R2 = R4 = R5 = H, R6 = OH : 10-*O*-désacétyl-7-*épi*-paclitaxel,

I. R1 = R3 = Bz, R2 = Pa, R4 = R6 = H, R5 = OH : 10-*O*-[(2*R*,3*S*)-3-(benzoylamino)-2-hydroxy-3-phénylpropanoyl]-10-*O*-désacétylpaclitaxel,

J. R1 = R3 = Bz, R2 = Aa, R4 = R6 = H, R5 = OH : 10-*O*-désacétyl-10-*O*-(3-oxobutanoyl)paclitaxel,

K. R1 = R3 = Bz, R2 = Ac, R4 = R6 = H, R5 = O-Si(C_2H_5)$_3$: 7-*O*-(triéthylsilanyl)paclitaxel,

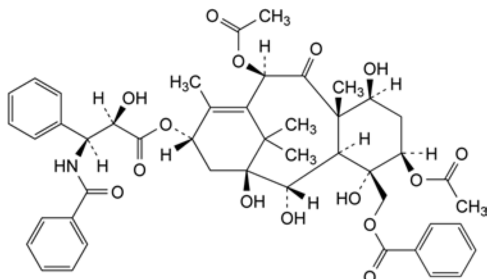
L. R1 = R3 = Bz, R2 = Ac, R4 = R6 = H, R5 = O-CO-CH_3 : 7-*O*-acétylpaclitaxel,

O. R1 = Bz, R2 = Ac, R3 = Cn, R4 = R6 = H, R5 = OH : *N*-cinnamoyl-*N*-débenzoylpaclitaxel,

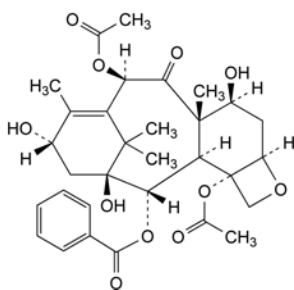
P. R1 = Bz, R2 = Ac, R3 = Ba, R4 = R6 = H, R5 = OH : *N*-débenzoyl-*N*-(phénylacétyl)paclitaxel,

Q. R1 = Bz, R2 = Ac, R3 = He, R4 = R6 = H, R5 = OH : *N*-débenzoyl-*N*-[(3*E*)-hex-3-énoyl]paclitaxel,

R. R1 = Bz, R2 = Ac, R3 = Mb, R4 = R6 = H, R5 = OH : *N*-débenzoyl-*N*-[(2*S*)-2-méthylbutanoyl]paclitaxel,



M. 5,10-diacétate 20-benzoate 13-[(2*R*,3*S*)-3-(benzoylamino)-2-hydroxy-3-phénylpropanoate] de 1,2α,4,7β-dihydroxy-9-oxotax-11-ène-5β,10β,13α,20-tétrayle,



N. 13-*O*-dé[(2*R*,3*S*)-3-(benzoylamino)-2-hydroxy-3-phénylpropanoyl]paclitaxel (baccatine III).

01/2008:1904

PALMITIQUE (ACIDE)

Acidum palmiticum

[57-10-3]

DÉFINITION

Acide hexadécanoïque ($C_{16}H_{32}O_2$; M_r 256,4), obtenu à partir de graisses ou d'huiles d'origine végétale ou animale.

Teneur : au minimum 92,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : solide blanc ou sensiblement blanc, cireux.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Point de solidification (voir Essai).

B. Indice d'acide (*2.5.1*) : 216 à 220, déterminé sur 0,1 g d'acide palmitique.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Aspect de la substance. Chauffez l'acide palmitique à environ 75 °C. Le liquide obtenu n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin J_7 ou JB_7 (*2.2.2, Procédé I*).

Acidité. Faites fondre 5,0 g d'acide palmitique, agitez pendant 2 min dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* chaude, refroidissez lentement et filtrez. Au filtrat, ajoutez 0,05 mL de *solution de méthylorange R*. Il ne se développe pas de coloration rouge.

Point de solidification (*2.2.18*) : 60 °C à 66 °C.

Indice d'iode (*2.5.4*) : au maximum 1.

Acide stéarique : au maximum 6,0 pour cent, déterminé comme indiqué dans le dosage.

Nickel (*2.4.31*) : au maximum 1 ppm.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé C*). Préparez les solutions selon les indications de la méthode mais en omettant l'hydrolyse initiale.

Solution témoin. Préparez la solution témoin selon les indications données pour la solution à examiner, en utilisant un mélange de 50 mg d'*acide palmitique R* et 50 mg d'*acide stéarique R* au lieu de la substance à examiner.

Rétention relative par rapport au stéarate de méthyle : palmitate de méthyle = environ 0,9.

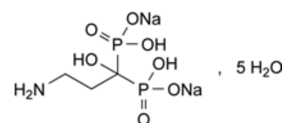
Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics correspondant au stéarate de méthyle et au palmitate de méthyle.

01/2008:1779

PAMIDRONATE DISODIQUE PENTAHYDRATÉ

Dinatrii pamidronas pentahydricus



$C_3H_9NNa_2O_7P_2,5H_2O$ M_r 369,1

[109552-15-0]

DÉFINITION

Dihydrogéno(3-amino-1-hydroxypropylidène)bisphosphonate de disodium pentahydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. La substance à examiner est assez soluble dans les acides minéraux dilués et se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *pamidronate disodique pentahydraté SCR*.

B. Dissolvez 0,5 g de substance à examiner dans 10 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,20 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 7,8 à 8,8.

Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Monographies P

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 30 mg de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 15 mg de *β-alanine R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, éther isopropylique R, méthanol R* (4:8:9 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R*. Chauffez à 100-105 °C pendant 15 min.

Limite :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Impuretés B et C. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. A 2,0 mL d'une solution d'*acide phosphorique R* à 0,3 g/L, ajoutez 2,0 mL d'une solution d'*acide phosphoreux R* à 0,25 g/L puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse d'anions R* (5 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile : à 0,5 mL d'*acide formique anhydre R*, ajoutez 2500 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 3,5 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 80 g/L.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : réfractomètre.

Injection : 100 µL.

Rétention relative par rapport au pamidronate (temps de rétention = environ 13 min) : impureté B = environ 1,3 ; impureté C = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus aux impuretés B et C.

Limites :

– *impuretés B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface des pics correspondants dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

2,0 g de substance à examiner satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec une *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 23,0 pour cent à 27,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de substance à examiner.

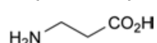
DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de substance à examiner dans 70 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 27,91 mg de $C_3H_9NNa_2O_7P_2$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. acide 3-aminopropanoïque (β-alanine),

B. H_3PO_4 : acide phosphorique,

C. H_3PO_3 : acide phosphoreux.

01/2011:0350

PANCRÉAS (POUDRE DE)

Pancreatis pulvis

DÉFINITION

La poudre de pancréas est préparée à partir de pancréas de mammifères, frais ou congelé, et contient différentes enzymes possédant des activités protéolytique, lipolytique et amylolytique.

1 mg de poudre de pancréas contient au minimum 1,0 U. Ph. Eur. d'activité protéolytique totale, 15 U. Ph. Eur. d'activité lipolytique et 12 U. Ph. Eur. d'activité amylolytique.

PRODUCTION

Les animaux à partir desquels la poudre de pancréas est obtenue répondent aux exigences de santé pour les animaux destinés à la consommation humaine.

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, légèrement brune.

Solubilité : partiellement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Triturez 0,5 g de poudre de pancréas avec 10 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 8 avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de rouge de crésol R*. Divisez la suspension en 2 parties égales (suspensions (a) et (b)). Chauffez la suspension (a) jusqu'à ébullition. A chacune des 2 suspensions, ajoutez 10 mg de *fibrine-rouge Congo R*, puis chauffez à 38-40 °C et maintenez à cette température pendant 1 h. La suspension (a) est incolore ou faiblement colorée en rose alors que la suspension (b) présente une coloration nettement plus rouge.

B. Triturez 0,25 g de poudre de pancréas avec 10 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 8 avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de rouge de crésol R*. Divisez la suspension en 2 parties égales (suspensions (a) et (b)). Chauffez la suspension (a) jusqu'à ébullition. Dissolvez 0,1 g d'*amidon soluble R* dans 100 mL d'*eau R* bouillante ; faites bouillir pendant 2 min ; refroidissez et complétez à 150 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 75 mL de solution d'amidon et ajoutez la suspension (a). Aux 75 mL de solution d'amidon restants, ajoutez la suspension (b). Chauffez ces mélanges à 38-40 °C pendant 5 min. Ajoutez à 1 mL de chaque mélange 10 mL de *solution d'iode R2*. Le mélange obtenu à partir de la suspension (a) est coloré en bleu violacé intense alors que le mélange obtenu à partir de la suspension (b) présente la coloration de la solution d'iode.

ESSAI

Matières grasses : au maximum 5,0 pour cent.

Dans un appareil à extraction, épuisez 1,0 g de poudre de pancréas par de l'*éther de pétrole R1* pendant 3 h. Evaporez le solvant et desséchez le résidu à 100-105 °C pendant 2 h. La masse du résidu est au maximum de 50 mg.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminée par chauffage à 60 °C pendant 4 h sous une pression ne dépassant pas 670 Pa sur 0,50 g de poudre de pancréas.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^4 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

TITRAGE

Activité protéolytique totale. L'activité protéolytique totale de la poudre de pancréas est évaluée par détermination de la quantité de peptides non précipitables par une solution d'*acide trichloracétique R* à 50 g/L, libérée par minute à partir d'une solution de caséine servant de substrat. Cette quantité est comparée à la quantité de tels peptides libérée dans les mêmes conditions par la *poudre de pancréas-protéase PBR* à partir du même substrat.

Solution de caséine. Mettez en suspension dans 5 mL d'*eau R* une quantité de *caséine PBR* correspondant à 1,25 g de substance desséchée, la teneur en *eau R* étant déterminée au préalable par chauffage à 60 °C sous vide pendant 4 h. Ajoutez 10 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et agitez pendant 1 min. Ajoutez 60 mL d'*eau R* et agitez à l'aide d'un agitateur magnétique jusqu'à ce que la solution soit pratiquement limpide. Ajustez à pH 8,0 avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* ou de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. La solution doit être utilisée le jour même de sa préparation.

Solution d'entérokinase. Dissolvez 50 mg d'*entérokinase PBR* dans de la *solution de chlorure de calcium 0,02 M R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. La solution doit être utilisée le jour même de sa préparation.

Dans la préparation de la suspension à examiner et de la suspension de référence, effectuez toutes les opérations de mise en suspension et de dilution à une température de 0-4 °C.

Suspension à examiner. Triturez 0,100 g de poudre de pancréas pendant 5 min en ajoutant progressivement 25 mL de *solution de chlorure de calcium 0,02 M R*. Transvasez quantitativement dans un ballon jaugé et complétez à 100,0 mL avec la *solution de chlorure de calcium 0,02 M R*. Prélevez 10,0 mL de cette suspension et ajoutez 10,0 mL de solution d'entérokinase. Chauffez le mélange au bain-marie à 35 ± 0,5 °C pendant 15 min. Refroidissez, puis diluez avec la *solution tampon borate pH 7,5 R* refroidie à une température de 5 ± 3 °C de façon que la concentration finale, calculée sur la base de l'activité indiquée, soit d'environ 0,065 U. Ph. Eur. d'activité protéolytique totale par millilitre.

Suspension de référence. Préparez une suspension de *poudre de pancréas-protéase PBR* dans les mêmes conditions, mais sans ajouter la solution d'entérokinase, de façon que la concentration finale connue, calculée sur la base de l'activité indiquée, soit d'environ 0,065 U. Ph. Eur. par millilitre.

Utilisez une série de tubes à essai T, T_b, S_1, S_{1b}, S_2, S_{2b}, S_3, S_{3b}, à raison de 2 tubes pour chaque suspension. Ajoutez un seul tube B.

Ajoutez la *solution tampon borate pH 7,5 R* à raison de :

– 3,0 mL dans le tube B,

– 2,0 mL respectivement dans les tubes S_1 et S_{1b},

– 1,0 mL respectivement dans les tubes S_2, S_{2b}, T et T_b.

Ajoutez ensuite la suspension de référence à raison de :

– 1,0 mL respectivement dans les tubes S_1 et S_{1b},

– 2,0 mL respectivement dans les tubes S_2 et S_{2b},

– 3,0 mL respectivement dans les tubes S_3 et S_{3b}.

Ajoutez respectivement 2,0 mL de suspension à examiner dans les tubes T et T_b.

Aux contenus des tubes B, S_{1b}, S_{2b}, S_{3b} et T_b, ajoutez 5,0 mL d'une solution d'*acide trichloracétique R* à 50 g/L. Mélangez le contenu de chacun de ces tubes par agitation.

Plongez tous les tubes ainsi qu'une fiole contenant la solution de caséine dans un bain-marie à 35 ± 0,5 °C et placez une baguette de verre dans chacun des tubes. Lorsque l'équilibre thermique est atteint, ajoutez respectivement aux tubes B, S_{1b}, S_{2b}, S_{3b} et T_b, 2,0 mL de solution de caséine. Mélangez le contenu de chacun de ces tubes. Au temps zéro, ajoutez 2,0 mL de solution de caséine aux tubes S_1, puis à 30 s d'intervalle, successivement 2,0 mL de solution de caséine aux tubes S_2, S_3 et T en mélangeant immédiatement le contenu de chacun des tubes après chaque addition.

A chacun des tubes S_1, S_2, S_3 et T, 30 min exactement après addition de la solution de caséine et en respectant l'intervalle de 30 s, ajoutez 5,0 mL d'une solution d'*acide trichloracétique R* à 50 g/L. Mélangez immédiatement le contenu de chacun des tubes. Sortez les tubes du bain-marie et laissez-les reposer à température ambiante pendant 20 min.

Filtrez le contenu de chaque tube 2 fois sur un même papier filtre approprié, lavé au préalable avec une solution d'*acide trichloracétique R* à 50 g/L, puis à l'*eau R* et séché.

Un papier filtre est approprié s'il satisfait à l'essai suivant : filtrez 5 mL d'une solution d'*acide trichloracétique R* à 50 g/L sur un disque de papier filtre blanc d'un diamètre de 7 cm. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) du filtrat à 275 nm en utilisant comme liquide de compensation la solution d'acide trichloracétique qui n'a pas été filtrée. L'absorbance est inférieure à 0,04.

La description schématique des opérations figure dans le tableau 0350.-1.

Tableau 0350.-1

	Tubes								
	S_1	S_{1b}	S_2	S_{2b}	S_3	S_{3b}	T	T_b	B
Solution tampon	2	2	1	1			1	1	3
Suspension de référence	1	1	2	2	3	3			
Suspension à examiner							2	2	
Solution d'acide trichloracétique		5		5		5		5	5
Mélangez		+		+		+		+	+
B.M. 35 °C	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Solution de caséine		2		2		2		2	2
Mélangez		+		+		+		+	+
Solution de caséine	2		2		2		2		
Mélangez	+		+		+		+		
B.M. 35 °C 30 min	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Solution d'acide trichloracétique	5		5		5		5		
Mélangez	+		+		+		+		
Température ambiante 20 min	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Filtrez	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de chaque filtrat à 275 nm en utilisant comme liquide de compensation le filtrat obtenu à partir du tube B. Corrigez la valeur moyenne de l'absorbance obtenue à partir des filtrats (tubes S_1, S_2 et S_3) en soustrayant les valeurs moyennes obtenues pour les témoins respectifs (tubes S_{1b}, S_{2b} et S_{3b}). Construisez la courbe d'étalonnage à partir de ces valeurs corrigées en fonction des volumes respectifs de la suspension de référence utilisés pour préparer chacune de ces dilutions.

Déterminez l'activité de la poudre de pancréas en portant sur la courbe d'étalonnage la valeur corrigée de l'absorbance obtenue à partir de la suspension à examiner (T – T_b) et en tenant compte des différents facteurs de dilution.

L'essai n'est valable que si les absorbances corrigées sont comprises entre 0,15 et 0,60.

Activité lipolytique. L'activité lipolytique de la poudre de pancréas est déterminée par comparaison de la vitesse à laquelle une suspension de la substance à examiner hydrolyse une émulsion d'huile d'olive servant de substrat avec la vitesse

à laquelle une suspension de *poudre de pancréas-amylase et lipase PBR* hydrolyse le même substrat dans les mêmes conditions. *L'essai est effectué sous atmosphère d'azote.*

Emulsion-mère d'huile d'olive. Dans un vase cylindrique de 800 mL, de 9 cm de diamètre, introduisez 40 mL d'*huile d'olive R*, 330 mL de *solution de gomme arabique R* et 30 mL d'*eau R*. Placez un mélangeur électrique au fond du vase. Placez celui-ci dans un récipient contenant de l'*éthanol à 96 pour cent R* et de la glace comme mélange réfrigérant. Emulsionnez à l'aide du mélangeur à une vitesse moyenne de 1000-2000 tr/min. Refroidissez jusqu'à une température de 5-10 °C. Augmentez la vitesse jusqu'à 8000 tr/min. Mélangez pendant 30 min en maintenant une température inférieure à 25 °C par addition continuelle de glace pilée dans le mélange réfrigérant (un mélange de chlorure de calcium et de glace pilée convient également). Conservez l'émulsion-mère au réfrigérateur et utilisez-la dans un délai de 14 jours. L'émulsion ne doit pas se séparer en 2 couches distinctes. Contrôlez au microscope le diamètre des globules de la suspension. 90 pour cent au moins de ceux-ci présentent un diamètre inférieur à 3 µm. Aucun d'entre eux ne doit présenter un diamètre supérieur à 10 µm. Agitez fortement avant de préparer l'émulsion d'huile d'olive qui servira de substrat.

Emulsion d'huile d'olive. Pour 10 déterminations, mélangez les solutions suivantes dans l'ordre indiqué : 100 mL d'émulsion-mère, 80 mL de *solution de tris(hydroxyméthyl)aminométhane R1*, 20 mL de solution extemporanée de *taurocholate de sodium PBR* à 80 g/L et 95 mL d'*eau R*. L'émulsion doit être utilisée le jour même de sa préparation.

Appareillage. Utilisez un vase à réaction d'environ 50 mL muni :

– d'un dispositif permettant de maintenir la température à 37 ± 0,5 °C,
– d'un agitateur magnétique,
– d'un couvercle pourvu d'orifices pour le passage des électrodes, de l'extrémité de la burette, d'un tube d'adduction d'azote et pour l'introduction des réactifs.

Un appareil à titrage automatique ou manuel peut être utilisé ; dans le second cas, la burette est graduée en 0,005 mL et le pH-mètre est pourvu d'une échelle de lecture étalée et d'électrodes de verre-calomel ou verre-argent-chlorure d'argent. Après chaque essai, le vase à réaction est vidé par aspiration sous vide. Il est ensuite rincé à l'*eau R* à plusieurs reprises, l'eau de rinçage étant éliminée chaque fois par aspiration.

Suspension à examiner. Dans un petit mortier dont la température a été abaissée jusqu'à 0-4 °C, triturez soigneusement la prise d'essai de poudre de pancréas correspondant à environ 2500 U. Ph. Eur. d'activité lipolytique avec 1 mL de *solution tampon maléate pH 7,0 R* refroidie à basse température, servant de solvant des lipases, de façon à obtenir une très fine suspension. Diluez la suspension avec la *solution tampon maléate pH 7,0 R* refroidie à basse température et transvasez quantitativement dans un ballon jaugé, puis complétez à 100,0 mL avec la même solution tampon refroidie.

Maintenez le récipient contenant la solution à examiner dans de l'eau glacée pendant toute la durée du titrage.

Suspension de référence. Afin d'éviter l'absorption d'eau par condensation, attendez que la préparation de référence ait atteint la température ambiante avant d'ouvrir son récipient. Préparez la suspension de *poudre de pancréas-amylase et lipase PBR* dans les mêmes conditions avec une prise d'essai correspondant à environ 2500 U. Ph. Eur.

Effectuez immédiatement le titrage de la suspension à examiner et celui de la suspension de référence après la mise en suspension. Introduisez 29,5 mL d'émulsion d'huile d'olive dans le vase à réaction dont la température a été équilibrée à 37 ± 0,5 °C. Mettez en place les électrodes, l'agitateur et la burette dont la pointe plonge dans l'émulsion d'huile d'olive. Recouvrez le vase à réaction de son couvercle et branchez l'appareil. Ajustez à pH 9,2 en ajoutant prudemment et sous agitation de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Ajoutez à l'aide d'une pipette graduée à écoulement rapide un volume connu, voisin de 0,5 mL, de suspension de référence homogénéisée au préalable et déclenchez un chronomètre. Maintenez le pH à 9,0 en ajoutant de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Après 1 min exactement, notez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé. Répétez encore 4 fois cette opération. Ne tenez pas compte de la première lecture et déterminez la moyenne des 4 autres (S_1). Effectuez encore 2 déterminations (S_2 et S_3) et calculez la moyenne des valeurs S_1, S_2 et S_3. Le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé doit être en moyenne de 0,12 mL par minute avec des limites de 0,08 mL à 0,16 mL.

Effectuez dans les mêmes conditions 3 déterminations avec la suspension à examiner (T_1, T_2 et T_3). Si le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* dépasse les limites de 0,08 mL à 0,16 mL par minute, recommencez le titrage en modifiant le volume de la suspension à examiner qui doit être toutefois compris entre 0,4 mL et 0,6 mL. Si tel n'est pas le cas, adaptez la prise d'essai de poudre de pancréas aux conditions de l'essai. Calculez la moyenne des valeurs T_1, T_2 et T_3. Calculez l'activité lipolytique de la poudre de pancréas exprimée en unités Pharmacopée Européenne par milligramme à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{n \times m_1}{n_1 \times m} \times A$$

n = volume moyen d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé par minute dans le titrage de la suspension à examiner, en millilitres,

n_1 = volume moyen d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé par minute dans le titrage de la suspension de référence, en millilitres,

m = masse de la poudre de pancréas, en milligrammes,

m_1 = masse de la préparation de référence utilisée, en milligrammes,

A = activité de la *poudre de pancréas-amylase et lipase PBR*, en unités Pharmacopée Européenne par milligramme.

Activité amylolytique. L'activité amylolytique de la poudre de pancréas est déterminée par comparaison de la vitesse à laquelle une suspension de la substance à examiner hydrolyse la solution d'amidon servant de substrat à la vitesse à laquelle une suspension de *poudre de pancréas-amylase et lipase PBR* hydrolyse le même substrat dans les mêmes conditions.

Solution d'amidon. Mélangez avec 10 mL d'*eau R* une quantité d'*amidon PBR* correspondant à 2,0 g de substance desséchée, la teneur en eau étant déterminée au préalable par chauffage à 120 °C pendant 4 h. A 160 mL d'*eau R* bouillante, ajoutez la suspension d'amidon sous agitation constante. Rincez le récipient à plusieurs reprises avec chaque fois 10 mL d'*eau R* et ajoutez les eaux de lavage à la solution chaude d'amidon. Chauffez jusqu'à ébullition en agitant continuellement. Refroidissez à température ambiante et complétez à 200 mL avec de l'*eau R*. La solution doit être utilisée le jour même de sa préparation.

Dans la préparation de la suspension à examiner et de la suspension de référence, effectuez toutes les opérations de mise en suspension et de dilution à une température de 0-4 °C.

Suspension à examiner. Triturez la prise d'essai de la poudre de pancréas correspondant à environ 1500 U. Ph. Eur. d'activité amylolytique avec 60 mL de *solution tampon phosphate pH 6,8 R1* pendant 15 min. Transvasez quantitativement dans un ballon jaugé et complétez à 100,0 mL avec de la *solution tampon phosphate pH 6,8 R1.*

Suspension de référence. Préparez la suspension de *poudre de pancréas-amylase et lipase PBR* dans les mêmes conditions avec une prise d'essai correspondant à environ 1500 U. Ph. Eur.

Dans un tube à essai d'une longueur de 200 mm et d'un diamètre de 22 mm, à bouchon rodé, introduisez 25,0 mL de solution d'amidon servant de substrat, 10,0 mL de *solution tampon phosphate pH 6,8 R1* et 1,0 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 11,7 g/L. Bouchez, agitez et plongez le tube dans un bain-marie à 25,0 ± 0,1 °C. Lorsque l'équilibre thermique est atteint, ajoutez 1,0 mL de suspension à examiner et déclenchez un chronomètre. Mélangez le liquide et plongez le tube dans le bain-marie. Après 10 min exactement, ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Transvasez quantitativement le mélange dans une fiole conique de 300 mL à bouchon rodé. Sous agitation constante, ajoutez 10,0 mL d'*iode 0,05 M* et immédiatement après, 45 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Laissez reposer à l'abri de la lumière et à une température de 15-25 °C, pendant 15 min. Ajoutez 4 mL d'un mélange de 4 volumes d'*eau R* et de 1 volume d'*acide sulfurique R*. Titrez l'excès d'iode par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en utilisant une microburette. Répétez l'essai en ajoutant les 2 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* avant d'introduire la suspension à examiner (essai à blanc). Effectuez le titrage de la suspension de référence dans les mêmes conditions.

Calculez l'activité amylolytique de la poudre de pancréas exprimée en unités Ph. Eur. par milligramme, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(n' - n)\, m_1}{(n'_1 - n_1)\, m} \times A$$

n = volume de *thiosulfate de sodium 0,1 M* utilisés dans le titrage de la suspension à examiner, en millilitres,

n_1 = volume de *thiosulfate de sodium 0,1 M* utilisés dans le titrage de la suspension de référence, en millilitres,

n' = volume de *thiosulfate de sodium 0,1 M* utilisés dans le titrage de l'essai à blanc de la suspension à examiner, en millilitres,

n'_1 = volume de *thiosulfate de sodium 0,1 M* utilisés dans le titrage de l'essai à blanc de la suspension de référence, en millilitres,

m = masse de poudre de pancréas, en milligrammes,

m_1 = masse de la préparation de référence, en milligrammes,

A = activité de la *poudre de pancréas-amylase et lipase PBR*, en unités Pharmacopée Européenne par milligramme.

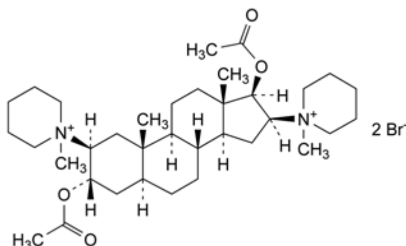
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0681

PANCURONIUM (BROMURE DE)

Pancuronii bromidum



$C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$ M_r 733

[15500-66-0]

DÉFINITION

Dibromure de 1,1′-[3α,17β-bis(acétyloxy)-5α-androstane-2β,16β-diyl]bis(1-méthylpipéridinium).

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche, blanc-jaune ou légèrement rose, hygroscopique.

Solubilité : très soluble ou facilement soluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *bromure de pancuronium SCR*.

B. Le bromure de pancuronium donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 50 mg de bromure de pancuronium dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 38,0 à + 42,0 (substance anhydre).

Dissolvez 0,75 g de bromure de pancuronium dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de bromure de pancuronium dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg de *bromure de pancuronium pour conformité du système SCR* (contenant 1,0 pour cent d'impureté D) dans 1,0 mL de *chlorure de méthylène R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R* (2-10 µm).

Phase mobile : solution d'*iodure de sodium R* à 400 g/L, *acétonitrile R, 2-propanol R* (5:10:85 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : dans une cuve non tapissée et non saturée, sur un parcours de 8 cm.

Séchage : dans un courant d'air à température ambiante.

Détection : pulvérisez une solution de *nitrite de sodium R* à 20 g/L et laissez sécher pendant 5 min. Pulvérisez ensuite de la *solution d'iodobismuthate de potassium R5*. Couvrez la plaque avec une plaque transparente en verre.

Conformité du système :

– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées dues au bromure de pancuronium (R_F = environ 0,5) et à l'impureté D (R_F = environ 0,6) ;
– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) présente une tache nettement visible.

Note : l'impureté A si elle est présente co-migre avec l'impureté D.

Limites :

– *impuretés A, D* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A ou à l'impureté D, elle n'est pas plus intense que la tache due à l'impureté D dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : s'il apparaît d'autres taches, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 8,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de bromure de pancuronium.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bromure de pancuronium.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de bromure de pancuronium dans 50 mL d'*anhydride acétique R,* en chauffant si nécessaire. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 36,63 mg de $C_{35}H_{60}Br_2N_2O_4$.

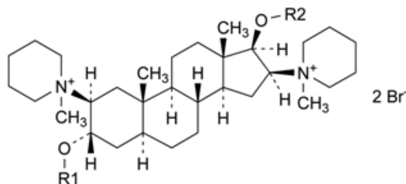
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, D.

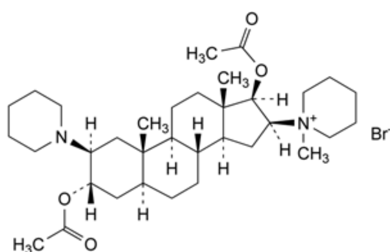
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C, E.*



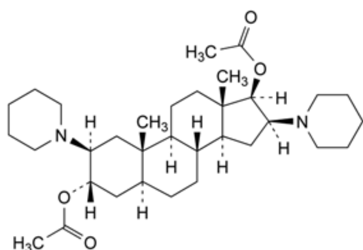
A. R1 = CO-CH_3, R2 = H : dibromure de 1,1′-[3α-(acétyloxy)-17β-hydroxy-5α-androstane-2β,16β-diyl]bis(1-méthylpipéridinium) (bromure de dacuronium),

B. R1 = H, R2 = CO-CH_3 : dibromure de 1,1′-[17β-(acétyloxy)-3α-hydroxy-5α-androstane-2β,16β-diyl]bis(1-méthylpipéridinium),

C. R1 = R2 = H : dibromure de 1,1′-(3α,17β-dihydroxy-5α-androstane-2β,16β-diyl)bis(1-méthylpipéridinium),



D. bromure de 1-[3α,17β-bis(acétyloxy)-2β-(pipéridin-1-yl)-5α-androstan-16β-yl]-1-méthylpipéridinium (bromure de vécuronium),

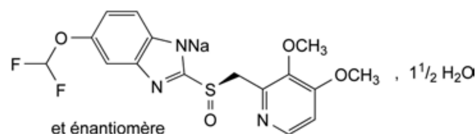


E. diacétate de 2β,16β-bis(pipéridin-1-yl)-5α-androstane-3α,17β-diyle.

04/2008:2296

PANTOPRAZOLE SODIQUE SESQUIHYDRATÉ

Pantoprazolum natricum sesquihydricum



$C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S,1\frac{1}{2}H_2O$ M_r 432,4
[164579-32-2]

DÉFINITION

5-(Difluorométhoxy)-2-[(*RS*)-[(3,4-diméthoxypyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]benzimidazol-1-ide sodique sesquihydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

PRODUCTION

Le pantoprazole sodique sesquihydraté est produit par des méthodes de fabrication conçues afin de garantir la production de l'hydrate adéquat et il satisfait à un essai approprié qui démontre sa nature sesquihydratée, si celui-ci lui est appliqué (par exemple par spectrophotométrie dans le proche infrarouge (*2.2.40*) ou diffraction X sur poudre (*2.9.33*)).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'hexane.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *pantoprazole sodique sesquihydraté SCR.*

B. Le pantoprazole sodique sesquihydraté donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,20 g de pantoprazole sodique sesquihydraté dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,4° à + 0,4°.

Dissolvez 0,2 g de pantoprazole sodique sesquihydraté dans 10 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 11,5-12,0 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 8 g/L. Complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile pour chromatographie R,* solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 mg/L (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 23 mg de pantoprazole sodique sesquihydraté dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *pantoprazole pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans 1,0 mL du mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Monographies P

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate dipotassique R* à 1,74 g/L ajustée à pH 7,00 ± 0,05 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 330 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 40	80 → 20	20 → 80
40 - 45	20 → 80	80 → 20

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 290 nm et, pour l'impureté C, à 305 nm.

Injection : 20 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *pantoprazole pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D + F et E.

Rétention relative par rapport au pantoprazole (temps de rétention = environ 11 min) : impureté C = environ 0,6 ; impureté A = environ 0,9 ; impuretés D et F = environ 1,2 ; impureté E = environ 1,3 ; impureté B = environ 1,5.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés E et D + F,
– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *pantoprazole pour conformité du système SCR.*

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 0,3,
– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *somme des impuretés D et F* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés B, C, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de pantoprazole sodique sesquihydraté satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Eau (*2.5.12*) : 5,9 pour cent à 6,9 pour cent, déterminé sur 0,150 g de pantoprazole sodique sesquihydraté.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de pantoprazole sodique sesquihydraté dans 80 mL d'*acide acétique anhydre R,* ajoutez 5 mL d'*anhydride acétique R* et mélangez pendant au moins 10 min. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

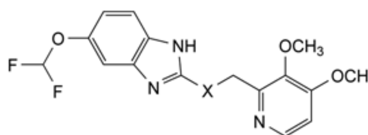
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,27 mg de $C_{16}H_{14}F_2N_3NaO_4S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

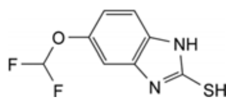
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

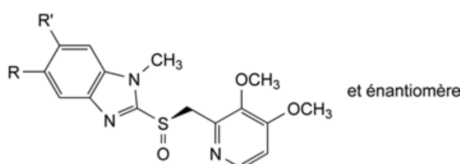


A. X = SO_2 : 5-(difluorométhoxy)-2-[[(3,4-diméthoxypyridin-2-yl)méthyl]sulfonyl]-1*H*-benzimidazole,

B. X = S : 5-(difluorométhoxy)-2-[[(3,4-diméthoxypyridin-2-yl)méthyl]sulfanyl]-1*H*-benzimidazole,

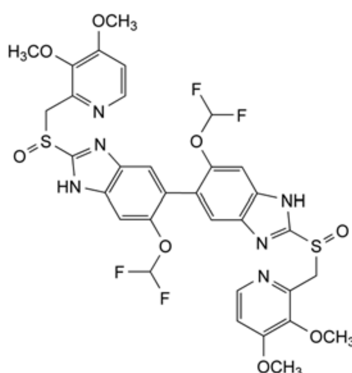


C. 5-(difluorométhoxy)-1*H*-benzimidazole-2-thiol,



D. R = $OCHF_2$, R′ = H : 5-(difluorométhoxy)-2-[(*RS*)-[(3,4-diméthoxypyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]-1-méthyl-1*H*-benzimidazole,

F. R = H, R′ = $OCHF_2$: 6-(difluorométhoxy)-2-[(*RS*)-[(3,4-diméthoxypyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]-1-méthyl-1*H*-benzimidazole,

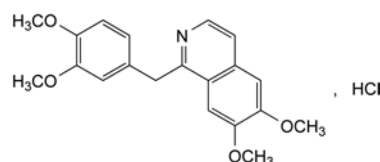


E. mélange des stéréoisomères du 6,6′-bis(difluorométhoxy)-2,2′-bis[[(3,4-diméthoxypyridin-2-yl)méthyl]sulfinyl]-1*H*,1′*H*-5,5′-bibenzimidazolyle.

01/2008:0102
corrigé 7.0

PAPAVÉRINE (CHLORHYDRATE DE)

Papaverini hydrochloridum



$C_{20}H_{22}ClNO_4$ M_r 375,9

[61-25-6]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 1-(3,4-diméthoxybenzyl)-6,7-diméthoxyisoquinoléine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

Monographies P

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de papavérine SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de chlorhydrate de papavérine dans du *methanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de papavérine SCR* dans du *methanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *diéthylamine R, acétate d'éthyle R, toluène R* (10:20:70 *V/V/V*).

Application : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à 100-105 °C pendant 2 h.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. A 10 mL de solution S (voir Essai), ajoutez goutte à goutte 5 mL d'*ammoniaque R* et laissez reposer pendant 10 min. Lavez et desséchez le précipité. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 146 °C à 149 °C.

D. Le chlorhydrate de papavérine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,4 g de chlorhydrate de papavérine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, en chauffant doucement si nécessaire, et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solutin témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 4,0 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R*, phase mobile A (20:80 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de papavérine dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 12 mg de *noscapine SCR* dans 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 3,4 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,
– *phase mobile C* : *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V/V*)	Phase mobile C (pour cent *V/V/V*)
0 - 5	85	5	10
5 - 12	85 → 60	5	10 → 35
12 - 20	60	5	35
20 - 24	60 → 40	5 → 20	35 → 40
24 - 27	40	20	40

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 238 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport à la papavérine (temps de rétention = environ 23,4 min) : impureté E = environ 0,7 ; impureté C = environ 0,75 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté A = environ 0,9 ; impureté F = environ 1,1 ; impureté D = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et à la papavérine.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté C = 2,7 ; impureté D = 0,5 ; impureté A = 6,2 ;
– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de papavérine.

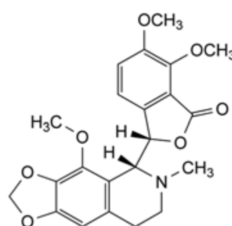
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur le résidu de l'essai de perte à la dessiccation.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de papavérine dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

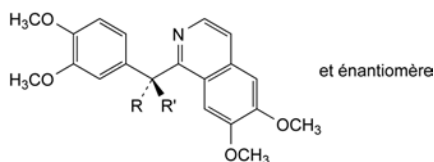
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 37,59 mg de $C_{20}H_{22}ClNO_4$.

IMPURETÉS



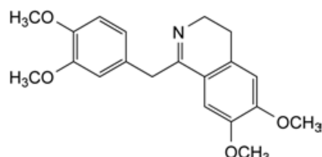
A. (3*S*)-6,7-diméthoxy-3-[(5*R*)-4-méthoxy-6-méthyl-5,6,7,8-tétrahydro-1,3-dioxolo[4,5-g]isoquinoléin-5-yl]isobenzofuran-1(3*H*)-one (noscapine),

Monographies P

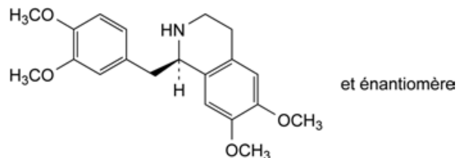


B. R = OH, R′ = H : (*RS*)-(3,4-diméthoxyphényl)(6,7-diméthoxyisoquinoléin-1-yl)méthanol (papavérinol),

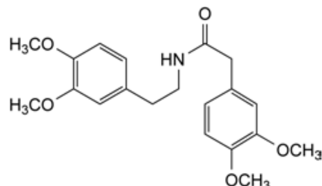
D. R + R′ = O : (3,4-diméthoxyphényl)(6,7-diméthoxyisoquinoléin-1-yl)méthanone (papavéraldine),



C. 1-(3,4-diméthoxybenzyl)-6,7-diméthoxy-3-4-dihydroisoquinoléine (dihydropapavérine),



E. (1*RS*)-1-(3,4-diméthoxybenzyl)-6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (tétrahydropapavérine),

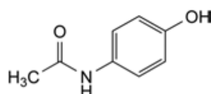


F. 2-(3,4-diméthoxyphényl)-*N*-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]acétamide.

01/2008:0049
corrigé 6.0

PARACÉTAMOL

Paracetamolum



$C_8H_9NO_2$ M_r 151,2
[103-90-2]

DÉFINITION

N-(4-Hydroxyphényl)acétamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 168 °C à 172 °C.

B. Dissolvez 0,1 g de paracétamol dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution, ajoutez 0,5 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10,3 g/L et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Protégez la solution d'une lumière vive et mesurez immédiatement l'absorbance (*2.2.25*) au maximum à 249 nm. L'absorbance spécifique à ce maximum est de 860 à 980.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *paracétamol SCR*.

D. Chauffez à ébullition 0,1 g de paracétamol avec 1 mL d'*acide chlorhydrique R* pendant 3 min. Ajoutez 1 mL d'*eau R* et refroidissez dans un bain de glace. Il ne se forme aucun précipité. Ajoutez 0,05 mL d'une solution de *dichromate de potassium R* à 4,9 g/L. Il se développe une coloration violette qui ne vire pas au rouge.

E. Le paracétamol donne la réaction de l'acétyle (*2.3.1*). Effectuez le chauffage sur une flamme nue.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de paracétamol dans 2,5 mL de *méthanol R* contenant 4,6 g/L d'une solution d'*hydroxyde de tétrabutylammonium R* à 400 g/L et complétez à 10,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'une solution de *phosphate disodique R* à 17,9 g/L et d'une solution de *phosphate monosodique R* à 7,8 g/L.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg de *4-aminophénol R*, 5 mg de *paracétamol SCR* et 5,0 mg de *chloroacétanilide R* dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 250,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 20,0 mg de *4-nitrophénol R* dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile : mélangez 375 volumes d'une solution de *phosphate disodique R* à 17,9 g/L, 375 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 7,8 g/L et 250 volumes de *méthanol R* contenant 4,6 g/L d'une solution d'*hydroxyde de tétrabutylammonium R* à 400 g/L.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 245 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 12 fois le temps de rétention du paracétamol.

Rétention relative par rapport au paracétamol (temps de rétention = environ 4 min) : impureté K = environ 0,8 ; impureté F = environ 3 ; impureté J = environ 7.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté K et au paracétamol,
– *rapport signal/bruit* : au minimum 50 pour le pic dû à l'impureté J.

Limites :

– *impureté J* : au maximum 0,2 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (10 ppm),
– *impureté K* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (50 ppm),

– *impureté F* : au maximum la moitié de la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,05 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la moitié de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent),
– *total des autres impuretés* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *limite d'exclusion* pour le calcul du total des autres impuretés : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,01 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de paracétamol dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*acétone R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de la solution satisfont à l'essai limite B. Préparez le témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*acétone R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de paracétamol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de paracétamol.

DOSAGE

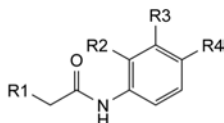
Dissolvez 0,300 g de paracétamol dans un mélange de 10 mL d'*eau R* et de 30 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Chauffez à reflux pendant 1 h et, après refroidissement, complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 20,0 mL de solution, ajoutez 40 mL d'*eau R*, 40 g de glace, 15 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 0,1 mL de *ferroïne R*. Titrez par le *sulfate de cérium 0,1 M* jusqu'à coloration jaune-vert. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *sulfate de cérium 0,1 M* correspond à 7,56 mg de $C_8H_9NO_2$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. R1 = R3 = R4 = H, R2 = OH : *N*-(2-hydroxyphényl)acétamide,

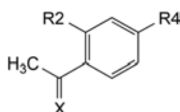
B. R1 = CH_3, R2 = R3 = H, R4 = OH : *N*-(4-hydroxyphényl)propanamide,

C. R1 = R2 = H, R3 = Cl, R4 = OH : *N*-(3-chloro-4-hydroxyphényl)acétamide,

D. R1 = R2 = R3 = R4 = H : *N*-phénylacétamide,

H. R1 = R2 = R3 = H, R4 = O-CO-CH_3 : acétate de 4-(acétylamino)phényle,

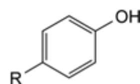
J. R1 = R2 = R3 = H, R4 = Cl : *N*-(4-chlorophényl)acétamide (chloroacétanilide),



E. X = O, R2 = H, R4 = OH : 1-(4-hydroxyphényl)éthanone,

G. X = N-OH, R2 = H, R4 = OH : 1-(4-hydroxyphényl)éthanone-oxime,

I. X = O, R2 = OH, R4 = H : 1-(2-hydroxyphényl)éthanone,



F. R = NO_2 : 4-nitrophénol,

K. R = NH_2 : 4-aminophénol.

01/2008:0239

PARAFFINE LIQUIDE

Paraffinum liquidum

DÉFINITION

Mélange purifié d'hydrocarbures saturés liquides obtenus à partir du pétrole.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, incolore, transparent, ne présentant pas de fluorescence à la lumière du jour.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible aux hydrocarbures.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *spectre de référence de la paraffine liquide de la Ph. Eur.*

B. Dans un tube à essai, portez à ébullition avec précaution 1 mL de paraffine liquide et 1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en maintenant sous agitation, pendant environ 30 s. Refroidissez à température ambiante ; les 2 phases se séparent. A la phase aqueuse, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution vire au rouge.

C. Viscosité (voir Essai).

ESSAI

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de paraffine liquide, ajoutez 20 mL d'*eau R* bouillante et agitez vigoureusement pendant 1 min. Transférez la phase aqueuse et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Densité (*2.2.5*) : 0,827 à 0,890.

Viscosité (*2.2.9*) : 110 mPa·s à 230 mPa·s.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques. *Utilisez des réactifs pour spectrophotométrie dans l'ultraviolet.*

Dans une ampoule à décantation de 125 mL dont les parties en verre rodé ne sont pas lubrifiées (bouchon, robinet), introduisez 25,0 mL de paraffine liquide. Ajoutez 25 mL d'*hexane R* préalablement lavé par agitation avec 2 fois le cinquième de son volume de *diméthylsulfoxyde R*. Mélangez et ajoutez 5,0 mL de *diméthylsulfoxyde R*. Agitez vigoureusement pendant 1 min. Laissez reposer jusqu'à formation de 2 phases limpides, puis transvasez la phase inférieure dans une 2e ampoule à décantation. Ajoutez 2 mL d'*hexane R* et agitez vigoureusement. Laissez reposer jusqu'à formation de 2 phases limpides. Transvasez la phase inférieure et mesurez l'absorbance (*2.2.25*) entre 260 nm et 420 nm en utilisant comme liquide de compensation la phase inférieure limpide obtenue en agitant vigoureusement 5,0 mL de *diméthylsulfoxyde R* avec 25 mL d'*hexane R* pendant 1 min. Préparez une solution témoin de *naphtalène R* à 7,0 mg/L dans du *triméthylpentane R*. Mesurez l'absorbance de cette solution au maximum d'absorption à 275 nm, en utilisant comme liquide de compensation le *triméthylpentane R*. A aucune longueur d'onde entre 260 nm et 420 nm, l'absorbance de la solution à examiner ne dépasse le tiers de l'absorbance de la solution témoin mesurée à 275 nm.

Monographies P

Substances facilement carbonisables. Utilisez un tube à essai d'une longueur d'environ 125 mm et d'un diamètre intérieur d'environ 18 mm avec 2 traits de graduation à 5 mL et à 10 mL, muni d'un bouchon de verre rodé et préalablement lavé successivement à l'*eau R* chaude (température d'au moins 60 °C), à l'*acétone R*, à l'*heptane R* et enfin à l'*acétone R* puis séché à 100-110 °C et refroidi dans un dessiccateur. Introduisez 5 mL de paraffine liquide, puis 5 mL d'*acide sulfurique exempt d'azote R1*. Fermez le tube et agitez aussi vigoureusement que possible dans le sens de l'axe longitudinal pendant 5 s. Relâchez le bouchon, placez le tube immédiatement dans un bain-marie en évitant tout contact du tube avec le fond ou les parois du bain et chauffez pendant 10 min. Après 2 min, 4 min, 6 min et 8 min, retirez le tube du bain et agitez aussi vigoureusement que possible dans le sens de l'axe longitudinal du tube pendant 5 s. Après les 10 min de chauffage, retirez le tube du bain et laissez reposer pendant 10 min. Centrifugez pendant 5 min à 2000 *g*. La phase inférieure n'est pas plus fortement colorée (*2.2.2, Procédé I*) qu'un mélange de 0,5 mL de solution bleue primaire, de 1,5 mL de solution rouge primaire, de 3,0 mL de solution jaune primaire et de 2 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 g/L.

Paraffines solides. Desséchez une quantité appropriée de paraffine liquide par chauffage à 100 °C pendant 2 h, puis refroidissez dans un dessiccateur contenant de l'*acide sulfurique R*. Transvasez la paraffine liquide dans un tube de verre d'un diamètre intérieur d'environ 25 mm. Fermez le tube et plongez-le dans de l'eau glacée. Laissez reposer pendant 4 h. Le liquide est suffisamment limpide pour permettre de distinguer facilement une ligne noire d'une largeur de 0,5 mm, sur fond blanc disposée verticalement derrière le tube.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0240

PARAFFINE LIQUIDE LÉGÈRE

Paraffinum perliquidum

DÉFINITION

Mélange purifié d'hydrocarbures saturés liquides obtenus à partir du pétrole.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, incolore, transparent, ne présentant pas de fluorescence à la lumière du jour.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible aux hydrocarbures.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Comparaison : *spectre de référence de la paraffine liquide de la Ph. Eur.*

B. Dans un tube à essai, portez à ébullition avec précaution 1 mL de paraffine liquide légère et 1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en maintenant sous agitation, pendant environ 30 s. Refroidissez à température ambiante ; les 2 phases se séparent. A la phase aqueuse, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution vire au rouge.

C. Viscosité (voir Essai).

ESSAI

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de paraffine liquide légère, ajoutez 20 mL d'*eau R* bouillante et agitez vigoureusement pendant 1 min. Transférez la phase aqueuse et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Densité (*2.2.5*) : 0,810 à 0,875.

Viscosité (*2.2.9*) : 25 mPa·s à 80 mPa·s.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques. *Utilisez des réactifs pour spectrophotométrie dans l'ultraviolet.*

Dans une ampoule à décantation de 125 mL dont les parties en verre rodé ne sont pas lubrifiées (bouchon, robinet), introduisez 25,0 mL de paraffine liquide légère. Ajoutez 25 mL d'*hexane R* préalablement lavé par agitation avec 2 fois le cinquième de son volume de *diméthylsulfoxyde R*. Mélangez et ajoutez 5,0 mL de *diméthylsulfoxyde R*. Agitez vigoureusement pendant 1 min. Laissez reposer jusqu'à formation de 2 phases limpides, puis transvasez la phase inférieure dans une 2[e] ampoule à décantation. Ajoutez 2 mL d'*hexane R* et agitez vigoureusement. Laissez reposer jusqu'à formation de 2 phases limpides. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la phase inférieure entre 260 nm et 420 nm en utilisant comme liquide de compensation la phase inférieure limpide obtenue en agitant vigoureusement 5,0 mL de *diméthylsulfoxyde R* avec 25 mL d'*hexane R* pendant 1 min. Préparez une solution témoin de *naphtalène R* à 7,0 mg/L dans du *triméthylpentane R*. Mesurez l'absorbance de cette solution au maximum d'absorption à 275 nm, en utilisant comme liquide de compensation le *triméthylpentane R*. A aucune longueur d'onde entre 260 nm et 420 nm, l'absorbance de la solution à examiner ne dépasse le tiers de l'absorbance de la solution témoin mesurée à 275 nm.

Substances facilement carbonisables. Utilisez un tube à essai d'une longueur d'environ 125 mm et d'un diamètre intérieur d'environ 18 mm avec 2 traits de graduation à 5 mL et à 10 mL, muni d'un bouchon de verre rodé et préalablement lavé successivement à l'*eau R* chaude (température d'au moins 60 °C), à l'*acétone R*, à l'*heptane R* et enfin à l'*acétone R* puis séché à 100-110 °C et refroidi dans un dessiccateur. Introduisez 5 mL de paraffine liquide légère, puis 5 mL d'*acide sulfurique exempt d'azote R1*. Fermez le tube et agitez aussi vigoureusement que possible dans le sens de l'axe longitudinal pendant 5 s. Relâchez le bouchon, placez le tube immédiatement dans un bain-marie en évitant tout contact du tube avec le fond ou les parois du bain et chauffez pendant 10 min. Après 2 min, 4 min, 6 min et 8 min, retirez le tube du bain et agitez aussi vigoureusement que possible dans le sens de l'axe longitudinal du tube pendant 5 s. Après les 10 min de chauffage, retirez le tube du bain et laissez reposer pendant 10 min. Centrifugez pendant 5 min à 2000 *g*. La phase inférieure n'est pas plus fortement colorée (*2.2.2, Procédé I*) qu'un mélange de 0,5 mL de solution bleue primaire, de 1,5 mL de solution rouge primaire, de 3,0 mL de solution jaune primaire et de 2 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 g/L.

Paraffines solides. Desséchez une quantité appropriée de paraffine liquide légère par chauffage à 100 °C pendant 2 h, puis refroidissez dans un dessiccateur contenant de l'*acide sulfurique R*. Transvasez la paraffine liquide légère dans un tube de verre d'un diamètre intérieur d'environ 25 mm. Fermez le tube et plongez-le dans de l'eau glacée. Laissez reposer pendant 4 h. Le liquide est suffisamment limpide pour permettre de distinguer facilement une ligne noire d'une largeur de 0,5 mm, sur fond blanc disposée verticalement derrière le tube.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1034

PARAFFINE SOLIDE

Paraffinum solidum

DÉFINITION

Mélange purifié d'hydrocarbures saturés solides, généralement obtenus à partir du pétrole. La paraffine solide peut contenir un antioxydant approprié.

CARACTÈRES

Aspect : masse incolore ou blanche ou sensiblement blanche ; examinée à la lumière du jour, la substance à l'état fondu ne présente pas de fluorescence.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Comparaison : *paraffine solide SCR*.

   Préparation : placez environ 2 mg de paraffine solide sur une plaque de chlorure de sodium, chauffez dans un four à 100 °C pendant 10 min. Etalez la substance fondue avec une autre plaque de chlorure de sodium et enlevez une des plaques.

B. Acidité ou Alcalinité (voir Essai).

C. Point de fusion (*2.2.16*) : 50 °C à 61 °C.

ESSAI

Acidité ou alcalinité. A 15 g de paraffine solide, ajoutez 30 mL d'*eau R* bouillante et agitez vigoureusement pendant 1 min. Laissez refroidir et décanter. A 10 mL de la phase aqueuse, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. A 10 mL de la phase aqueuse, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est jaune. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques. *Utilisez des réactifs pour spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet.* Dissolvez 0,50 g de paraffine solide dans 25 mL d'*heptane R* et introduisez la solution dans une ampoule à décantation de 125 mL dont les parties en verre rodé (bouchon, robinet) ne sont pas lubrifiées. Ajoutez 5,0 mL de *diméthylsulfoxyde R*. Agitez vigoureusement pendant 1 min. Laissez reposer jusqu'à formation de 2 phases limpides, puis transvasez la phase inférieure dans une 2e ampoule à décantation. Ajoutez 2 mL d'*heptane R* et agitez vigoureusement. Laissez reposer jusqu'à formation de 2 phases limpides. Prélevez la phase inférieure et mesurez son absorbance (*2.2.25*) entre 265 nm et 420 nm en utilisant comme liquide de compensation la phase inférieure limpide obtenue en agitant vigoureusement 5,0 mL de *diméthylsulfoxyde R* avec 25 mL d'*heptane R* pendant 1 min. Préparez une solution témoin de *naphtalène R* à 7,0 mg/L dans du *diméthylsulfoxyde R*. Mesurez l'absorbance de cette solution au maximum d'absorption à 278 nm, en utilisant du *diméthylsulfoxyde R* comme liquide de compensation. A aucune longueur d'onde entre 265 nm et 420 nm, l'absorbance de la solution à examiner n'est supérieure au tiers de l'absorbance de la solution témoin mesurée à 278 nm.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 150 ppm.

Dans une ampoule à décantation de 50 mL à bouchon rodé, introduisez 2,0 g de paraffine solide fondue. Ajoutez 30 mL d'*eau distillée R* bouillante et agitez énergiquement pendant 1 min. Filtrez.

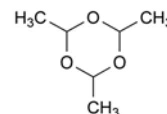
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0351
corrigé 6.0

PARALDÉHYDE

Paraldehydum



$C_6H_{12}O_3$ M_r 132,2

[123-63-7]

DÉFINITION

2,4,6-Triméthyl-1,3,5-trioxane (trimère cyclique de l'acétaldéhyde).

Le paraldéhyde peut contenir une quantité appropriée d'un antioxydant.

CARACTÈRES

Aspect : liquide transparent, incolore ou légèrement jaune. En refroidissant, le paraldéhyde se solidifie en formant une masse cristalline.

Solubilité : soluble dans l'eau et moins soluble dans l'eau bouillante, miscible à l'éthanol à 96 pour cent et aux huiles essentielles.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) est limpide (*2.2.1*) et devient trouble par chauffage.

B. A 5 mL de paraldéhyde, ajoutez 0,1 mL d'*acide sulfurique dilué R* et chauffez. Il se dégage de l'acétaldéhyde, reconnaissable à son odeur.

C. Dans un tube à essai, introduisez 5 mL de solution S et 5 mL de *solution ammoniacale de nitrate d'argent R*. Chauffez au bain-marie. Il se forme un miroir d'argent sur la paroi du tube.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 20,0 mL de paraldéhyde dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 200,0 mL avec le même solvant.

Acidité. A 50,0 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Densité (*2.2.5*) : 0,991 à 0,996.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,403 à 1,406.

Intervalle de distillation (*2.2.11*) : au maximum 10 pour cent de paraldéhyde distillent au-dessous de 123 °C et au minimum 95 pour cent distillent au-dessous de 126 °C.

Point de solidification (*2.2.18*) : 10 °C à 13 °C.

Acétaldéhyde. Agitez 5,0 mL de paraldéhyde avec un mélange de 0,2 mL de *solution de méthylorange R*, de 5 mL d'*éthanol à 60 pour cent V/V R* et de 5 mL de *solution alcoolique d'hydroxylamine R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,5 M*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,8 mL.

Peroxydes. Dans une fiole à bouchon rodé, introduisez 50,0 mL de solution S. Ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 10 mL de *solution d'iodure de potassium R*. Bouchez la fiole. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R*. Laissez reposer pendant 5 min et, si nécessaire, complétez le titrage. Le volume de *thiosulfate de sodium 0,1 M* utilisé n'est pas supérieur à 2,0 mL.

Résidu non volatil : au maximum 0,6 g/L.

Dans une capsule à évaporation, tarée au préalable, chauffez au bain-marie 5,0 mL de paraldéhyde, puis desséchez à 105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 3 mg.

CONSERVATION

En petit récipient bien rempli et étanche, à l'abri de la lumière. Si le paraldéhyde s'est solidifié, liquéfiez-en la totalité avant l'emploi.

01/2008:1252
corrigé 7.0

PARNAPARINE SODIQUE

Parnaparinum natricum

n = 1 à 21 , R = H ou SO_3Na , R' = SO_3Na ou $CO\text{-}CH_3$
R2 = H et R3 = CO_2Na ou R2 = CO_2Na et R3 = H

DÉFINITION

Sel sodique d'une héparine de basse masse moléculaire obtenue par dépolymérisation à catalyse radicalaire, au moyen de peroxyde d'hydrogène et d'un sel de cuivre, d'héparine de la muqueuse intestinale du boeuf ou du porc. La majorité des composants de la parnaparine sodique possèdent une structure acide 2-*O*-sulfo-α-L-idopyranosuronique à l'extrémité non réductrice de leur chaîne et une structure 2-*N*,6-*O*-disulfo-D-glucosamine à l'extrémité réductrice de leur chaîne.

La parnaparine sodique satisfait aux exigences de la monographie Héparines de basse masse moléculaire (0828) avec les modifications et essais complémentaires indiqués ci-après.

La masse moléculaire relative moyenne en masse est de 4000 à 6000, avec une valeur caractéristique d'environ 5000.

Le degré de sulfatation est de 2,0 à 2,6 par unité disaccharidique.

L'activité, calculée par rapport à la substance desséchée, n'est ni inférieure à 75 UI, ni supérieure à 110 UI d'activité anti-facteur Xa par milligramme. Le rapport de l'activité anti-facteur Xa à l'activité anti-facteur IIa est de 1,5 à 3,0.

IDENTIFICATION

Effectuez l'identification A décrite dans la monographie *Héparines de basse masse moléculaire (0828)* en utilisant la *parnaparine sodique SCR*.

Effectuez l'identification C décrite dans la monographie *Héparines de basse masse moléculaire (0828).* Afin de vérifier la conformité du système dans la gamme de faibles masses moléculaires (par exemple M_r 2000), utilisez une préparation de référence appropriée. Les exigences suivantes s'appliquent.

La masse moléculaire relative moyenne en masse est de 4000 à 6000. Le pourcentage en masse des chaînes de masse moléculaire relative inférieure à 3000 n'est pas supérieur à 30 pour cent. Le pourcentage en masse des chaînes de masse moléculaire relative comprise entre 3000 et 8000 est de 50 pour cent à 60 pour cent.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,5 g de parnaparine sodique dans 10 mL d'*eau R*.

Cuivre : au maximum 10 ppm, déterminé par spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*) et calculé par rapport à la substance desséchée.

01/2008:2283

PAROXÉTINE (CHLORHYDRATE DE) ANHYDRE

Paroxetini hydrochloridum anhydricum

$C_{19}H_{21}ClFNO_3$ M_r 365,8
[78246-49-8]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (3*S*,4*R*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)méthyl]-4-(4-fluorophényl)pipéridine anhydre.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

PRODUCTION

Impureté G : au maximum 1 ppm, déterminé par une méthode appropriée et validée.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène.

La substance à examiner présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
 Comparaison : *chlorhydrate de paroxétine anhydre SCR.*
 Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, mélangez séparément 1 partie de substance à examiner et 1 partie de substance de référence avec 30 parties d'*acétone R* anhydre et chauffez à ébullition jusqu'à dissolution. Recristallisez et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.
B. Eau (voir Essai).
C. La substance à examiner donne la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Impureté D. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans 5 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*impureté D de paroxétine SCR* dans 2 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la solution à examiner.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Monographies P

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,10 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice AGP pour séparation des composés chiraux R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : dissolvez 8,7 g de *phosphate dipotassique R* dans 1000 mL d'*eau pour chromatographie R* et ajustez à pH 6,5 avec de l'*acide phosphorique R* ; mélangez 930 mL de cette solution et 70 mL d'*acétonitrile R*.

Débit : 0,9 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 295 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la paroxétine qui est d'environ 12 min.

Conformité du système :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la paroxétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
– *facteur de symétrie* : les exigences indiquées dans le chapitre *2.2.46* ne sont pas applicables.

Limite :

– *impureté D* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *tétrahydrofurane R, eau R* (10:90 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté H de chlorhydrate de paroxétine anhydre SCR* dans 25 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg d'*impureté C de chlorhydrate de paroxétine anhydre SCR* dans 25 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (d). A 5,0 mL de solution témoin (a), ajoutez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (e). A 5,0 mL de solution témoin (a), ajoutez 5,0 mL de solution témoin (b) et 5,0 mL de solution témoin (c) puis complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (f). Dissolvez 2,5 mg d'*impureté E de paroxétine SCR* dans le mélange de solvants, ajoutez 2,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (g). Dissolvez 5 mg d'*impureté A de paroxétine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50 mL avec le mélange de solvants. Utilisez cette solution pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acide trifluoracétique R, tétrahydrofurane R, eau R* (5:100:900 *V/V/V*),
– *phase mobile B* : *acide trifluoracétique R, tétrahydrofurane R, acétonitrile R* (5:100:900 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	80	20
30 - 50	80 → 20	20 → 80
50 - 55	20	80
55 - 60	20 → 80	80 → 20
60 - 65	80	20

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 295 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (d), (e), (f) et (g).

Rétention relative par rapport à la paroxétine (temps de rétention = environ 28 min) : impureté A = environ 0,8 ; impureté E = environ 0,9 ; impureté C = environ 1,5.

Rétention relative par rapport à l'impureté C : impureté F = environ 0,97 ; impureté J = environ 1,02.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à l'impureté E et à la paroxétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic dû à la paroxétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e).

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté C = 1,6 ; impureté F = 1,7 ; impureté J = 1,3 ;
– *impureté A* : au maximum 0,6 fois la surface du pic dû à la paroxétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,3 pour cent) ;
– *impuretés C, F, J* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic dû à la paroxétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic dû à la paroxétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum la surface du pic dû à la paroxétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : la surface du pic dû à la paroxétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,05 pour cent).

Impuretés H et I. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Détection : spectrophotomètre à 263 nm.

Injection : solution à examiner et solutions témoins (d) et (e).

Rétention relative par rapport à la paroxétine (temps de rétention = environ 28 min) : impureté I = environ 0,2 ; impureté H = environ 0,4.

Conformité du système : solution témoin (e) :

– *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic dû à l'impureté H.

Limites :

– *impuretés H, I* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'impureté H dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent).

Acétone (*2.4.24, Système B*) : au maximum 3,5 pour cent.

2-Propanol (*2.4.24, Système B*) : au maximum 4,3 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de substance à examiner satisfait à l'essai C. Utilisez un creuset en platine. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé dans un creuset en platine sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 51,2 mg de *chlorhydrate de paroxétine hémihydratée SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *chlorhydrate de paroxétine hémihydratée SCR* et 5 mg d'*impureté A de paroxétine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice triméthylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 3,85 g d'*acétate d' ammonium R* dans de l'*eau R*, ajustez à pH 5,5 avec de l'*acide acétique anhydre R* et complétez à 600 mL avec de l'*eau R* ; ajoutez 400 mL d'*acétonitrile R* ; ajoutez lentement, en agitant, 10 mL de *triéthylamine R* puis ajustez à pH 5,5 avec de l'*acide acétique anhydre R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 295 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la paroxétine.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus à la paroxétine et à l'impureté A.

Calculez la teneur pour cent en $C_{19}H_{21}ClFNO_3$ en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et la teneur déclarée du *chlorhydrate de paroxétine hémihydratée SCR*.

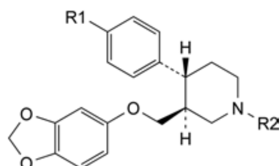
CONSERVATION

En récipient étanche, à une température ne dépassant pas 25 °C.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, C, D, F, G, H, I, J.

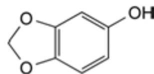
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, E.*



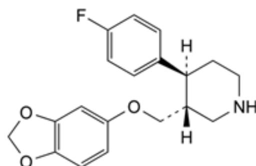
A. R1 = R2 = H : (3*S*,4*R*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)méthyl]-4-phénylpipéridine (défluoroparoxétine),

C. R1 = F, R2 = CH_2-C_6H_5 : (3*S*,4*R*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)méthyl]-1-benzyl-4-(4-fluorophényl)pipéridine (*N*-benzylparoxétine),

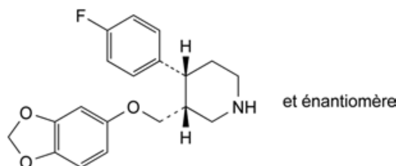
F. R1 = H, R2 = CH_2-C_6H_5 : (3*S*,4*R*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)méthyl]-1-benzyl-4-phénylpipéridine (*N*-benzyldéfluoroparoxétine),



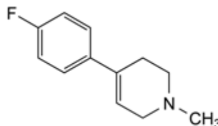
B. 1,3-benzodioxol-5-ol (sésamol),



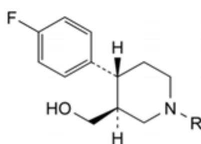
D. (3*R*,4*S*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)méthyl]-4-(4-fluorophényl)pipéridine ((+)-*trans*-paroxétine),



E. (3*RS*,4*RS*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)méthyl]-4-(4-fluorophényl)pipéridine (*cis*-paroxétine),

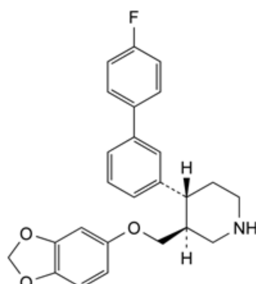


G. 4-(4-fluorophényl)-1-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine,



H. R = CH_2-C_6H_5 : [(3*S*,4*R*)-1-benzyl-4-(4-fluorophényl)-pipéridin-3-yl]méthanol,

I. R = H : [(3*S*,4*R*)-4-(4-fluorophényl)pipéridin-3-yl]méthanol,

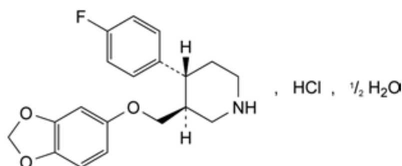


J. (3*S*,4*R*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)méthyl]-4-(4′-fluorobiphényl-3-yl)pipéridine.

01/2008:2018

PAROXÉTINE (CHLORHYDRATE DE) HÉMIHYDRATÉ

Paroxetini hydrochloridum hemihydricum



$C_{19}H_{21}ClFNO_3,{}^1/_2H_2O$ M_r 374,8
[110429-35-1]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (3*S*,4*R*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)méthyl]-4-(4-fluorophényl)pipéridine hémihydraté.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

PRODUCTION

Impureté G : au maximum 1 ppm, déterminé par une méthode appropriée et validée.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

La substance à examiner présente le phénomène du pseudopolymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de paroxétine hémihydraté SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez respectivement 1 partie de la substance à examiner et 1 partie de la substance de référence dans 10 parties d'un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes de *2-propanol R*, chauffez à 70 °C pour dissoudre, puis recristallisez et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'impureté D.

Injection : solution à examiner et solution témoin (c).

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

C. Eau (voir Essai).

D. La substance à examiner donne la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Impureté D. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,1000 g de substance à examiner dans 20 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté D de paroxétine SCR* et 5 mg de *chlorhydrate de paroxétine hémihydraté SCR* dans 2 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de paroxétine hémihydraté SCR* dans 2 mL de *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice AGP pour séparation des composés chiraux* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 2 volumes de *méthanol R* et 8 volumes d'une solution de *chlorure de sodium R* à 5,8 g/L.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 295 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la paroxétine.

Temps de rétention : paroxétine = environ 30 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,2 entre les pics dus à l'impureté D et à la paroxétine.

Limite :

– *impureté D* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *tétrahydrofurane R, eau R* (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 200,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de *paroxétine pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté C) dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 2 mg d'*impureté A de paroxétine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acide trifluoracétique R, tétrahydrofurane R, eau R* (5:100:900 *V/V/V*),
– *phase mobile B* : *acide trifluoracétique R, tétrahydrofurane R, acétonitrile R* (5:100:900 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	80	20
30 - 50	80 → 20	20 → 80
50 - 60	20	80
60 - 65	20 → 80	80 → 20
65 - 70	80	20

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 295 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport à la paroxétine : impureté A = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à l'impureté C et à la paroxétine.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de substance à examiner satisfait à l'essai C. Utilisez un creuset de platine. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 2,2 pour cent à 2,7 pour cent, déterminé sur 0,300 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner dans un creuset de platine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *chlorhydrate de paroxétine hémihydraté SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *chlorhydrate de paroxétine hémihydraté SCR* et 5 mg d'*impureté A de paroxétine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice triméthylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : dissolvez 3,85 g d'*acétate d'ammonium R* dans de l'*eau R*, ajustez à pH 5,5 avec de l'*acide acétique anhydre R* et complétez à 600 mL avec le même solvant ; ajoutez 400 mL d'*acétonitrile R* ; ajoutez lentement, en agitant, 10 mL de *triéthylamine R* puis réajustez à pH 5,5 avec de l'*acide acétique anhydre R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 295 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la paroxétine.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus à la paroxétine et à l'impureté A.

Calculez la teneur pour cent en chlorhydrate de paroxétine en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

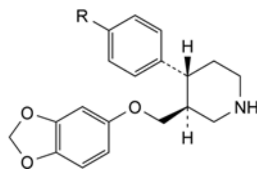
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, D, G.

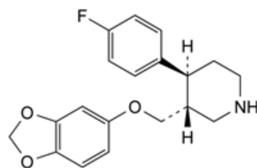
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C, E, F.*



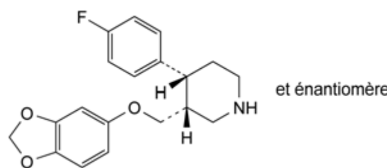
A. R = H : (3*S*,4*R*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)méthyl]-4-phénylpipéridine (défluoroparoxétine),

B. R = OCH_3 : (3*S*,4*R*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)méthyl]-4-(4-méthoxyphényl)pipéridine,

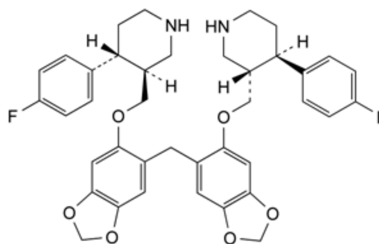
C. R = OC_2H_5 : (3*S*,4*R*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)méthyl]-4-(4-éthoxyphényl)pipéridine,



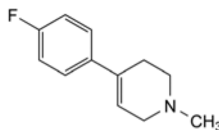
D. (3*R*,4*S*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)méthyl]-4-(4-fluorophényl)pipéridine ((+)-*trans*-paroxétine),



E. (3*RS*,4*RS*)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)méthyl]-4-(4-fluorophényl)pipéridine (*cis*-paroxétine),



F. 3,3′-[méthylènebis(1,3-benzodioxole-6,5-diyloxyméthylène)]bis[(3*S*,4*R*)4-(4-fluorophényl)pipéridine],

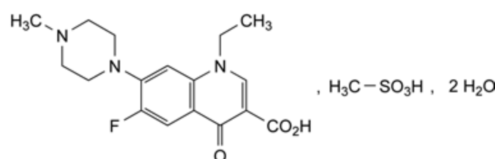


G. 4-(4-fluorophényl)-1-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine.

01/2008:1460

PÉFLOXACINE (MÉSILATE DE) DIHYDRATÉ

Pefloxacini mesilas dihydricus



$C_{18}H_{24}FN_3O_6S,2H_2O$ M_r 465,5

[70458-95-6]

Monographies P

DÉFINITION

Méthanesulfonate d'acide 1-éthyl-6-fluoro-7-(4-méthylpipérazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique dihydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance anhydre).

PRODUCTION

La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation de mésilates d'alkyles. La formation de tels composés est particulièrement probable lorsque le milieu de réaction contient des alcools inférieurs. Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que les mésilates d'alkyles ne sont pas détectables dans le produit final.

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez 0,1 g de mésilate de péfloxacine dihydraté dans 10 mL d'*eau R* et ajoutez 5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*. Ajustez à pH 7,4 ± 0,1 avec de l'*acide phosphorique R* et agitez avec 2 fois 30 mL de *chlorure de méthylène R*. Réunissez les phases organiques et séchez sur du *sulfate de sodium anhydre R*. Evaporez à siccité. Examinez le résidu sous forme de pastille de *bromure de potassium R*.

Comparaison : mêmes opérations avec 0,1 g de *mésilate de péfloxacine dihydraté SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de mésilate de péfloxacine dihydraté dans de l'*eau R* et complétez à 1 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 60 mg d'*acide méthanesulfonique R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, ammoniaque R, butanol R, acétone R* (5:10:20:65 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *pourpre de bromocrésol R* à 0,4 g/L dans l'*éthanol à 50 pour cent V/V R*, ajustée à pH 10 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M*.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de mésilate de péfloxacine dihydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. Examinée dans l'heure suivant sa préparation, la solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 3 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 4,5.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de mésilate de péfloxacine dihydraté dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté B de péfloxacine SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Dans 2,0 mL de cette solution, dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté C de péfloxacine SCR*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté A de norfloxacine SCR* (impureté F) dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 6 mm,
– *phase stationnaire* : *polymère vinylique octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*acétonitrile R*, 70 volumes d'une solution contenant 2,70 g/L de *bromure de cétyltriméthylammonium R* et 6,18 g/L d'*acide borique R* (ajustée très précisement à pH 8,30 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M*), et 0,2 volume de *thiodiéthylèneglycol R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 258 nm et à 273 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de la péfloxacine (environ 60 min).

Rétentions relatives et facteurs de correction :

	Rétention relative approximative	Facteur de correction
Impureté E	0,2	–
Impureté D	0,3	–
Impureté A	0,5	–
Impureté G	0,8	1,4
Péfloxacine	1	–
Impureté C	1,7	2,4
Impureté B	1,8	–
Impureté H	2,4	1,8
Impureté F	3,5	–

Conformité du système : solution témoin (a) à 273 nm :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés C et B.

D'après le chromatogramme obtenu à 258 nm avec la solution à examiner, calculez la teneur pour cent en impuretés C, F, G et H à partir de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu à 258 nm avec la solution témoin (b) (étalonnage externe) en tenant compte des facteurs de correction indiqués dans le tableau.

D'après le chromatogramme obtenu à 273 nm avec la solution à examiner, calculez la teneur pour cent en impuretés A, B, D et E et en toute autre impureté à partir de la surface des pics obtenus en utilisant le procédé de normalisation.

Limites :

– *impuretés A, B, D, E et toute autre impureté à 273 nm et impuretés C, F, G, H à 258 nm* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 pour cent et 3 impuretés au plus ont une teneur comprise entre 0,2 pour cent et 0,5 pour cent,
– *total* : au maximum 1,0 pour cent,
– *limite d'exclusion à 273 nm* : 0,0005 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (0,05 pour cent).

Monographies P

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

1,0 g de mésilate de péfloxacine dihydraté satisfait à l'essai E. Préparez la solution témoin avec 10,0 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 7,0 pour cent à 8,5 pour cent, déterminé sur 50,0 mg de mésilate de péfloxacine dihydraté dans un mélange de 10 volumes de *méthanol R* et de 50 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de mésilate de péfloxacine dihydraté.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de mésilate de péfloxacine dihydraté dans 15,0 mL d'*acide acétique anhydre R* et ajoutez 75,0 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

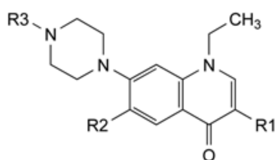
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 21,48 mg de $C_{18}H_{24}FN_3O_6S$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

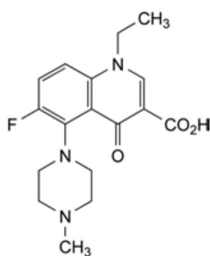
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G, H.*



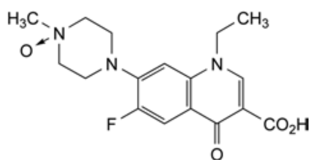
A. R1 = CO_2H, R2 = F, R3 = H : acide 1-éthyl-6-fluoro-4-oxo-7-(pipérazin-1-yl)-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique (péfloxacine déméthylée ou norfloxacine),

B. R1 = CO_2H, R2 = Cl, R3 = CH_3 : acide 6-chloro-1-éthyl-7-(4-méthylpipérazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique (homologue chloré de la péfloxacine),

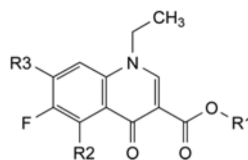
E. R1 = H, R2 = F, R3 = CH_3 : 1-éthyl-6-fluoro-7-(4-méthylpipérazin-1-yl)quinoléine-4(1*H*)-one (péfloxacine décarboxylée),



C. acide 1-éthyl-6-fluoro-5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique (isopéfloxacine),



D. 1-oxyde de 4-(3-carboxy-1-éthyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléin-7-yl)-1-méthylpipérazine (*N*-oxyde de péfloxacine),



F. R1 = R2 = H, R3 = Cl : acide 7-chloro-1-éthyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique (acide *N*-éthyle) (impureté A de norfloxacine),

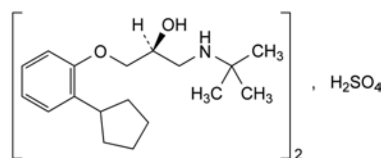
G. R1 = C_2H_5, R2 = H, R3 = Cl : 7-chloro-1-éthyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle (ester *N*-éthyle),

H. R1 = R3 = H, R2 = Cl : acide 5-chloro-1-éthyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique (acide iso-*N*-éthyle).

01/2008:1461
corrigé 6.0

PENBUTOLOL (SULFATE DE)

Penbutololi sulfas



$C_{36}H_{60}N_2O_8S$ M_r 681
[38363-32-5]

DÉFINITION

Sulfate de di[(2*S*)-1-(2-cyclopentylphénoxy)-3-[(1,1-diméthyléthyl)amino]propan-2-ol].

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le cyclohexane.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *sulfate de penbutolol SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de sulfate de penbutolol dans 1 mL de *méthanol R*.
Solution témoin. Dissolvez 40 mg de *sulfate de penbutolol SCR* dans 1 mL de *méthanol R*.
Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.
Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, butanol R, acétate d'éthyle R* (10:20:35:35 *V/V/V/V*).
Dépôt : 5 μL.
Développement : sur un parcours de 15 cm.
Séchage : à l'air.
Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dissolvez 50 mg de sulfate de penbutolol dans un mélange de 5 mL d'*eau R* et de 1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. La solution donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

D. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,00 g de sulfate de penbutolol dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. A 4 mL de solution S, ajoutez 4 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ; la solution est jaune. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ; la solution est rouge.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 23 à – 25 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : phase mobile B, phase mobile A (40:60 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de sulfate de penbutolol dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 4,0 mg de sulfate de penbutolol et 1,0 mg d'*impureté A de penbutolol SCR* dans 5,0 mL du mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de penbutolol SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acétonitrile pour chromatographie R*, *méthanol R* (39:61 *V/V*),
– *phase mobile B* : dissolvez 11 g d'*heptanesulfonate de sodium R* dans 1000 mL d'*eau R*, ajoutez 5,0 mL de *triéthylamine R* et ajustez à pH 2,7 avec de l'*acide phosphorique R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	60	40
15 - 35	60 → 80	40 → 20

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 270 nm.

Injection : 10 µL.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les 2 pics principaux.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

1,0 g de sulfate de penbutolol satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C, sur 1,000 g de sulfate de penbutolol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulfate de penbutolol.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de sulfate de penbutolol dans 40 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

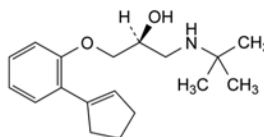
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 68,10 mg de $C_{36}H_{60}N_2O_8S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

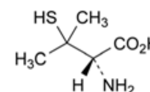


A. (2*S*)-1-[(2-cyclopent-1-ényl)phénoxy]-3-[(1,1-diméthyléthyl)amino]propan-2-ol.

07/2009:0566
corrigé 7.0

PÉNICILLAMINE

Penicillaminum



$C_5H_{11}NO_2S$ M_r 149,2
[52-67-5]

DÉFINITION

Acide (2*S*)-2-amino-3-méthyl-3-sulfanylbutanoïque.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 0,5 g de pénicillamine dans un mélange de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 4 mL d'*acétone R* chaude, refroidissez dans un bain d'eau glacée et amorcez la cristallisation en frottant la paroi du tube avec une baguette de verre. Il se forme un précipité blanc. Filtrez sous vide, lavez le précipité à l'*acétone R*, puis séchez-le par aspiration sous vide. Une solution à 10 g/L du précipité est dextrogyre.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'impureté A.
Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions approximatives au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de pénicillamine dans 4 mL d'*eau R*.
Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *pénicillamine SCR* dans 4 mL d'*eau R*.

Monographies
P

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, butanol R* (18:18:72 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à 100-105 °C pendant 5-10 min.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode pendant 5-10 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez 40 mg de pénicillamine dans 4 mL d'*eau R* et ajoutez 2 mL de *solution d'acide phosphotungstique R*. Laissez reposer pendant 5 min. Il se développe une coloration bleue.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de pénicillamine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 6 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 5,5.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R.*

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 61,0 à – 65,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,500 g de pénicillamine dans de l'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances absorbant dans l'ultraviolet : au maximum 0,5 pour cent d'acide pénilloïque.

Dissolvez 0,100 g de pénicillamine dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution à 268 nm est au maximum de 0,07.

Impureté A. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de pénicillamine dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 40 mg de *pénicillamine SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg de *bisulfure de pénicillamine SCR* (impureté A) dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile : solution contenant 0,1 g/L d'*édétate de sodium R* et 2 g/L d'*acide méthanesulfonique R.*

Débit : 1,7 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport à la pénicillamine (temps de rétention = environ 6 min) : impureté A = environ 1,8.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à la pénicillamine et à l'impureté A.

Limite :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent).

Impureté B : au maximum 0,1 ppm.

Effectuez l'essai dans un local dont l'atmosphère est exempte de pénicilline et avec du matériel exclusivement réservé à cet usage. Stérilisez les instruments par chauffage dans une étuve à 180 °C pendant 3 h. Stérilisez les solutions tamponnées, avant usage, par chauffage à 121 °C pendant 20 min.

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,000 g de pénicillamine dans 8 mL de *solution tampon pH 2,5 R* et ajoutez 8 mL d'*éther R*. Agitez vigoureusement pendant 1 min. Prélevez la phase éthérée. Répétez l'extraction et réunissez les 2 phases éthérées. A la solution éthérée, ajoutez 8 mL de *solution tampon pH 2,5 R*. Agitez pendant 1 min, laissez décanter et prélevez quantitativement la phase supérieure en ayant soin d'éliminer complètement la phase aqueuse. *La pénicilline étant instable à pH 2,5, l'ensemble des opérations effectuées à ce pH ne doit pas dépasser 6-7 min.* Ajoutez 8 mL de *solution tampon phosphate pH 6,0 R2* ; agitez pendant 5 min, laissez décanter, prélevez la phase aqueuse et vérifiez que le pH est de 6,0.

Solution à examiner (b). Prélevez 2 mL de solution à examiner (a), ajoutez 20 µL de *solution de pénicillinase R* et laissez incuber à 37 °C pendant 1 h.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *benzylpénicilline sodique R* dans 500 mL de *solution tampon phosphate pH 6,0 R2.* Prélevez 0,25 mL de solution et complétez à 200,0 mL avec la *solution tampon pH 2,5 R.* Procédez à l'extraction sur 8 mL de cette solution selon les indications données pour la solution à examiner (a).

Solution témoin (b). Prélevez 2 mL de solution témoin (a), ajoutez 20 µL de *solution de pénicillinase R* et laissez incuber à 37 °C pendant 1 h.

Solution à blanc. Préparez la solution en procédant comme indiqué pour la solution à examiner (a) mais en omettant d'ajouter la pénicillamine.

Liquéfiez le milieu nutritif approprié, par exemple le milieu décrit ci-après, puis ensemencez-le à une température appropriée à l'aide d'une culture de *Kocuria rhizophila* ATCC 9341 à raison de 5×10^4 microorganismes par millilitre. Ces données peuvent être modifiées pour obtenir la sensibilité nécessaire et la formation de zones d'inhibition nettement délimitées d'un diamètre approprié. Versez immédiatement, en couche uniforme de 2-5 mm d'épaisseur, le milieu ensemencé dans 5 boîtes de Pétri d'un diamètre de 10 cm. Le milieu peut être constitué de 2 couches, la couche supérieure étant seule ensemencée. Conservez les boîtes dans des conditions telles qu'aucune croissance notable ou la mort du microorganisme d'essai n'intervienne avant leur utilisation et que la surface de la couche de gélose soit sèche au moment de l'emploi. Déposez à la surface de la gélose, à égale distance sur un cercle d'un rayon d'environ 25 mm concentrique à la boîte de Pétri, 5 cylindres d'acier inoxydable d'un diamètre de 6 mm. Dans les cylindres de chaque boîte, distribuez 0,15 mL des solutions à examiner (a) et (b), des solutions témoins (a) et (b) et de la solution à blanc, à raison d'une solution par cylindre. Laissez incuber à 30 °C pendant au moins 24 h. Mesurez le diamètre des zones d'inhibition avec une précision d'au moins 0,1 mm. L'essai n'est valable que si la solution témoin (a) donne une zone d'inhibition nette et si la solution témoin (b) et la solution à blanc n'en donnent aucune. Si la solution à examiner (a) donne une zone d'inhibition, celle-ci n'est due à la pénicilline que si la solution à examiner (b) ne donne aucune zone d'inhibition. Dans ce cas, le diamètre moyen des zones d'inhibition obtenues avec la solution à examiner (a) et mesuré dans les 5 boîtes de Pétri doit être inférieur au diamètre moyen des zones d'inhibition obtenues avec la solution témoin (a) et mesuré dans les mêmes conditions.

Milieu nutritif (pH 6,0)

Peptone	5 g
Extrait de levure	1,5 g
Extrait de viande	1,5 g
Chlorure de sodium	3,5 g
Gélose	15 g
Eau distillée R	1000 mL

Mercure : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. A 1,00 g de pénicillamine, ajoutez 10 mL d'*eau R* et 0,15 mL d'*acide perchlorique R,* puis agitez jusqu'à dissolution complète. Ajoutez 1,0 mL d'une solution de *pyrrolidinedithiocarbamate d'ammonium R* à 10 g/L lavée 3 fois immédiatement avant l'emploi au moyen de quantités égales de *méthylisobutylcétone R*. Mélangez, puis ajoutez 2,0 mL de *méthylisobutylcétone R* et agitez pendant 1 min. Complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R* et laissez les 2 phases se séparer. Utilisez la phase méthylisobutylcétonique.

Solutions de référence. Dissolvez dans la quantité minimale d'*acide chlorhydrique dilué R,* une quantité d'*oxyde mercurique R* correspondant à 0,108 g de HgO et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R* (100 ppm Hg). Préparez les solutions de référence dans les mêmes conditions que la solution à examiner en utilisant des volumes appropriés de solution à 100 ppm de Hg au lieu de la pénicillamine.

Source : lampe à cathode creuse au mercure.

Longueur d'onde : 254 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Réglez l'instrument au zéro en utilisant la phase méthylisobutylcétonique obtenue d'après les indications données pour la préparation de la solution à examiner mais en omettant la pénicillamine.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,67 kPa sur 1,000 g de pénicillamine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de pénicillamine.

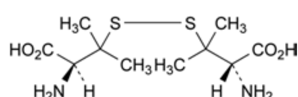
DOSAGE

Dissolvez 0,1000 g de pénicillamine dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

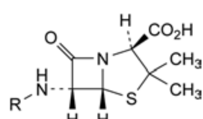
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 14,92 mg de $C_5H_{11}NO_2S$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. acide 3,3′-(disulfanediyl)bis[(2*S*)-2-amino-3-méthylbutanoïque] (bisulfure de pénicillamine),

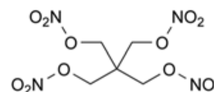


B. pénicilline.

07/2009:1355

PENTAÉRYTHRITYLE (TÉTRANITRATE DE) DILUÉ

Pentaerythrityli tetranitras dilutus



$C_5H_8N_4O_{12}$ M_r 316,1

DÉFINITION

Mélange sec de tétranitrate de 2,2-bis(hydroxyméthyl)-propane-1,3-diol (tétranitrate de pentaérythrityle) et de *Lactose monohydraté (0187)* ou de *Mannitol (0559).*

Teneur : 95,0 pour cent *m/m* à 105,0 pour cent *m/m* de la valeur déclarée en tétranitrate de pentaérythrityle.

AVERTISSEMENT : le tétranitrate de pentaérythrityle non dilué peut exploser au choc ou par chaleur excessive. Des précautions appropriées doivent être prises et seules des quantités extrêmement faibles doivent être manipulées.

CARACTÈRES

Aspect du tétranitrate de pentaérythrityle : poudre blanche ou faiblement jaunâtre.

Solubilité du tétranitrate de pentaérythrityle : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

La solubilité du tétranitrate de pentaérythrityle dilué est fonction du diluant et de sa concentration.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : agitez séparément une quantité de substance à examiner et de substance de référence, correspondant chacune à 25 mg de tétranitrate de pentaérythrityle, avec 10 mL d'*acétone R* pendant 5 min. Filtrez, évaporez à siccité à une température inférieure à 40 °C et desséchez les résidus sous une pression de 0,7 kPa sur du *pentoxyde de diphosphore R* pendant 16 h. Examinez-les sous forme de pastilles.

Comparaison : *tétranitrate de pentaérythrityle dilué SCR.*

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Agitez une quantité de substance à examiner correspondant à 10 mg de tétranitrate de pentaérythrityle avec 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* pendant 5 min puis filtrez.

Solution témoin. Agitez une quantité de *tétranitrate de pentaérythrityle dilué SCR* correspondant à 10 mg de tétranitrate de pentaérythrityle avec 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* pendant 5 min puis filtrez.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *acétate d'éthyle R, toluène R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution amidonnée d'iodure de potassium R* récemment préparée. Exposez à la lumière ultraviolette à 254 nm pendant 15 min. Examinez à la lumière du jour.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Agitez une quantité de substance à examiner correspondant à 0,10 g de lactose ou de mannitol avec 10 mL d'*eau R*. Filtrez si nécessaire.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,10 g de *lactose R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,10 g de *mannitol R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Mélangez des volumes égaux des solutions témoins (a) et (b).

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *eau R, méthanol R, acide acétique anhydre R, chlorure d'éthylène R* (10:15:25:50 *V/V/V/V*). Mesurez les volumes avec précision car un faible excès d'eau suffit à troubler la solution.

Dépôt : 1 μL ; séchez soigneusement les dépôts.

Développement A : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage A : dans un courant d'air chaud.

Développement B : immédiatement, sur les 2/3 de la plaque, après renouvellement de la phase mobile.

Séchage B : dans un courant d'air chaud.

Détection : pulvérisez de la *solution d'acide 4-aminobenzoïque R*. Séchez dans un courant d'air froid jusqu'à disparition de l'acétone. Chauffez à 100 °C pendant 15 min. Laissez refroidir et pulvérisez une solution de *periodate de sodium R* à 2 g/L. Séchez dans un courant d'air froid. Chauffez à 100 °C pendant 15 min.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour le lactose ou à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour le mannitol.

ESSAI

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Agitez une quantité de substance à examiner correspondant à 0,10 g de tétranitrate de pentaérythrityle avec 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* puis filtrez.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *nitrate de potassium R* dans 1 mL d'*eau R* et complétez à 100 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acétone R, toluène R* (15:30:60 *V/V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air jusqu'à évaporation complète de l'acide acétique.

Détection : pulvérisez abondamment de la *solution amidonnée d'iodure de potassium R* récemment préparée. Exposez à la lumière ultraviolette à 254 nm pendant 15 min. Examinez à la lumière du jour.

Limite :

- *nitrate* : s'il apparaît une tache due au nitrate, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent, calculé en nitrate de potassium).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Traitez aux ultrasons pendant 15 min une quantité de substance à examiner correspondant à 25,0 mg de tétranitrate de pentaérythrityle dans 20 mL de phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile. Filtrez.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Traitez aux ultrasons pendant 15 min une quantité de *tétranitrate de pentaérythrityle dilué SCR* correspondant à 25,0 mg de tétranitrate de pentaérythrityle dans 20 mL de phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile. Filtrez.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 0,3 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 200 μL de *solution de trinitrate de glycéryle SCR* et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Prélevez 1 mL de solution témoin (b), ajoutez 1 mL de solution témoin (d) et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (f). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 0,5 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : *eau R, acétonitrile R* (35:65 *V/V*).

Débit : 1,4 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 μL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (c), (e) et (f).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention du tétranitrate de pentaérythrityle.

Rétention relative par rapport au tétranitrate de pentaérythrityle (temps de rétention = environ 2,4 min) : impureté B = environ 0,7 ; impureté C = environ 3,0.

Conformité du système : solution témoin (e) :

- *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus au trinitrate de glycéryle et au tétranitrate de pentaérythrityle.

Limites :

- *impuretés C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,6 pour cent),
- *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,05 pour cent).

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (b).

Calculez la teneur pour cent en $C_5H_8N_4O_{12}$ à partir de la teneur déclarée du *tétranitrate de pentaérythrityle dilué SCR*.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière et de la chaleur.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

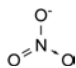
- la teneur pour cent en tétranitrate de pentaérythrityle,
- le diluant utilisé.

IMPURETÉS

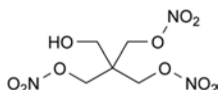
Impuretés spécifiées : *A, C, D.*

Monographies P

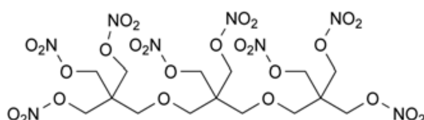
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B.*



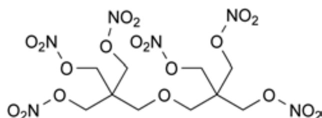
A. NO_3^- : nitrates inorganiques,



B. trinitrate de 2,2-bis(hydroxyméthyl)propane-1,3-diol (trinitrate de pentaérythritol),



C. octanitrate de 2,2-bis[[3-hydroxy-2,2-bis(hydroxyméthyl)propoxy]méthyl]propane-1,3-diol (octanitrate de tripentaérythrityle),

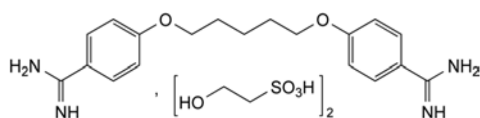


D. hexanitrate de 2,2′-(oxybisméthylène)bis[2-(hydroxyméthyl)propane-1,3-diol] (hexanitrate de dipentaérythrityle).

01/2008:1137
corrigé 6.0

PENTAMIDINE (DIISÉTIONATE DE)

Pentamidini diisetionas



$C_{23}H_{36}N_4O_{10}S_2$ M_r 592,7
[140-64-7]

DÉFINITION

Di(2-hydroxyéthanesulfonate) de 4,4′-[pentane-1,5-diylbis(oxy)]dibenzamidine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

PRODUCTION

La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation de 2-hydroxyéthanesulfonates d'alkyles. La formation de tels composés est particulièrement probable lorsque le milieu de réaction contient des alcools inférieurs. Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que les 2-hydroxyéthanesulfonates d'alkyles ne sont pas détectables dans le produit final.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores, hygroscopiques.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *diisétionate de pentamidine SCR.*

B. Dissolvez environ 40 mg de diisétionate de pentamidine dans 5 mL d'*eau R* et ajoutez goutte à goutte en agitant 1 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 10 g/L. Laissez reposer pendant 5 min. Le mélange reste limpide.

C. Effectuez une combustion dans l'oxygène (*2.5.10*) sur 0,15 g de diisétionate de pentamidine en utilisant 10 mL de *solution diluée de peroxyde d'hydrogène R* pour absorber les produits de combustion. La solution donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) ni plus fortement colorée que la solution de degré 6 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g de diisétionate de pentamidine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,5.

Dissolvez 0,5 g de diisétionate de pentamidine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de diisétionate de pentamidine dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). A 0,1 g de diisétionate de pentamidine dans une fiole conique, ajoutez 40 mL d'*eau R* et des billes de verre. Ajustez à pH 10,5 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et faites bouillir à reflux pendant 20 min. Refroidissez et complétez à 50 mL avec de l'*eau R.* Prélevez 1 mL de solution et complétez à 50 mL avec la phase mobile.

Colonne :

— *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
— *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 65 volumes de *méthanol R* et 35 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 30 g/L préalablement ajustée à pH 7,5 à l'aide de *triéthylamine R.*

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 265 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention de la pentamidine.

Conformité du système : solution témoin (b) :

— le chromatogramme obtenu présente 2 pics principaux,
— *résolution* : au minimum 2,0 entre les 2 pics principaux.

Limites :

— *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
— *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de diisétionate de pentamidine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de diisétionate de pentamidine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de diisétionate de pentamidine.

DOSAGE

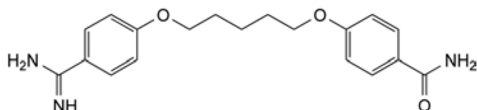
Dissolvez 0,250 g de diisétionate de pentamidine dans 50 mL de *diméthylformamide R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M*, sous un courant d'*azote R*, en présence de 0,25 mL de *solution de bleu de thymol R* jusqu'à virage de l'indicateur au bleu. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 29,63 mg de $C_{23}H_{36}N_4O_{10}S_2$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

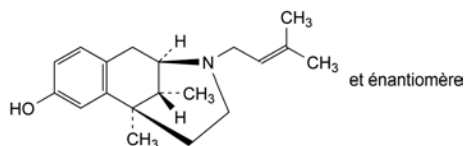


A. 4-[[5-(4-amidinophénoxy)pentyl]oxy]benzènecarboxamide.

01/2008:1462

PENTAZOCINE

Pentazocinum



$C_{19}H_{27}NO$ M_r 285,4

[359-83-1]

DÉFINITION

La pentazocine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de (2*RS*,6*RS*,11*RS*)-6,11-diméthyl-3-(3-méthylbut-2-ényl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-méthano-3-benzazocin-8-ol, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

La pentazocine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Examinez la pentazocine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le *spectre de référence de la pentazocine (forme A) de la Ph. Eur.*

ESSAI

Absorbance (*2.2.25*). Dissolvez 0,100 g de pentazocine dans un mélange de 20 mL d'*eau R* et de 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*, et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 10,0 mL de solution, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Déterminée au maximum d'absorption à 278 nm et calculée par rapport à la substance desséchée, l'absorbance est de 0,67 à 0,71.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de pentazocine dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Prélevez 5 mL de solution témoin (a) et complétez à 20 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours correspondant aux deux tiers de la hauteur de la plaque avec un mélange de 3 volumes d'*isopropylamine R*, de 3 volumes de *méthanol R* et de 94 volumes de *chlorure de méthylène R*. Laissez sécher la plaque à l'air et examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min, laissez refroidir, exposez-la aux vapeurs d'iode puis réexaminez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît (pour chaque méthode de visualisation) d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent), une seule d'entre elles au plus peut être plus intense que la solution témoin (b) (0,5 pour cent) et au maximum 4 d'entre elles peuvent être plus intenses que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,25 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 4 h sur 1,000 g de pentazocine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de pentazocine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de pentazocine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 28,54 mg de $C_{19}H_{27}NO$.

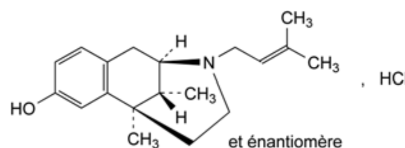
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1463

PENTAZOCINE (CHLORHYDRATE DE)

Pentazocini hydrochloridum



$C_{19}H_{28}ClNO$ M_r 321,9

[64024-15-3]

DÉFINITION

Le chlorhydrate de pentazocine contient au minimum 99,0 et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorhydrate de (2*RS*,6*RS*,11*RS*)-6,11-diméthyl-3-(3-méthylbut-2-ényl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-méthano-3-benzazocin-8-ol, calculé par rapport à la substance desséchée.

Monographies P

CARACTÈRES

Poudre blanche ou sensiblement blanche, assez soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, assez soluble dans le chlorure de méthylène.

Le chlorhydrate de pentazocine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Examinez le chlorhydrate de pentazocine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le *spectre de référence du chlorhydrate de pentazocine de la Ph. Eur.*

B. Le chlorhydrate de pentazocine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*). Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate de pentazocine dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Le pH de la solution est de 4,0 à 6,0.

Absorbance (*2.2.25*). Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate de pentazocine dans un mélange de 20 mL d'*eau R* et de 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M,* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 10,0 mL de solution, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Déterminée au maximum d'absorption à 278 nm et calculée par rapport à la substance desséchée, l'absorbance est de 0,59 à 0,63.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de chlorhydrate de pentazocine dans 3 mL de *méthanol R* et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Prélevez 5 mL de solution témoin (a) et complétez à 20 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours correspondant aux deux tiers de la hauteur de la plaque avec un mélange de 3 volumes d'*isopropylamine R*, de 3 volumes de *méthanol R* et de 94 volumes de *chlorure de méthylène R*. Laissez sécher la plaque à l'air et examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min, laissez refroidir, exposez-la aux vapeurs d'iode puis réexaminez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît (pour chaque méthode de visualisation) d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent), une seule d'entre elles au plus peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) et au maximum 4 d'entre elles peuvent être plus intenses que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,25 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 4 h sur 1,000 g de chlorhydrate de pentazocine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de pentazocine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de pentazocine dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 32,19 mg de $C_{19}H_{28}ClNO$.

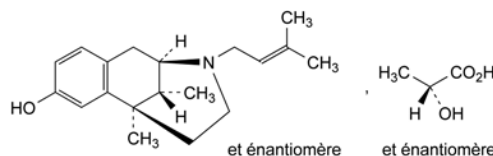
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:2000
corrigé 6.0

PENTAZOCINE (LACTATE DE)

Pentazocini lactas



$C_{22}H_{33}NO_4$ M_r 375,5
[17146-95-1]

DÉFINITION

(2*RS*)-2-Hydroxypropanoate de (2*RS*,6*RS*,11*RS*)-6,11-diméthyl-3-(3-méthylbut-2-ényl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-méthano-3-benzazocin-8-ol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du lactate de pentazocine de la Ph. Eur.*

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 6,5.

Dissolvez 0,1 g de lactate de pentazocine dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Absorbance (*2.2.25*) : 0,50 à 0,54, déterminé au maximum d'absorption à 278 nm.

Dissolvez 0,10 g de lactate de pentazocine dans 10,0 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de lactate de pentazocine dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 100 mg de lactate de pentazocine dans de l'*anhydride acétique R* et complétez à 5 mL avec le même solvant. Chauffez à 80 °C pendant 10 min. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1 mL de cette solution et mélangez avec 1 mL de solution à examiner.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec du *chlorure de méthylène R*. Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *isopropylamine R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (3:3:94 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Monographies P

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm ; chauffez à 100-105 °C pendant 15 min, laissez refroidir, puis exposez aux vapeurs d'iode et réexaminez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Limites : pour chaque méthode de détection :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de lactate de pentazocine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de lactate de pentazocine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de lactate de pentazocine dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R* et ajoutez 30 mL de *dioxane R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 37,55 mg de $C_{22}H_{33}NO_4$.

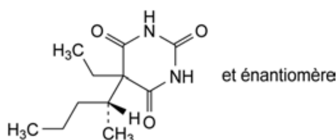
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0200
corrigé 6.0

PENTOBARBITAL

Pentobarbitalum



$C_{11}H_{18}N_2O_3$ M_r 226,3

[76-74-4]

DÉFINITION

Le pentobarbital contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 5-éthyl-5-[(1*RS*)-1-méthylbutyl]pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, très peu solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'éthanol. Le pentobarbital donne des composés solubles dans l'eau avec les hydroxydes alcalins, les carbonates alcalins et l'ammoniaque.

IDENTIFICATION

A. Déterminez le point de fusion (*2.2.14*) du pentobarbital. Mélangez en proportions égales de la substance à examiner et du *pentobarbital SCR*, puis déterminez le point de fusion du mélange. La différence entre les 2 points de fusion observés vers 133 °C n'est pas supérieure à 2 °C.

B. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g de pentobarbital dans de l'*alcool R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,1 g de *pentobarbital SCR* dans de l'*alcool R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Mélangez 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, 15 volumes d'*alcool R* et 80 volumes de *chloroforme R*. Utilisez la couche inférieure comme phase mobile. Développez sur un parcours de 18 cm. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. A 10 mg environ de pentobarbital, ajoutez 10 mg environ de *vanilline R* et 2 mL d'*acide sulfurique R*. Mélangez et chauffez au bain-marie pendant 2 min. Il se développe une coloration brun rougeâtre. Refroidissez et ajoutez avec précaution 5 mL d'*éthanol R*. La coloration vire au violet, puis au bleu.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de pentobarbital dans un mélange de 4 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 6 mL d'*eau R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. Chauffez à ébullition pendant 2 min 1,0 g de pentobarbital avec 50 mL d'*eau R*, puis laissez refroidir et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,15 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est colorée en jaune orangé. Le virage de l'indicateur au jaune franc ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de pentobarbital dans de l'*alcool R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*alcool R*.

Déposez sur la plaque 20 µL de chaque solution. Mélangez 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, 15 volumes d'*alcool R* et 80 volumes de *chloroforme R*. Utilisez la couche inférieure comme phase mobile. Développez sur un parcours de 15 cm. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. Pulvérisez du *réactif à la diphénylcarbazone-mercurique R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R* préparée extemporanément et diluée 5 fois avec de l'*alcool exempt d'aldéhyde R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 5 min et examinez immédiatement. Si, en lumière ultraviolette et après pulvérisation, il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Isomère. Dissolvez 0,3 g de pentobarbital dans 5 mL d'une solution de *carbonate de sodium anhydre R* à 50 g/L, en chauffant légèrement si nécessaire. Ajoutez une solution de 0,3 g de *chlorure de nitrobenzyle R* dans 10 mL d'*alcool R* et chauffez à reflux pendant 30 min. Refroidissez à 25 °C, filtrez et lavez le précipité avec 5 fois 5 mL d'*eau R*. Dans un petit ballon, chauffez à reflux le précipité avec 25 mL d'*alcool R* jusqu'à dissolution (10 min environ). Refroidissez à 25 °C et frottez, si nécessaire, la paroi du ballon avec une baguette de verre pour amorcer la cristallisation. Filtrez, lavez le précipité avec 2 fois 5 mL d'*eau R* et desséchez à l'étuve à 100-105 °C pendant 30 min. Le point de fusion (*2.2.14*) du précipité est de 136 °C à 148 °C.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de pentobarbital, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de pentobarbital, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

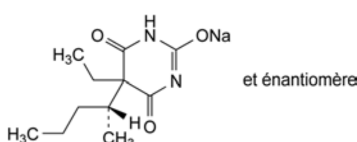
Dissolvez 0,100 g de pentobarbital dans 5 mL de *pyridine R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution de thymolphtaléine R* et 10 mL de *solution de nitrate d'argent dans la pyridine R*. Titrez par la *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à coloration bleu franc. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 11,31 mg de $C_{11}H_{18}N_2O_3$.

01/2008:0419
corrigé 6.0

PENTOBARBITAL SODIQUE

Pentobarbitalum natricum



$C_{11}H_{17}N_2NaO_3$ M_r 248,3
[57-33-0]

DÉFINITION

Le pentobarbital sodique contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,5 pour cent du dérivé sodique de la 5-éthyl-5-[(1*RS*)-1-méthylbutyl]pyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione , calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique, très soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 1 g de pentobarbital sodique dans 10 mL d'*eau R* et ajoutez 5 mL d'*acide acétique dilué R*. Il se forme un précipité cristallin blanc. Filtrez, lavez le précipité à l'*eau R* et desséchez-le à 100-105 °C. Déterminez le point de fusion (*2.2.14*) du précipité. Mélangez en proportions égales le précipité et du *pentobarbital SCR*, puis déterminez le point de fusion du mélange. La différence entre les 2 points de fusion observés vers 131 °C n'est pas supérieure à 2 °C.

B. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R*.

Solution à examiner. Dissolvez dans de l'*alcool R* 25 mg du précipité obtenu dans l'essai d'identification A et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *pentobarbital SCR* dans de l'*alcool R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Mélangez 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, 15 volumes d'*alcool R* et 80 volumes de *chloroforme R*. Utilisez la couche inférieure comme phase mobile. Développez sur un parcours de 18 cm. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. A 10 mg environ de pentobarbital sodique, ajoutez 10 mg environ de *vanilline R* et 2 mL d'*acide sulfurique R*. Mélangez et chauffez au bain-marie pendant 2 min. Il se développe une coloration brun rougeâtre. Refroidissez et ajoutez avec précaution 5 mL d'*éthanol R*. La coloration vire au violet, puis au bleu.

D. Calcinez 1 g de pentobarbital sodique. Le résidu donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*). Dissolvez 1,0 g de pentobarbital sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Le pH mesuré immédiatement après la préparation de la solution est de 9,6 à 11,0.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,2 g de pentobarbital sodique dans de l'*alcool R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*alcool R*.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Mélangez 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, 15 volumes d'*alcool R* et 80 volumes de *chloroforme R*. Utilisez la couche inférieure comme phase mobile. Développez sur un parcours de 15 cm. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent). Pulvérisez du *réactif à la diphénylcarbazone-mercurique R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R* préparée extemporanément et diluée 5 fois avec de l'*alcool exempt d'aldéhyde R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 5 min et examinez immédiatement à la lumière du jour. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Pentobarbital libre. Dissolvez 2,00 g de pentobarbital sodique dans 75 mL de *diméthylformamide R* en chauffant doucement, si nécessaire. Titrez par le *méthanolate de sodium 0,1 M* en présence de 0,25 mL d'une solution de *bleu de thymol R* à 10 g/L dans le *diméthylformamide R* jusqu'à virage du vert olive au bleu. Effectuez un essai à blanc.

1 mL de *méthanolate de sodium 0,1 M* correspond à 22,63 mg de pentobarbital.

La teneur en pentobarbital libre n'est pas supérieure à 3,5 pour cent.

Isomère. Dissolvez 0,3 g de pentobarbital sodique dans 5 mL d'une solution de *carbonate de sodium anhydre R* à 50 g/L. Ajoutez une solution de 0,3 g de *chlorure de nitrobenzyle R* dans 10 mL d'*alcool R* et chauffez à reflux pendant 30 min. Refroidissez à 25 °C en frottant, si nécessaire, la paroi du récipient avec une baguette de verre pour amorcer la cristallisation. Filtrez et lavez le précipité avec 5 fois 5 mL d'*eau R*. Dans un petit ballon, chauffez à reflux le précipité avec 25 mL d'*alcool R* jusqu'à dissolution (10 min environ). Refroidissez à 25 °C et frottez, si nécessaire, la paroi du ballon avec une baguette de verre pour amorcer la cristallisation. Filtrez, lavez le précipité avec 2 fois 5 mL d'*eau R* et desséchez à l'étuve à 100-105 °C pendant 30 min. Le point de fusion (*2.2.14*) du précipité est de 136 °C à 148 °C.

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez 1,0 g de pentobarbital sodique dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. A 9 mL de cette solution, ajoutez 3 mL d'*acide acétique dilué R* et 3 mL de *solution tampon pH 3,5 R*. Filtrez et complétez le filtrat à 18 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (20 ppm). Remplacez dans l'essai de la substance à examiner la solution tampon par de l'*eau R* et préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de pentobarbital sodique, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 3,0 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de pentobarbital sodique dans 15 mL d'une solution de *nitrate d'argent R* à 127,5 g/L dans la *pyridine R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution de thymolphtaléine R*. Titrez par la *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à coloration bleu franc. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 24,83 mg de $C_{11}H_{17}N_2NaO_3$.

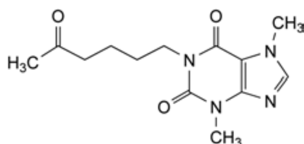
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0851

PENTOXIFYLLINE

Pentoxifyllinum



$C_{13}H_{18}N_4O_3$ M_r 278,3

[6493-05-6]

DÉFINITION

3,7-Diméthyl-1-(5-oxohexyl)-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 103 °C à 107 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *pentoxifylline SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de pentoxifylline dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *pentoxifylline SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *méthanol R, acétate d'éthyle R* (15:85 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. La pentoxifylline donne la réaction des xanthines (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de pentoxifylline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. Une solution de solution S à 40 pour cent (*V/V*) est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 8 mL de solution S, ajoutez 12 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et 0,05 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. La solution est verte ou jaune. Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants. Un mélange à volumes égaux d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 5,44 g/L et de *méthanol R*.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de pentoxifylline dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 2 mg de *caféine R* (impureté F) et 2 mg de *théophylline R* (impureté C) dans le mélange de solvants, ajoutez 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 5,0 mg de *caféine R* (impureté F), 5,0 mg de *théobromine R* (impureté A) et 5,0 mg de *théophylline R* (impureté C) dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm),
- *température* : 30 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : mélangez 30 volumes de *méthanol R* et 70 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 5,44 g/L ;
- *phase mobile B* : mélangez 30 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 5,44 g/L et 70 volumes de *méthanol R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 6	85	15
6 - 13	85 → 10	15 → 90
13 - 30	10	90
30 - 35	10 → 85	90 → 15
35 - 45	85	15

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 272 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport à la pentoxifylline (temps de rétention = environ 12 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,4 ; impureté F = environ 0,5 ; impureté J = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- *temps de rétention* : impureté F = 4 min à 7 min ; pentoxifylline = 9 min à 13 min ; adaptez les proportions de phases mobiles si nécessaire ;
- *résolution* : au minimum 4 entres les pics dus à l'impureté C et à l'impureté F.

Limites :

- *impuretés A, C, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent),

Monographies P

– *impureté J* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,02 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Dans une ampoule à décantation, introduisez 20 mL de solution S et agitez avec 2 fois 20 mL de *2-méthylpropan-1-ol R*. Prélevez 10 mL de la couche aqueuse et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm, déterminé sur 15 mL de solution S.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de pentoxifylline satisfont à l'essai limite C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 700 Pa sur 1,000 g de pentoxifylline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de pentoxifylline.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de pentoxifylline dans 5 mL d'*acide acétique anhydre R*. Ajoutez 20 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

l mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 27,83 mg de $C_{13}H_{18}N_4O_3$.

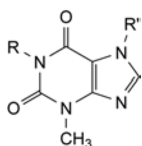
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, C, F, J.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, D, E, G, H, I, K.*



A. R = H, R′ = CH_3 : théobromine,

B. R = R′ = H : 3-méthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione,

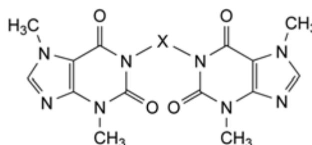
C. R = CH_3, R′ = H : théophylline,

D. R = CH_2-CH_2-CH_2-OH, R′ = CH_3 : 1-(3-hydroxypropyl)-3,7-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione,

F. R = R′ = CH_3 : caféine,

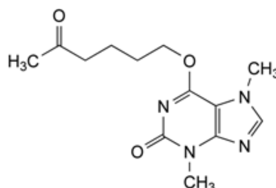
H. R = R′ = CH_2-$[CH_2]_3$-CO-CH_3 : 3-méthyl-1,7-bis(5-oxohexyl)-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione,

I. R = CH_2-C_6H_5, R′ = CH_3 : 1-benzyl-3,7-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione,

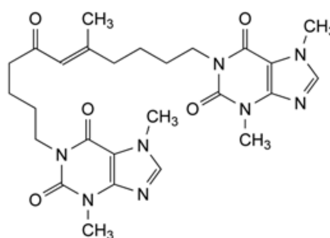


E. X = CH_2 : 1,1′-méthylènebis(3,7-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione),

K. X = CH_2-CH_2-CH_2 : 1,1′-(propane-1,3-diyl)bis(3,7-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione),



G. 3,7-diméthyl-6-(5-oxohexyloxy)-3,7-dihydro-2*H*-purin-2-one,

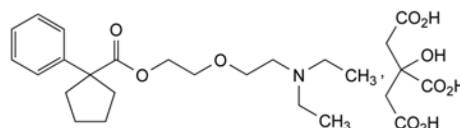


J. 1-[(5*E*)-11-(3,7-diméthyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tétrahydro-1*H*-purin-1-yl)-5-méthyl-7-oxoundéc-5-ényl]-3,7-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione.

01/2008:1621

PENTOXYVÉRINE (HYDROGÉNOCITRATE DE)

Pentoxyverini hydrogenocitras



$C_{26}H_{39}NO_{10}$ M_r 525,6
[23142-01-0]

DÉFINITION

Dihydrogéno-2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate de 1-phényl-cyclopentanecarboxylate de 2-[2-(diéthylamino)éthoxy]éthyle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très soluble dans l'acide acétique glacial, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

F : environ 93 °C.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence de l'hydrogénocitrate de pentoxyvérine de la Ph. Eur.*

B. Dissolvez 0,25 g d'hydrogénocitrate de pentoxyvérine dans 5 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction des citrates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'hydrogénocitrate de pentoxyvérine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,3 à 3,7 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'hydrogénocitrate de pentoxyvérine dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Introduisez 5,0 mg d'*impureté A de pentoxyvérine SCR* et 5,0 mg d'*impureté B de pentoxyvérine SCR* dans une fiole conique, ajoutez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 3,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm) présentant un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 12 pour cent,
– *température* : 50 °C.

Phase mobile : mélangez 35 volumes d'*acétonitrile R* et 65 volumes d'une solution d'*heptanesulfonate de sodium R* à 1,5 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide sulfurique dilué R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la pentoxyvérine.

Rétention relative par rapport à la pentoxyvérine (temps de rétention = environ 6 min) : impureté B = environ 0,8 ; impureté A = environ 1,5.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la pentoxyvérine et à l'impureté A,
– *rapport signal/bruit* : au minimum 100 pour le pic dû à la pentoxyvérine,
– *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 pour le pic dû à la pentoxyvérine.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,3 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,3 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum un tiers de la surface du pic dû à la pentoxyvérine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent),
– *total des autres impuretés* : au maximum la surface du pic dû à la pentoxyvérine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû à la pentoxyvérine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,03 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dont le temps de rétention est inférieur ou égal à 2,5 min.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 4 h sur 1,000 g d'hydrogénocitrate de pentoxyvérine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydrogénocitrate de pentoxyvérine.

DOSAGE

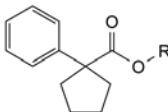
Dissolvez 0,400 g d'hydrogénocitrate de pentoxyvérine dans 70 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 52,56 mg de $C_{26}H_{39}NO_{10}$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. R = H : acide 1-phénylcyclopentanecarboxylique,

B. R = CH_2-CH_2-N(CH_2-CH_3)$_2$: 1-phénylcyclopentanecarboxylate de 2-(diéthylamino)éthyle (caramiphène).

01/2009:0682

PEPSINE (POUDRE DE)

Pepsini pulvis

[9001-75-6]

DÉFINITION

Poudre préparée à partir de muqueuses gastriques d'origine porcine, bovine ou ovine. Elle contient des protéinases gastriques, actives en milieu acide (pH de 1 à 5).

Activité : au minimum 0,5 U. Ph. Eur./mg (substance desséchée).

PRODUCTION

Les animaux à partir desquels la poudre de pepsine est obtenue répondent aux exigences de santé pour les animaux destinés à la consommation humaine.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou amorphe, blanche ou légèrement jaune, hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Les solutions aqueuses de poudre de pepsine peuvent être légèrement opalescentes et présenter une faible réaction acide.

IDENTIFICATION

Dans un mortier, pulvérisez 30 mg de *fibrine-bleu R*. Mettez en suspension dans 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R2*. Filtrez la suspension sur un filtre en papier. Lavez avec de l'*acide chlorhydrique dilué R2* jusqu'à obtention d'un filtrat incolore. Perforez le filtre et entraînez la *fibrine-bleu R* dans une fiole conique avec 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R2*. Agitez avant l'emploi. Dissolvez une quantité de poudre de pepsine correspondant au minimum à 20 U. Ph. Eur. dans 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R2* et ajustez le pH à 1,6 ± 0,1. Introduisez 1 mL de solution dans un tube à essai contenant 4 mL de la suspension de fibrine-bleu, mélangez et placez dans un bain-marie à 25 °C en agitant doucement. Préparez une solution à blanc simultanément et de la même manière en utilisant 1 mL d'*eau R*. Après 15 min d'incubation, la solution à blanc est incolore et la solution à examiner est bleue.

ESSAI

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé par chauffage à 60 °C pendant 4 h sur du *pentoxyde de diphosphore R*, sous une pression ne dépassant pas 670 Pa sur 0,500 g de poudre de pepsine.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^4 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

TITRAGE

L'activité de la poudre de pepsine est évaluée par détermination de la quantité de peptides non précipitables par la *solution d'acide trichloracétique R*, libérée par minute à partir d'un substrat de *solution d'hémoglobine R*. Cette quantité est comparée à la quantité des mêmes peptides libérée par la *poudre de pepsine PBR* à partir du même substrat dans les mêmes conditions. Les peptides sont dosés par le *réactif phosphomolybdotungstique R*.

Préparez la solution à examiner et la solution de référence en effectuant toutes les opérations de dissolution et de dilution à une température de 0 °C à 4 °C.

Evitez d'agiter ou de faire mousser la solution à examiner et la solution de référence pendant leur préparation.

Solution à examiner. Immédiatement avant l'emploi, préparez une solution de la substance à examiner, supposée contenir 0,5 U. Ph. Eur./mL, dans de l'*acide chlorhydrique dilué R2*. Avant de compléter au volume, ajustez si nécessaire à pH 1,6 ± 0,1 avec de l'*acide chlorhydrique 1 M*.

Solution de référence. Moins de 15 min avant l'emploi, préparez une solution de *poudre de pepsine PBR* contenant 0,5 U. Ph. Eur./mL dans de l'*acide chlorhydrique dilué R2*. Avant de compléter au volume, ajustez si nécessaire à pH 1,6 ± 0,1 avec de l'*acide chlorhydrique 1 M*.

Préparez en double exemplaire une série de tubes T, T_b, S_1, S_{1b}, S_2, S_{2b}, S_3, S_{3b} et en simple exemplaire un tube B.

Introduisez dans les tubes de l'*acide chlorhydrique dilué R2* à raison de :

– 1,0 mL dans le tube B,
– 0,5 mL dans les tubes S_1 et S_{1b},
– 0,25 mL dans les tubes S_2, S_{2b}, T et T_b,

puis la solution de référence à raison de :

– 0,5 mL dans les tubes S_1 et S_{1b},
– 0,75 mL dans les tubes S_2 et S_{2b},
– 1,0 mL dans les tubes S_3 et S_{3b},

et enfin la solution à examiner à raison de 0,75 mL dans les tubes T et T_b.

Ajoutez 10,0 mL de *solution d'acide trichloracétique R* dans les tubes S_{1b},S_{2b},S_{3b}, T_b, B et mélangez en agitant.

Placez les tubes et la *solution d'hémoglobine R* dans un bain-marie à 25 ± 0,1 °C. Lorsque l'équilibre thermique est atteint, ajoutez 5,0 mL de *solution d'hémoglobine R* dans les tubes B, S_{1b}, S_{2b}, S_{3b}, T_b et mélangez.

Au temps zéro, ajoutez successivement, à intervalles de 30 s, 5,0 mL de *solution d'hémoglobine R* dans les tubes S_1, S_2, S_3 et T, en mélangeant immédiatement après chaque addition.

Dix minutes exactement après l'addition de *solution d'hémoglobine R*, arrêtez la réaction en ajoutant successivement, à intervalles de 30 s, 10,0 mL de *solution d'acide trichloracétique R* dans les tubes S_1, S_2, S_3 et T (l'emploi d'une pipette à écoulement rapide ou d'une pipette à souffler est recommandé). Mélangez.

Filtrez 2 fois le contenu de chaque tube (échantillons et blancs) sur un même papier filtre approprié, préalablement lavé avec une solution d'*acide trichloracétique R* à 50 g/L puis avec de l'*eau R* et séché. Eliminez les 5 premiers millilitres du filtrat. Introduisez séparément 3,0 mL de chaque filtrat dans des tubes contenant 20 mL d'*eau R*. Mélangez.

Un papier filtre est approprié s'il satisfait à l'essai suivant : filtrez 5 mL d'une solution d'*acide trichloracétique R* à 50 g/L sur un disque de papier filtre blanc d'un diamètre de 7 cm, puis mesurez l'absorbance (*2.2.25*) du filtrat à 275 nm en utilisant comme liquide de compensation de la solution d'*acide trichloracétique R* non filtrée ; l'absorbance est inférieure à 0,04.

A chaque tube, ajoutez 1,0 mL de *solution d'hydroxyde de sodium R*, puis 1,0 mL de *réactif phosphomolybdotungstique R*, en commençant par les blancs et en poursuivant par les échantillons de chaque série, dans un ordre défini.

Une représentation schématique de la séquence opératoire figure dans le tableau 0682.-1.

Après 15 min, mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des solutions S_1, S_2, S_3, S_{1b}, S_{2b}, S_{3b} et T à 540 nm en utilisant comme liquide de compensation le filtrat obtenu à partir du tube B. Corrigez les absorbances moyennes obtenues pour les filtrats des tubes S_1, S_2 et S_3 en leur soustrayant respectivement les absorbances moyennes obtenues pour les filtrats des tubes S_{1b}, S_{2b} et S_{3b}.

Construisez une courbe d'étalonnage représentant l'absorbance corrigée en fonction du volume de solution de référence utilisé. Déterminez l'activité de la poudre de pepsine en lisant sur cette

Tableau 0682.-1

	Tubes								
	S_1	S_{1b}	S_2	S_{2b}	S_3	S_{3b}	T	T_b	B
Acide chlorhydrique dilué R2 (mL)	0,5	0,5	0,25	0,25			0,25	0,25	1,0
Solution de référence (mL)	0,5	0,5	0,75	0,75	1,0	1,0			
Solution à examiner (mL)							0,75	0,75	
Solution d'acide trichloracétique R (mL)		10,0		10,0		10,0		10,0	10,0
Mélanger		+		+		+		+	+
Bain-marie à 25 °C	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Solution d'hémoglobine R (mL)		5,0		5,0		5,0		5,0	5,0
Mélanger		+		+		+		+	+
Solution d'hémoglobine R (mL)	5,0		5,0		5,0		5,0		
Mélanger	+		+		+		+		
Bain-marie à 25 °C, 10 min	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Solution d'acide trichloracétique R (mL)	10,0		10,0		10,0		100		
Mélanger	+		+		+		+		
Filtrer	+	+	+	+	+	+	+	+	+

courbe d'étalonnage la valeur qui correspond à l'absorbance corrigée obtenue pour la solution à examiner ($T - T_b$) et en tenant compte des différents facteurs de dilution.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

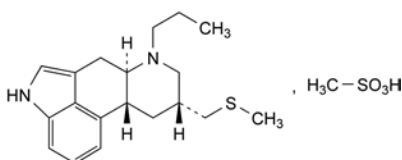
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique l'activité exprimée en unités Pharmacopée Européenne par milligramme.

01/2008:1555
corrigé 6.0

PERGOLIDE (MÉSILATE DE)

Pergolidi mesilas



$C_{20}H_{30}N_2O_3S_2$ M_r 410,6
[66104-23-2]

DÉFINITION

Monométhanesulfonate de (6a*R*,9*R*,10a*R*)-9-[(méthylsulfanyl)méthyl]-7-propyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

PRODUCTION

La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation de mésilates d'alkyles. La formation de tels composés est particulièrement probable lorsque le milieu de réaction contient des alcools inférieurs. Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que les mésilates d'alkyles ne sont pas détectables dans le produit final.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène, très peu soluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.27*) : – 17 à – 23 (substance desséchée).
   Dissolvez 0,25 g de mésilate de pergolide dans du *diméthylformamide R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Préparation : pastilles.
   Comparaison : *mésilate de pergolide SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de mésilate de pergolide dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *4,4'-diméthoxybenzophénone R* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de solution, ajoutez 2 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm),
- *température* : 40 °C.

Phase mobile :
- *phase mobile A* : mélangez 5,0 mL de *morpholine pour chromatographie R* et 995 mL d'*eau R*, puis ajustez à pH 7,0 avec de l'*acide phosphorique R* ; utilisez dans les 24 h ;
- *phase mobile B* : *acétonitrile R, méthanol R, tétrahydrofurane R* (1:1:1 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 35	70 → 0	30 → 100
35 - 40	0 → 70	100 → 30
40 - 50	70	30

Débit : 1 mL/min.

Détecteur : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la 4,4'-diméthoxybenzophénone (1er pic) et au pergolide (2e pic).

Limites :
- *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 105 °C pendant 1 h sur 1,000 g de mésilate de pergolide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de mésilate de pergolide.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Dissolvez 5,0 mg de *DL-méthionine R* dans 500 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Ajoutez 500 mL de *méthanol R* et mélangez.

Solution à examiner. Dissolvez 65,0 mg de mésilate de pergolide dans la solution A et complétez à 100,0 mL avec la solution A. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Solution témoin. Dissolvez 65,0 mg de *mésilate de pergolide SCR* dans la solution A et complétez à 100,0 mL avec la solution A. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm),
- *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 1 volume d'*acétonitrile R*, 1 volume de *méthanol R* et 2 volumes d'un mélange préparé comme suit : dissolvez 2,0 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans de l'*eau R*, ajoutez 1,0 mL d'*acide acétique anhydre R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1 mL/min.

Monographies P

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 μL.

Temps de rétention : pergolide = environ 9 min.

Conformité du système : solution témoin :

– *facteur de symétrie* : au maximum 1,5 pour le pic dû au pergolide.

Calculez la teneur pour cent en $C_{20}H_{30}N_2O_3S_2$ en tenant compte de la teneur déclarée du *mésilate de pergolide SCR*.

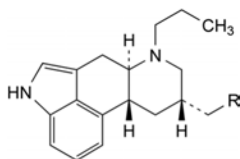
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A*.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B*.



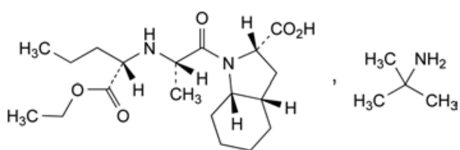
A. R = SO-CH_3 : (6a*R*,9*R*,10a*R*)-9-[(méthylsulfinyl)méthyl]-7-propyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine (pergolide sulfoxyde),

B. R = SO_2-CH_3 : (6a*R*,9*R*,10a*R*)-9-[(méthylsulfonyl)méthyl]-7-propyl-4,6,6a,7,8,9,10,10a-octahydroindolo[4,3-*fg*]quinoléine (pergolide sulfone).

01/2008:2019

PÉRINDOPRIL *tert*-BUTYLAMINE

tert-Butylamini perindoprilum



$C_{23}H_{43}N_3O_5$ M_r 441,6

[107133-36-8]

DÉFINITION

2-Méthylpropan-2-amine (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(éthoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indole-2-carboxylate.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble ou assez soluble dans le chlorure de méthylène.

Le périndopril *tert*-butylamine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 66 à – 69 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de périndopril *tert*-butylamine dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *périndopril tert-butylamine SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *chlorure de méthylène R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'impureté A.

Résultats : dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, on observe une tache de même R_F que la tache de R_F le plus élevé observée dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (*tert*-butylamine).

ESSAI

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de périndopril *tert*-butylamine dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*impureté A de périndopril SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). A 5 mL de solution témoin (a) ajoutez 5 mL d'une solution de *(1,1-diméthyl)éthylamine R* à 20 g/L dans du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R*, *toluène R*, *méthanol R* (1:40:60 *V/V/V*).

Dépôt : 10 μL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode pendant au moins 20 h.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Limite :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent).

Pureté stéréochimique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de périndopril *tert*-butylamine dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *périndopril pour pureté stéréochimique SCR* (contenant l'impureté I) dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm) à particules sphériques,

– *température* : 50 °C pour la colonne et la tubulure précédant la colonne (la méthode a été développée avec une température de 50 °C pour au moins 30 cm de la tubulure précédant la colonne).

Monographies P

Phase mobile : mélangez, dans l'ordre, 21,7 volumes d'*acétonitrile R*, 0,3 volume de *pentanol R* et 78 volumes d'une solution d'*heptanesulfonate de sodium R* à 1,50 g/L préalablement ajustée à pH 2,0 avec un mélange à volumes égaux d'*acide perchlorique R* et d'*eau R*.

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Equilibrage : au minimum 4 h.

Injection : 10 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *périndopril pour pureté stéréochimique SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté I.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du périndopril.

Rétention relative par rapport au périndopril (temps de rétention = environ 100 min) : impureté I = environ 0,9.

Conformité du système :

– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) est semblable au chromatogramme fourni avec le *périndopril pour pureté stéréochimique SCR,*
– *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– *rapport pic/vallée* : au minimum 3, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté I et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au périndopril dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *impureté I* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : ne tenez pas compte des pics ayant une rétention relative par rapport au périndopril inférieure à 0,6 ou supérieure à 1,4.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi ou maintenez-les à une température inférieure à 10 °C.*

Solution à examiner. Dissolvez 60 mg de périndopril *tert*-butylamine dans la phase mobile A et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez 3 mg de *périndopril pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés B, E, F, H et K) dans 1 mL de phase mobile A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm) à particules sphériques présentant un diamètre de pores de 15 nm,
– *température* : 60 °C pour la colonne et la tubulure précédant la colonne.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *eau R* ajustée à pH 2,5 avec un mélange à volumes égaux d'*acide perchlorique R* et d'*eau R,*
– *phase mobile B* : solution d'*acide perchlorique R* à 0,03 pour cent *V/V* dans l'*acétonitrile R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - (5 − *t*)	95	5
(5 − *t*) - (60 − *t*)	95 → 40	5 → 60
(60 − *t*) - (65 − *t*)	40 → 95	60 → 5

L'étape isocratique est décrite pour un système chromatographique avec un volume de délai (*D*) de 2 mL. Si *D* est différent de 2 mL, corrigez les temps du gradient avec la valeur *t* calculée à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{D - 2}{\text{débit}}$$

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 20 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *périndopril pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés B, E, F, H et K.

Rétention relative par rapport au périndopril (temps de rétention = environ 25 min) : impureté B = environ 0,68 ; impureté K = environ 0,72 ; impureté E = environ 1,2 ; impureté F = environ 1,6 ; impureté H = environ 1,8 (l'impureté H élue en 1 ou 2 pics).

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 3, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et le pic dû à l'impureté K.

Limites :

– *impureté E* : au maximum 0,8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent),
– *impureté B* : au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés F, H* : pour chaque impureté, au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g de périndopril *tert*-butylamine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de périndopril *tert*-butylamine.

DOSAGE

Dissolvez 0,160 g de périndopril *tert*-butylamine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 22,08 mg de $C_{23}H_{43}N_3O_5$.

CONSERVATION

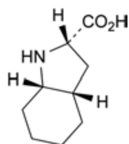
En récipient étanche.

IMPURETÉS

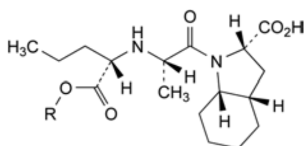
Impuretés spécifiées : A, B, E, F, H, I.

Monographies P

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C, D, G, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y, Z, AA, BB, CC.*

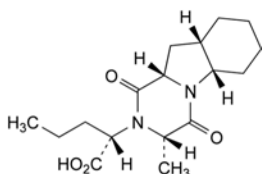


A. acide (2*S*,3a*S*,7a*S*)-octahydro-1*H*-indole-2-carboxylique,

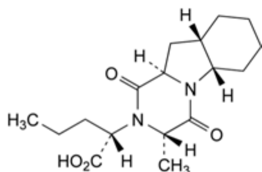


B. R = H : acide (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-carboxybutyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indole-2-carboxylique (périndoprilate),

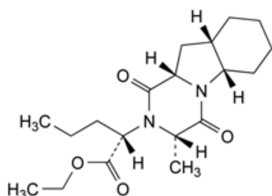
E. R = $CH(CH_3)_2$: acide (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-[(1-méthyléthoxy)carbonyl]butyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indole-2-carboxylique,



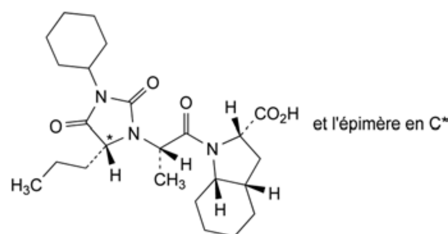
C. acide (2*S*)-2-[(3*S*,5a*S*,9a*S*,10a*S*)-3-méthyl-1,4-dioxo-décahydropyrazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-yl]pentanoïque,



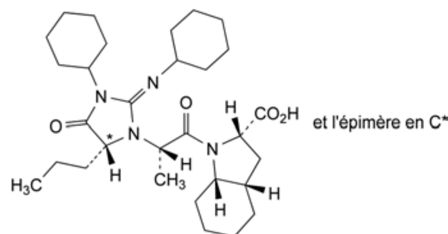
D. acide (2*S*)-2-[(3*S*,5a*S*,9a*S*,10a*R*)-3-méthyl-1,4-dioxo-décahydropyrazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-yl]pentanoïque,



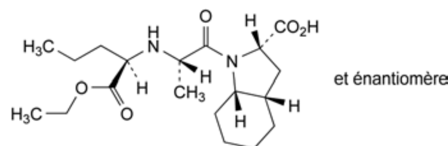
F. (2*S*)-2-[(3*S*,5a*S*,9a*S*,10a*S*)-3-méthyl-1,4-dioxodécahydro-pyrazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-yl]pentanoate d'éthyle,



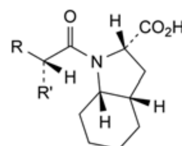
G. acide (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[(5*RS*)-3-cyclohexyl-2,4-dioxo-5-propylimidazolidin-1-yl]propanoyl]octahydro-1*H*-indole-2-carboxylique,



H. acide (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[(5*RS*)-3-cyclohexyl-2-(cyclohexylimino)-4-oxo-5-propylimidazolidin-1-yl]propanoyl]octahydro-1*H*-indole-2-carboxylique,

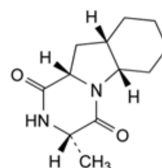


I. acide (2*RS*,3a*RS*,7a*RS*)-1-[(2*RS*)-2-[[(1*SR*)-1-(éthoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indole-2-carboxylique ((±)-1″-*épi*-périndopril),

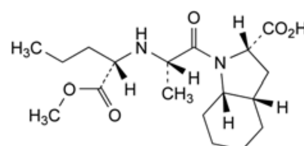


J. R = NH_2, R′ = CH_3 : acide (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-aminopropanoyl]octahydro-1*H*-indole-2-carboxylique,

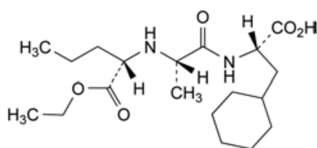
L. R = R′ = H : acide (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-acétyloctahydro-1*H*-indole-2-carboxylique,



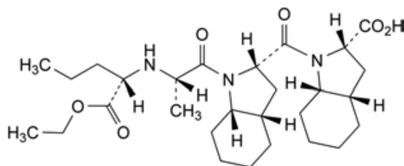
K. (3*S*,5a*S*,9a*S*,10a*S*)-3-méthyldécahydropyrazino[1,2-*a*]indole-1,4-dione,



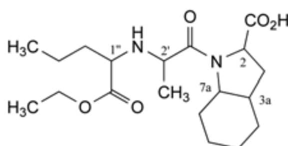
M. acide (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(méthoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indole-2-carboxylique,



N. acide (2*S*)-3-cyclohexyl-2-[[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(ethoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl]amino]propanoïque,



O. acide (2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[[(2*S*,3a*S*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(ethoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indol-2-yl]carbonyl]octahydro-1*H*-indole-2-carboxylique,



acide 1-[2-[[1-(éthoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl]-octahydro-1*H*-indole-2-carboxylique,

P. (2*RS*,3a*RS*,7a*RS*)-, (2′*SR*)-, (1″*RS*)- : (±)-2′-*épi*-périndopril,

Q. (2*RS*,3a*RS*,7a*SR*)-, (2′*RS*)-, (1″*RS*)- : (±)-7a-*épi*-périndopril,

R. (2*RS*,3a*SR*,7a*RS*)-, (2′*RS*)-, (1″*RS*)- : (±)-3a-*épi*-périndopril,

S. (2*SR*,3a*RS*,7a*RS*)-, (2′*RS*)-, (1″*RS*)- : (±)-2-*épi*-périndopril,

T. (2*RS*,3a*RS*,7a*RS*)-, (2′*SR*)-, (1″*SR*)- : (±)-1″,2′-di-*épi*-périndopril,

U. (2*RS*,3a*RS*,7a*SR*)-, (2′*RS*)-, (1″*SR*)- : (±)-1″,7a-di-*épi*-périndopril,

V. (2*SR*,3a*SR*,7a*RS*)-, (2′*RS*)-, (1″*RS*)- : (±)-2,3a-di-*épi*-périndopril,

W. (2*SR*,3a*RS*,7a*RS*)-, (2′*RS*)-, (1″*SR*)- : (±)-1″,2-di-*épi*-périndopril,

X. (2*SR*,3a*RS*,7a*SR*)-, (2′*RS*)-, (1″*RS*)- : (±)-2,7a-di-*épi*-périndopril,

Y. (2*SR*,3a*RS*,7a*RS*)-, (2′*SR*)-, (1″*RS*)- : (±)-2,2′-di-*épi*-périndopril,

Z. (2*RS*,3a*SR*,7a*RS*)-, (2′*RS*)-, (1″*SR*)- : (±)-1″,3a-di-*épi*-périndopril,

AA. (2*RS*,3a*SR*,7a*SR*)-, (2′*RS*)-, (1″*RS*)- : (±)-3a,7a-di-*épi*-périndopril,

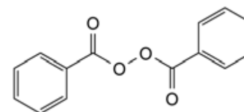
BB. (2*RS*,3a*SR*,7a*RS*)-, (2′*SR*)-, (1″*RS*)- : (±)-2′,3a-di-*épi*-périndopril,

CC. (2*RS*,3a*RS*,7a*SR*)-, (2′*SR*)-, (1″*RS*)- : (±)-2′,7a-di-*épi*-périndopril.

01/2008:0704
corrigé 7.0

PEROXYDE DE BENZOYLE HYDRATÉ

Benzoylis peroxidum cum aqua



$C_{14}H_{10}O_4$ M_r 242,2 (substance anhydre)
Peroxyde de benzoyle anhydre : [94-36-0]

DÉFINITION

Teneur :
– *peroxyde de dibenzoyle* : 70,0 à 77,0 pour cent,
– *eau* : au minimum 20,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, amorphe ou granuleuse.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, soluble dans le chlorure de méthylène avec séparation de l'eau, peu soluble dans l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Exposé à l'air, le peroxyde de benzoyle hydraté perd rapidement de l'eau avec un risque d'explosion.

Homogénéisez soigneusement le peroxyde de benzoyle hydraté avant d'effectuer les essais suivants.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).
   Solution A. Dissolvez 80,0 mg de substance à examiner dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.
   Solution B. Prélevez 10,0 mL de solution A et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.
   Régions spectrales : 250-300 nm pour la solution A ; 220-250 nm pour la solution B.
   Maximums d'absorption : à 274 nm pour la solution A ; à 235 nm pour la solution B.
   Epaulement : à environ 282 nm pour la solution A.
   Rapport des absorbances : A_{235}/A_{274} = 1,17 à 1,21.
B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : spectre de référence du peroxyde de benzoyle hydraté de la Ph. Eur.
C. Dissolvez environ 25 mg de substance à examiner dans 2 mL d'*acétone R*. Ajoutez 1 mL d'une solution de *sulfate de diéthylphénylènediamine R* à 10 g/L et mélangez. Il se développe une coloration rouge qui devient rapidement plus foncée, puis vire au violet foncé dans les 5 min.
D. A 1 g de substance à examiner, ajoutez 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 10 mL d'*eau R*. Faites bouillir à reflux pendant 20 min. Refroidissez. La solution donne la réaction (c) des benzoates (*2.3.1*).

ESSAI

Acidité. Dissolvez une quantité de substance à examiner contenant l'équivalent de 1,0 g de peroxyde de dibenzoyle dans 25 mL d'*acétone R*. Ajoutez 75 mL d'*eau R* et filtrez. Lavez le résidu avec 2 fois 10 mL d'*eau R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage et ajoutez 0,25 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1,25 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Effectuez un essai à blanc.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez une quantité de substance à examiner contenant l'équivalent de 0,10 g de peroxyde de dibenzoyle dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 30,0 mg d'*acide benzoïque R* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 50,0 mg de *benzoate d'éthyle R* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 50,0 mg de *benzaldéhyde R* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Dissolvez 30,0 mg d'*acide benzoïque R* et 30,0 mg de *benzaldéhyde R* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acétonitrile R, eau R* (1:500:500 *V/V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : injecteur à boucle de 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du peroxyde de dibenzoyle.

Rétention relative par rapport au peroxyde de dibenzoyle (temps de rétention = environ 28,4 min) : impureté B = environ 0,15 ; impureté A = environ 0,2 ; impureté C = environ 0,4.

Conformité du système : solution témoin (e) :
- *résolution* : au minimum 6 entre les pics correspondant respectivement à l'acide benzoïque et au benzaldéhyde.

Limites :
- *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,25 pour cent),
- *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
- *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,25 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,4 pour cent.

Dissolvez une quantité de substance à examiner contenant l'équivalent de 0,5 g de peroxyde de dibenzoyle dans 15 mL d'*acétone R*. Ajoutez, en agitant, 50 mL d'*acide nitrique 0,05 M*. Laissez reposer pendant 10 min et filtrez. Lavez le résidu avec 2 fois 10 mL d'*acide nitrique 0,05 M*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage et complétez à 100 mL avec de l'*acide nitrique 0,05 M*. Prélevez 2,5 mL de solution et complétez à 15,0 mL avec de l'*eau R*.

DOSAGE

Solution (a). Dissolvez extemporanément 2,500 g de substance à examiner dans 75 mL de *diméthylformamide R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Peroxyde de dibenzoyle. A 5,0 mL de solution (a), ajoutez 20 mL d'*acétone R* et 3 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 500 g/L et mélangez. Laissez reposer pendant 1 min. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* ajouté en fin de titrage. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 12,11 mg de $C_{14}H_{10}O_4$.

Eau (*2.5.12*). Effectuez le semi-microdosage de l'eau sur 5,0 mL de solution (a). Utilisez comme solvant un mélange de 20,0 mL de *méthanol anhydre R* et de 3,0 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 100 g/L dans le *diméthylformamide R*. Après l'addition de la solution (a), agitez pendant 5 min avant de titrer. Effectuez un essai à blanc.

Calculez la teneur pour cent en eau à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(n_1 - n_2) \times w \times 2}{m} + (p \times 0,0744)$$

n_1 = nombre de millilitres de *réactif iodosulfureux R* utilisés dans le dosage de la substance à examiner,

n_2 = nombre de millilitres de *réactif iodosulfureux R* utilisés dans l'essai à blanc,

w = équivalent en eau du *réactif iodosulfureux R*, en milligrammes d'eau par millilitre de réactif,

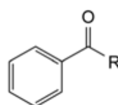
m = masse de la prise d'essai utilisée dans la préparation de la solution (a), en grammes,

p = teneur pour cent en peroxyde de dibenzoyle.

CONSERVATION

En récipient traité pour réduire le risque de décharge électrostatique et pourvu d'un dispositif permettant d'éliminer tout excès de pression interne, à une température de 2 °C à 8 °C, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. R = H : benzaldéhyde,

B. R = OH : acide benzoïque,

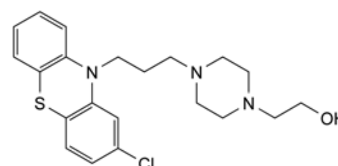
C. R = $O\text{-}CH_2\text{-}CH_3$: benzoate d'éthyle.

Monographies P

01/2009:0629

PERPHÉNAZINE

Perphenazinum



$C_{21}H_{26}ClN_3OS$ M_r 404,0

[58-39-9]

DÉFINITION

2-[4-[3-(2-Chloro-10*H*-phénothiazin-10-yl)propyl]pipérazin-1-yl]éthanol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La perphénazine se dissout dans les solutions diluées d'acide chlorhydrique.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 96 °C à 100 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *perphénazine SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*).

Dissolvez 0,20 g de perphénazine dans 10 mL de *méthanol R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi. Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de perphénazine dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de *perphénazine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A et B) dans 1,0 mL de phase mobile A.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* à particules sphériques (4 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :
– *phase mobile A* : mélangez 35 volumes d'*acétonitrile R* et 65 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 7 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	100	0
5 - 10	100 → 80	0 → 20
10 - 33	80 → 30	20 → 70
33 - 48	30 → 100	70 → 0

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 245 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *perphénazine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Rétention relative par rapport à la perphénazine (temps de rétention = environ 12 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :
– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté B et à la perphénazine.

Limites :
– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,6,
– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté B* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 65 °C pendant 4 h sur 1,000 g de perphénazine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de perphénazine.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de perphénazine dans 25 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

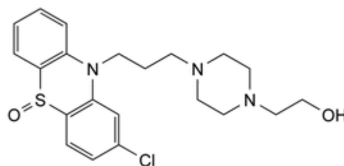
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,20 mg de $C_{21}H_{26}ClN_3OS$.

CONSERVATION

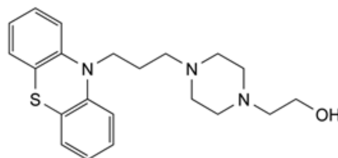
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B.*



A. 2-[4-[3-(2-chloro-5-oxido-10*H*-phénothiazin-10-yl)propyl]pipérazin-1-yl]éthanol,

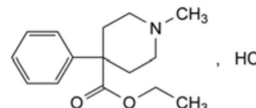


B. 2-[4-[3-(10*H*-phénothiazin-10-yl)propyl]pipérazin-1-yl]éthanol.

01/2008:0420
corrigé 7.0

PÉTHIDINE (CHLORHYDRATE DE)

Pethidini hydrochloridum



$C_{15}H_{22}ClNO_2$ M_r 283,8

[50-13-5]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 1-méthyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylate d'éthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

PRODUCTION

Si le chlorhydrate de péthidine est destiné à la fabrication de préparations parentérales, le procédé de fabrication est validé pour démontrer que la teneur en impureté B n'est pas supérieure à 0,1 ppm.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 187 °C à 190 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : spectre de référence du chlorhydrate de péthidine de la Ph. Eur.

C. Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate de péthidine dans 10 mL d'*éthanol R*. Ajoutez 10 mL de *solution d'acide picrique R*. Il se forme un précipité cristallin. Lavez le précipité à l'*eau R* et desséchez-le à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 186 °C à 193 °C. Mélangez en quantités égales le précipité et le chlorhydrate de péthidine. Le point de fusion du mélange est d'au moins 20 °C inférieur à celui du précipité.

D. A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 5 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de péthidine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,2 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune. Ajoutez 0,3 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge.

Impureté B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate de péthidine dans un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*, puis complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,125 g de chlorhydrate de péthidine dans un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*, puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté A de péthidine SCR* dans un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*, puis complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 12,5 mg de *1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine R* dans un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*, puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*.

Solution témoin (d). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (b) et 1,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 340 m^2/g, un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 19 pour cent.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez à volumes égaux une solution de *perchlorate de sodium R* à 42,0 g/L et une solution d'*acide phosphorique R* à 11,6 g/L ; ajustez à pH 2,0 avec de la *triéthylamine R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	80 → 75	20 → 25
15 - 31	75 → 55	25 → 45
31 - 40	55	45

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 50 µL ; injectez la solution à examiner (b) et la solution témoin (d).

Rétention relative par rapport à la péthidine (temps de rétention = environ 24 min) : impureté B = environ 0,66 ; impureté A = environ 0,68.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le premier pic,
– *rapport pic/vallée* : au minimum 4, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté A.

Limite :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (10 ppm) si le chlorhydrate de péthidine est destiné à une administration non parentérale.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai de l'impureté B avec les modifications suivantes.

Injection : 20 µL ; injectez la solution à examiner (a) et la solution témoin (a).

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de péthidine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de péthidine.

DOSAGE

Dissolvez 0,220 g de chlorhydrate de péthidine dans 50 mL d'*alcool R*. Ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 28,38 mg de $C_{15}H_{22}ClNO_2$.

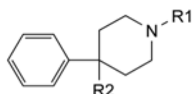
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

IMPURETÉS



A. R1 = CH_3, R2 = H : 1-méthyl-4-phénylpipéridine (MPP),

C. R1 = CH_3, R2 = CO_2H : acide 1-méthyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylique,

D. R1 = CH_3, R2 = CO_2-CH_3 : 1-méthyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylate de méthyle,

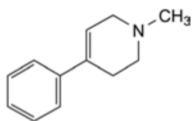
E. R1 = H, R2 = CO_2-CH_2-CH_3 : 4-phénylpipéridine-4-carboxylate d'éthyle,

F. R1 = CH_2-C_6H_5, R2 = CO_2H : acide 1-benzyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylique,

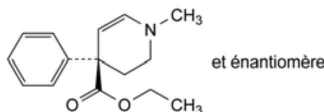
G. R1 = CH_3, R2 = CO_2-$CH(CH_3)_2$: 1-méthyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylate de 1-méthyléthyle,

H. R1 = CH_2-C_6H_5, R2 = CO_2-CH_2-CH_3 : 1-benzyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylate d'éthyle,

J. R1 = CH_2-CH_3, R2 = CO_2-CH_2-CH_3 : 1-éthyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylate d'éthyle,



B. 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP),

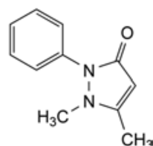


I. (4*RS*)-1-méthyl-4-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyridine-4-carboxylate d'éthyle.

01/2010:0421

PHÉNAZONE

Phenazonum



$C_{11}H_{12}N_2O$ M_r 188,2
[60-80-0]

DÉFINITION

1,5-Diméthyl-2-phényl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : très soluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 109 °C à 113 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *phénazone SCR*.

C. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 4 mL d'*eau R*, 0,25 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 1 mL de *solution de nitrite de sodium R*. Il se développe une coloration verte.

D. A 1 mL de solution S, ajoutez 4 mL d'*eau R* et 0,5 mL de *solution de chlorure ferrique R2*. Il se développe une coloration rouge qui disparaît par addition d'*acide sulfurique dilué R*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de phénazone dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Ajoutez 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est rouge. Ajoutez 0,25 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge ou rouge-jaune.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de phénazone dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté A de phénazone SCR* dans la phase mobile, ajoutez 10 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de phénazone SCR* dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 6,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile : dissolvez 6,8 g de *phosphate monopotassique R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant. Ajoutez 2 mL de *triéthylamine R* et ajustez à pH 7,0 avec une *solution d'hydroxyde de sodium R*. Ajoutez 430 mL de *méthanol R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la phénazone.

Rétention relative par rapport à la phénazone (temps de rétention = environ 13 min) : impureté A = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :
– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la phénazone.

Limites :
– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution (a) (0,03 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm.

Dissolvez 1,5 g de phénazone dans de l'*eau distillée R* et complétez à 15 mL avec le même solvant.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 6 h sur 1,000 g de phénazone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de phénazone.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de phénazone dans 20 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 g d'*acétate de sodium R* et 25,0 mL d'*iode 0,05 M*. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 30 min. Ajoutez 25 mL de *chlorure de méthylène R* et agitez jusqu'à dissolution du précipité. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* ajouté en fin de titrage. Effectuez un titrage à blanc.

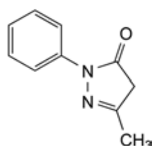
1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 9,41 mg de $C_{11}H_{12}N_2O$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

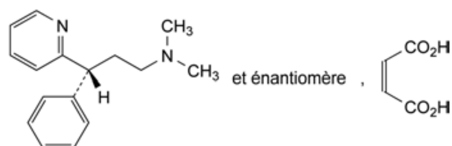


A. 5-méthyl-2-phényl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one.

01/2008:1357
corrigé 6.0

PHÉNIRAMINE (MALÉATE DE)

Pheniramini maleas



$C_{20}H_{24}N_2O_4$ M_r 356,4

[132-20-7]

DÉFINITION

(*Z*)-Butènedioate de (3*RS*)-*N*,*N*-diméthyl-3-phényl-3-(pyridin-2-yl)propan-1-amine.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : C, D.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 106 °C à 109 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de maléate de phéniramine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Région spectrale : 220-320 nm.

Maximum d'absorption : à 265 nm.

Epaulement : à 261 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 200 à 220.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *maléate de phéniramine SCR*.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de maléate de phéniramine dans du *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 65 mg d'*acide maléique R* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,10 g de *maléate de phéniramine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, acide formique anhydre R, méthanol R, éther isopropylique R* (3:7:20:70 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente 2 taches nettement séparées. La tache supérieure est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). La tache inférieure est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de maléate de phéniramine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 5,5.

Dissolvez 0,20 g de maléate de phéniramine dans 20,0 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R*, phase mobile A (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de maléate de phéniramine dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *2-benzylpyridine R* (impureté A) dans 10,0 mL de solution à examiner. Complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice diméthyloctadécylsilylé pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*heptanesulfonate de sodium R* à 5,056 g/L ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 35	90 → 62	10 → 38
35 - 37	62 → 90	38 → 10

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 264 nm.

Injection : 20 μL.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– le chromatogramme obtenu présente 3 pics principaux : acide maléique, impureté A et phéniramine, par ordre d'élution,
– *résolution* : au minimum 8 entre les pics dus à l'impureté A et à la phéniramine.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'acide maléique.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de maléate de phéniramine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb Pb R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 60 °C sous vide pendant 3 h sur 1,000 g de maléate de phéniramine.

Cendres sulfuriques(*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de maléate de phéniramine.

DOSAGE

Dissolvez 0,260 g de maléate de phéniramine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

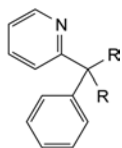
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 17,82 mg de $C_{20}H_{24}N_2O_4$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

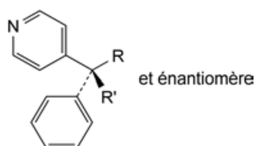
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



A. R = H : 2-benzylpyridine,

D. R = CH_2-CH_2-N$(CH_3)_2$: *N,N,N′,N′*-tétraméthyl-3-phényl-3-(pyridin-2-yl)pentane-1,5-diamine,



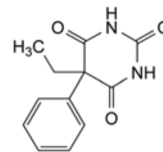
B. R = R′ = H : 4-benzylpyridine,

C. R = CH_2-CH_2-N$(CH_3)_2$, R′ = H : (3*RS*)-*N,N*-dimethyl-3-phenyl-3-(pyridin-4-yl)propan-1-amine.

01/2008:0201
corrigé 6.0

PHÉNOBARBITAL

Phenobarbitalum



$C_{12}H_{12}N_2O_3$ M_r 232,2
[50-06-6]

DÉFINITION

Le phénobarbital contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 5-éthyl-5-phénylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, très peu solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'alcool. Le phénobarbital donne des composés solubles dans l'eau avec les hydroxydes alcalins, les carbonates alcalins et l'ammoniaque.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Déterminez le point de fusion (*2.2.14*) du phénobarbital. Mélangez en proportions égales de la substance à examiner et du *phénobarbital SCR*, puis déterminez le point de fusion du mélange. La différence entre les 2 points de fusion observés vers 176 °C n'est pas supérieure à 2 °C.

B. Examinez le phénobarbital par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *phénobarbital SCR*.

C. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g de phénobarbital dans de l'*alcool R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,1 g de *phénobarbital SCR* dans de l'*alcool R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 10 μL de chaque solution. Mélangez 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R,* 15 volumes d'*alcool R* et 80 volumes de *chloroforme R*. Utilisez la couche inférieure comme phase mobile. Développez sur un parcours de 18 cm. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Le phénobarbital donne la réaction des barbituriques non substitués à l'azote (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de phénobarbital dans un mélange de 4 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 6 mL d'*eau R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. Chauffez à ébullition pendant 2 min 1,0 g de phénobarbital avec 50 mL d'*eau R,* puis laissez refroidir et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,15 mL de *solution de*

Monographies P

rouge de méthyle R. La solution est colorée en jaune orangé. Le virage de l'indicateur au jaune franc ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de phénobarbital dans de l'*alcool R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*alcool R*.

Déposez séparément sur la plaque 20 µL de chaque solution. Mélangez 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, 15 volumes d'*alcool R* et 80 volumes de *chloroforme R*. Utilisez la couche inférieure comme phase mobile. Développez sur un parcours de 15 cm. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. Pulvérisez du *réactif à la diphénylcarbazone-mercurique R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R* préparée extemporanément et diluée 5 fois avec de l'*alcool exempt d'aldéhyde R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 5 min et examinez immédiatement. Si, en lumière ultraviolette et après pulvérisation, il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de phénobarbital, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de phénobarbital, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

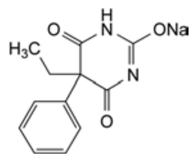
Dissolvez 0,100 g de phénobarbital dans 5 mL de *pyridine R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution de thymolphtaléine R* et 10 mL de *solution de nitrate d'argent dans la pyridine R*. Titrez par la *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à coloration bleu franc. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 11,61 mg de $C_{12}H_{12}N_2O_3$.

01/2008:0630
corrigé 6.0

PHÉNOBARBITAL SODIQUE

Phenobarbitalum natricum



$C_{12}H_{11}N_2NaO_3$ M_r 254,2
[57-30-7]

DÉFINITION

Le phénobarbital sodique contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de dérivé sodique de 5-éthyl-5-phénylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique, facilement soluble dans l'eau exempte de dioxyde de carbone (en laissant éventuellement une légère fraction insoluble), soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Acidifiez 10 mL de solution S (voir Essai) avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 20 mL d'*éther R*. Recueillez la couche éthérée. Lavez-la avec 10 mL d'*eau R*, puis desséchez-la sur du *sulfate de sodium anhydre R*. Filtrez et évaporez le filtrat à siccité. Desséchez le résidu à 100-105 °C. Déterminez le point de fusion (*2.2.14*) du résidu. Mélangez en proportions égales le résidu avec du *phénobarbital SCR*, puis déterminez le point de fusion du mélange. La différence entre les 2 points de fusion observés vers 176 °C n'est pas supérieure à 2 °C.

B. Examinez le résidu obtenu avec la substance à examiner dans l'identification A par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *phénobarbital SCR*. Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément le résidu obtenu avec la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres.

C. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

   Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de phénobarbital sodique dans de l'*alcool à 50 pour cent V/V R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

   Solution témoin. Dissolvez 90 mg de *phénobarbital SCR* dans de l'*alcool à 50 pour cent V/V R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

   Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Mélangez 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, 15 volumes d'*alcool R* et 80 volumes de *chloroforme R*. Utilisez la couche inférieure comme phase mobile. Développez sur un parcours de 18 cm. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Le phénobarbital sodique donne la réaction des barbituriques non substitués à l'azote (*2.3.1*).

E. Le phénobarbital sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de phénobarbital sodique dans de l'*alcool à 50 pour cent V/V R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Dissolvez aussi complètement que possible 5,0 g de phénobarbital sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Le pH de la solution n'est pas supérieur à 10,2.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de phénobarbital sodique dans de l'*alcool à 50 pour cent V/V R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*alcool à 50 pour cent V/V R*.

Déposez séparément sur la plaque 20 µL de chaque solution. Mélangez 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, 15 volumes d'*alcool R* et 80 volumes de *chloroforme R*. Utilisez la couche inférieure comme phase mobile. Développez sur un parcours de 15 cm. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. Pulvérisez du *réactif à la diphénylcarbazone*

mercurique R. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R* préparée extemporanément et diluée 5 fois avec de l'*alcool exempt d'aldéhyde R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 5 min et examinez immédiatement. Si, en lumière ultraviolette et après pulvérisation, il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent). Ne tenez pas compte de la tache au point de dépôt.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 150 °C sur 0,500 g de phénobarbital sodique pendant 4 h, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 7,0 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de phénobarbital sodique dans 2 mL d'*eau R* et ajoutez 8 mL d'*acide sulfurique 0,05 M*. Portez à ébullition puis refroidissez. Ajoutez 30 mL de *méthanol R* et agitez jusqu'à dissolution. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Après avoir dépassé le premier point d'inflexion, interrompez l'addition d'hydroxyde de sodium, ajoutez 10 mL de *pyridine R*, mélangez, puis continuez le titrage. Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 25,42 mg de $C_{12}H_{11}N_2NaO_3$.

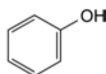
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0631
corrigé 6.3

PHÉNOL

Phenolum



C_6H_6O M_r 94,1
[108-95-2]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : cristaux ou masses cristallines, incolores ou légèrement roses ou légèrement jaunâtres, déliquescents.

Solubilité : soluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, dans le glycérol et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 0,5 g de phénol dans 2 mL d'*ammoniaque concentrée R*. La substance se dissout complètement. Complétez à environ 100 mL avec de l'*eau R*. A 2 mL de cette solution, ajoutez 0,05 mL de *solution concentrée d'hypochlorite de sodium R*. Il se développe une coloration bleue qui s'intensifie progressivement.

B. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 10 mL d'*eau R* et 0,1 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Il apparaît une coloration violette qui disparaît par addition de 5 mL de *2-propanol R*.

C. A 1 mL de solution S, ajoutez 10 mL d'*eau R* et 1 mL d'*eau de brome R*. Il se forme un précipité blanc.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de phénol dans de l'*eau R* et complétez à 15 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 2 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de méthylorange R*. La solution est jaune.

Point de solidification (*2.2.18*) : au minimum 39,5 °C.

Résidu à l'évaporation : au maximum 0,05 pour cent.

Evaporez à siccité au bain-marie 5,000 g de phénol et desséchez à 100-105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 2,5 mg.

DOSAGE

Disolvez 2,000 g de phénol dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Dans une fiole conique à bouchon rodé, introduisez 25,0 mL de solution. Ajoutez 50,0 mL de *bromure-bromate 0,0167 M* et 5 mL d'*acide chlorhydrique R*. Bouchez la fiole et laissez reposer en agitant de temps en temps pendant 30 min, puis laissez reposez pendant 15 min. Ajoutez 5 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 200 g/L, agitez et titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* jusqu'à coloration jaune pâle. Ajoutez 0,5 mL de *solution d'amidon R* et 10 mL de *chloroforme R* et continuez le titrage en agitant énergiquement. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *bromure-bromate 0,0167 M* correspond à 1,569 mg de C_6H_6O.

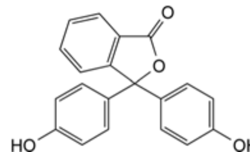
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:1584
corrigé 6.0

PHÉNOLPHTALÉINE

Phenolphthaleinum



$C_{20}H_{14}O_4$ M_r 318,3
[77-09-8]

DÉFINITION

La phénolphtaléine contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 3,3-bis(4-hydroxyphényl)isobenzofuran-1(3*H*)-one, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool.

La phénolphtaléine fond à une température voisine de 260 °C.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 25,0 mg de phénolphtaléine dans de l'*alcool R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant (solution A). Prélevez 2,0 mL de solution A, ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 50,0 mL avec de l'*alcool R* (solution A_1). Prélevez 10,0 mL de solution A, ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 50,0 mL avec de l'*alcool R* (solution A_2). Prélevez 2,0 mL de solution A, ajoutez 5,0 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 50,0 mL avec de l'*alcool R* (solution B). Examinée entre 220 nm et 250 nm (*2.2.25*), la solution A_1 présente un maximum d'absorption à 229 nm. L'absorbance spécifique à ce maximum de 229 nm est de 922 à 1018. Examinée entre 250 nm et 300 nm, la solution A_2 présente un maximum d'absorption à 276 nm. L'absorbance spécifique à ce maximum de 276 nm est de 142 à 158. Examinée entre 230 nm et 270 nm, la solution B présente un maximum d'absorption à 249 nm. L'absorbance spécifique à ce maximum de 249 nm est de 744 à 822.

B. Dissolvez 10 mg environ de phénolphtaléine dans de l'*alcool R*. Ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. La solution est rouge. Ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique dilué R,* la coloration disparaît.

ESSAI

Solution S. A 2,0 g de phénolphtaléine, ajoutez 40 mL d'*eau distillée R* et portez à ébullition. Refroidissez puis filtrez.

Aspect de la solution. Dissolvez 0,20 g de phénolphtaléine dans 5 mL d'*alcool R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,15 mL de *solution de bleu de bromothymol R1.* Ajoutez 0,05 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M,* la solution est jaune. Ajoutez 0,10 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M,* la solution est bleue.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*), en utilisant une *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,5 g de phénolphtaléine dans de l'*alcool R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec de l'*alcool R*. Prélevez 5 mL de solution et complétez à 100 mL avec de l'*alcool R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *fluorène R* dans de l'*alcool R,* ajoutez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec de l'*alcool R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de solution à examiner et 5 µL de chaque solution témoin. Développez sur un parcours correspondant aux deux tiers de la hauteur de la plaque, en utilisant un mélange de 50 volumes d'*acétone R* et de 50 volumes de *chlorure de méthylène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm, puis examinez à nouveau après avoir exposé la plaque à des vapeurs d'ammoniaque. S'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (100 ppm).

Sulfates (*2.4.13*). 15 mL de solution S satisfont à l'essai limite des sulfates (200 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). Chauffez au bain-marie 3 g de phénolphtaléine et 50 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pendant 5 min, puis filtrez. Evaporez le filtrat à siccité presque complète et dissolvez le résidu dans 30 mL d'*eau R*. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin à l'aide de 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de phénolphtaléine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de phénolphtaléine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de phénolphtaléine dans 5 mL de *diméthylformamide R*. Ajoutez 5 mL de *solution de carbonate de sodium R,* 10 mL de *solution de bicarbonate de sodium R,* 35 mL d'*eau R* et 50,0 mL d'*iode 0,05 M*. Ajoutez 10 mL de *chlorure de méthylène R* et 20 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Titrez l'excès d'iode par le *thiosulfate de sodium 0,1 M,* en présence de 0,3 mL de *solution d'amidon R,* ajouté vers la fin du titrage. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 3,979 mg de $C_{20}H_{14}O_4$.

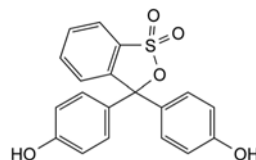
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0242
corrigé 6.0

PHÉNOLSULFONEPHTALÉINE

Phenolsulfonphthaleinum



$C_{19}H_{14}O_5S$ M_r 354,4
[143-74-8]

DÉFINITION

La phénolsulfonephtaléine (rouge de phénol) contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de 1,1-dioxyde de 3,3-bis(4-hydroxyphényl)-3*H*-2,1-benzoxathiole, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, rouge vif à rouge foncé, très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 10 mg de phénolsulfonephtaléine dans une solution de *carbonate de sodium R* à 10 g/L et complétez à 200,0 mL avec la solution de carbonate de sodium. Prélevez 5,0 mL de la solution obtenue et complétez à 100,0 mL avec une solution de *carbonate de sodium R* à 10 g/L. Examinée de 400 nm à 630 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 558 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 1900 à 2100.

B. Dissolvez 10 mg environ de phénolsulfonephtaléine dans 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et ajoutez 9 mL d'*eau R*. Il apparaît une coloration rouge foncé. A 5 mL de cette solution, ajoutez de l'*acide sulfurique dilué R* en léger excès. La coloration vire du rouge à l'orangé.

C. A 5 mL de solution préparée pour l'identification B, ajoutez 1 mL de *bromure-bromate 0,0167 M* et 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez et laissez reposer pendant 15 min. Alcalinisez par la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il se développe une intense coloration bleu-violet.

ESSAI

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g de phénolsulfonephtaléine dans de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 5 mL avec la même solution alcaline.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M.*

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 25 volumes d'*acide acétique glacial R,* de 25 volumes d'*eau R* et de 100 volumes d'*alcool tert-pentylique R*. Laissez sécher la plaque à l'air jusqu'à évaporation complète du solvant, puis exposez-la aux vapeurs d'*ammoniaque concentrée R*. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. Il peut apparaître une seule tache en plus de la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, mais elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Matière insoluble. A 1,0 g de phénolsulfonephtaléine finement pulvérisée, ajoutez 12 mL de *solution de bicarbonate de sodium R*. Laissez reposer pendant 1 h en agitant fréquemment, puis complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer pendant 15 h. Centrifugez à 2000-3000 *g* pendant 30 min. Décantez le surnageant, lavez le résidu avec 25 mL d'une solution de *bicarbonate de sodium R* à 10 g/L, puis avec 25 mL d'*eau R*. Desséchez à 100-105 °C. La masse du résidu n'est pas supérieure à 5 mg (0,5 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de phénolsulfonephtaléine pulvérisée, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 0,5 g de phénolsulfonephtaléine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,2 pour cent.

DOSAGE

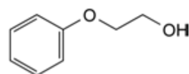
Dissolvez 0,900 g de phénolsulfonephtaléine dans 15 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 250,0 mL avec de l'*eau R*. Dans une fiole à bouchon rodé, introduisez 10,0 mL de cette solution, ajoutez 25 mL d'*acide acétique glacial R*, 20,0 mL de *bromate de potassium 0,0167 M*, 5 mL d'une solution de *bromure de potassium R* à 100 g/L et 5 mL d'*acide chlorhydrique R*. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min, puis ajoutez 10 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 100 g/L. Titrez immédiatement par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution d'amidon R*.

1 mL de *bromate de potassium 0,0167 M* correspond à 4,43 mg de $C_{19}H_{14}O_5S$.

01/2008:0781

PHÉNOXYÉTHANOL

Phenoxyethanolum



$C_8H_{10}O_2$ M_r 138,2

[122-99-6]

DÉFINITION

2-Phénoxyéthanol.

Teneur : 99,0 pour cent *m/m* à 100,5 pour cent *m/m*.

CARACTÈRES

Aspect : liquide légèrement visqueux, incolore.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, miscible à l'acétone, à l'éthanol à 96 pour cent et au glycérol, peu soluble dans l'huile d'arachide et dans l'huile d'olive.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,537 à 1,539.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 80,0 mg de phénoxyéthanol dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Région spectrale : 240-350 nm.

Maximums d'absorption : à 269 nm et 275 nm.

Absorbances spécifiques aux maximums d'absorption :

– à 269 nm : 95 à 105,
– à 275 nm : 75 à 85.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *phénoxyéthanol SCR*.

D. Agitez 2 mL de phénoxyéthanol avec un mélange de 4 g de *permanganate de potassium R*, de 5,4 g de *carbonate de sodium R* et de 75 mL d'*eau R* pendant 30 min. Ajoutez 25 g de *chlorure de sodium R* et agitez continuellement pendant 60 min. Filtrez et acidifiez par de l'*acide chlorhydrique R* jusqu'à environ pH 1,7. Le point de fusion (*2.2.14*) du précipité, après recristallisation dans l'*eau R*, est de 96 °C à 99 °C.

ESSAI

Densité (*2.2.5*) : 1,105 à 1,110.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 1,25 g de *laurate de méthyle R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 5,0 g de phénoxyéthanol dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 5,0 g de phénoxyéthanol dans du *chlorure de méthylène R*, ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin. Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a), ajoutez 10,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Colonne :

– *matériau* : verre,
– *dimensions* : *l* = 1,5 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *terre d'infusoires silanisée pour chromatographie en phase gazeuse R* (150-180 µm) imprégnée de 3 pour cent *m/m* de *polyméthylphénylsiloxane R*.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Température :

– *colonne* : 130 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 200 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention du phénoxyéthanol.

Ordre d'élution : phénoxyéthanol, laurate de méthyle.

Temps de rétention : phénoxyéthanol = environ 5 min.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 12 entre les pics dus au phénoxyéthanol et au laurate de méthyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,
– le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) ne présente pas de pic dont le temps de rétention est le même que celui du pic dû à l'étalon interne.

Limite :

– *total* : calculez le rapport *R* entre la surface du pic dû au phénoxyéthanol et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin ; s'il apparaît d'autres pics que le pic principal et le pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b), calculez le rapport entre la somme de la surface de ces pics et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à *R* (1,0 pour cent).

Phénol : au maximum 0,1 pour cent.

Dissolvez 1,00 g de phénoxyéthanol dans 50 mL de *chlorure de méthylène R*. Ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 10 mL d'*eau R*. Agitez. Lavez la phase supérieure avec 2 fois 20 mL de *chlorure de méthylène R* et complétez la phase supérieure à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution au maximum d'absorption à 287 nm. L'absorbance est au maximum de 0,27.

DOSAGE

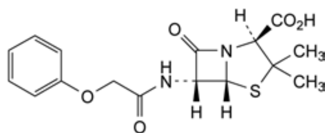
Dans une fiole à acétylation équipée d'un réfrigérant à air, introduisez 2,000 g de phénoxyéthanol. Ajoutez 10,0 mL de *solution d'anhydride acétique R1* récemment préparée. Chauffez au bain-marie pendant 45 min en agitant fréquemment. Refroidissez avant d'ajouter avec précaution 10 mL d'*eau R,* puis chauffez pendant encore 2 min. Refroidissez, ajoutez 10 mL de *butanol R* et agitez vigoureusement. Titrez l'excès d'acide acétique par l'*hydroxyde de sodium 1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Effectuez un titrage à blanc. La différence entre les 2 titrages représente la quantité d'anhydride acétique nécessaire à l'acétylation de la substance à examiner.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 0,1382 g de $C_8H_{10}O_2$.

01/2008:0148
corrigé 6.1

PHÉNOXYMÉTHYLPÉNICILLINE

Phenoxymethylpenicillinum



$C_{16}H_{18}N_2O_5S$ M_r 350,4
[87-08-1]

DÉFINITION

Acide (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[(phénoxyacétyl)-amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique.

Substance élaborée par certaines souches de *Penicillium notatum* ou par d'autres organismes apparentés, dans un milieu de culture additionné d'un précurseur approprié, ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent pour la somme des teneurs pour cent en phénoxyméthylpénicilline et en 4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. pH (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *phénoxyméthylpénicilline SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de phénoxyméthylpénicilline dans 5 mL d'*acétone R.*

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *phénoxyméthylpénicilline SCR* dans 5 mL d'*acétone R.*

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *benzylpénicilline potassique SCR* et 25 mg de *phénoxyméthylpénicilline potassique SCR* dans 5 mL d'*eau R.*

Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R.*

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*acétone R* et 70 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 154 g/L ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R.*

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 150 mm et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez environ 2 mg de phénoxyméthylpénicilline. Humectez avec 0,05 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R*. Mélangez le contenu du tube en tournant. La solution est brun-rouge. Placez le tube au bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration brun-rouge foncé.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 2,4 à 4,0.

Mettez en suspension 50 mg de phénoxyméthylpénicilline dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R.*

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 186 à + 200 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de phénoxyméthylpénicilline dans du *butanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de dissolution. A 250 mL de *solution de phosphate monopotassique 0,2 M R,* ajoutez 500 mL d'*eau R* et ajustez à pH 6,5 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 8,4 g/L. Complétez à 1000 mL avec de l'*eau R.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de phénoxyméthylpénicilline dans le mélange de dissolution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de dissolution.

Solution à examiner (b). Préparez immédiatement avant l'emploi. Dissolvez 80,0 mg de phénoxyméthylpénicilline dans le mélange de dissolution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de dissolution.

Solution témoin (a). Dissolvez 55,0 mg de *phénoxyméthylpénicilline potassique SCR* dans le mélange de dissolution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de dissolution.

Solution témoin (b). Dissolvez 4,0 mg de *4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline potassique SCR* dans le mélange de dissolution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de dissolution. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de dissolution.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *phénoxyméthylpénicilline potassique SCR* et 10 mg de *benzylpénicilline sodique SCR* (impureté A) dans le mélange de dissolution, puis complétez à 50 mL avec le mélange de dissolution.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20 mL avec le mélange de dissolution. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec le mélange de dissolution.

Solution témoin (e). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 25,0 mL avec le mélange de dissolution.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *solution tampon phosphate pH 3,5 R, méthanol R, eau R* (10:30:60 *V/V/V*),

– *phase mobile B : solution tampon phosphate pH 3,5 R, eau R, méthanol R* (10:35:55 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - t_R	60	40
t_R - (t_R + 20)	60 → 0	40 → 100
(t_R + 20) - (t_R + 35)	0	100
(t_R + 35) - (t_R + 50)	0 → 60	100 → 40

t_R = temps de rétention de la phénoxyméthylpénicilline déterminé avec la solution témoin (d)

Si la composition de la phase mobile a été ajustée pour atteindre la résolution demandée, la composition ajustée sera appliquée au temps 0 dans le gradient et au dosage.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL des solutions témoins (c), (d) et (e) en élution isocratique avec la phase mobile à la composition initiale et 20 µL de solution à examiner (b) selon le gradient décrit sous Phase mobile ; injectez le mélange de dissolution comme blanc selon le gradient décrit sous Phase mobile.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 6,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la phénoxyméthylpénicilline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ; si nécessaire, ajustez le rapport A:B de la phase mobile ;

– *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) ;

– *coefficient de distribution massique* : 5,0 à 7,0 pour le pic dû à la phénoxyméthylpénicilline (2nd pic) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (1 pour cent),

– *limite d'exclusion* : ne tenez pas compte du pic dû à la 4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline.

4-Hydroxyphénoxyméthylpénicilline. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : composition initiale du mélange des phases mobiles A et B, ajustée le cas échéant.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (b).

Limite :

– *4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline* : au maximum 4,0 pour cent (substance anhydre).

Calculez cette teneur pour cent en la multipliant, le cas échéant, par le facteur de correction fourni avec la SCR.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g de phénoxyméthylpénicilline.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : composition initiale du mélange des phases mobiles A et B, ajustée le cas échéant.

Injection : solution à examiner (a) et solutions témoins (a) et (b).

Conformité du système : solution témoin (a) :

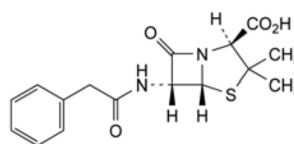
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en phénoxyméthylpénicilline en multipliant par 0,902 la teneur pour cent en phénoxyméthylpénicilline potassique. Calculez la teneur pour cent en 4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline en multipliant le cas échéant par le facteur de correction fourni avec la SCR.

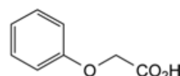
CONSERVATION

En récipient étanche.

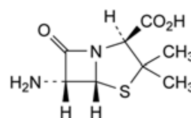
IMPURETÉS



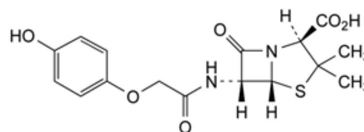
A. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[(phénylacétyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (benzylpénicilline),



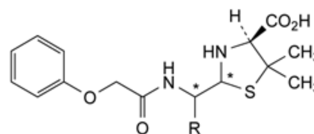
B. acide phénoxyacétique,



C. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),



D. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[[2-(4-hydroxyphénoxy)acétyl]amino]-4-thia- 1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline),



E. R = CO_2H : acide (4*S*)-2-[carboxy[(phénoxyacétyl)amino]-méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques de phénoxyméthylpénicilline),

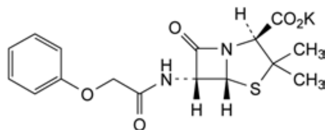
F. R = H : acide (2*RS*,4*S*)-5,5-diméthyl-2-[[(phénoxyacétyl)-amino]méthyl]thiazolidine-4-carboxylique (acides pénilloïques de phénoxyméthylpénicilline).

Monographies P

01/2008:0149
corrigé 6.1

PHÉNOXYMÉTHYLPÉNICILLINE POTASSIQUE

Phenoxymethylpenicillinum kalicum



$C_{16}H_{17}KN_2O_5S$ M_r 388,5
[132-98-9]

DÉFINITION

(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-Diméthyl-7-oxo-6-[(phénoxyacétyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de potassium.

Substance élaborée par certaines souches de *Penicillium notatum* ou par d'autres organismes apparentés, dans un milieu de culture additionné d'un précurseur approprié, ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent pour la somme des teneurs pour cent en phénoxyméthylpénicilline potassique et en 4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline potassique (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *phénoxyméthylpénicilline potassique SCR.*

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de phénoxyméthylpénicilline potassique dans 5 mL d'*eau R*.
Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *phénoxyméthylpénicilline potassique SCR* dans 5 mL d'*eau R*.
Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *benzylpénicilline potassique SCR* et 25 mg de *phénoxyméthylpénicilline potassique SCR* dans 5 mL d'*eau R*.
Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R.*
Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*acétone R* et 70 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 154 g/L ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*.
Dépôt : 1 µL.
Développement : sur un parcours de 15 cm.
Séchage : à l'air.
Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.
Conformité du système : solution témoin (b) :
– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 150 mm et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez environ 2 mg de phénoxyméthylpénicilline potassique. Humectez avec 0,05 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R*. Mélangez le contenu du tube en tournant. La solution est brun-rouge. Placez le tube au bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration brun-rouge foncé.

D. La phénoxyméthylpénicilline potassique donne la réaction (a) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 7,5.

Dissolvez 50 mg de phénoxyméthylpénicilline potassique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 215 à + 230 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de phénoxyméthylpénicilline potassique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de dissolution. A 250 mL de *solution de phosphate monopotassique 0,2 M R,* ajoutez 500 mL d'*eau R* et ajustez à pH 6,5 avec une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 8,4 g/L. Complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de phénoxyméthylpénicilline potassique dans le mélange de dissolution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de dissolution.

Solution à examiner (b). Préparez immédiatement avant l'emploi. Dissolvez 80,0 mg de phénoxyméthylpénicilline potassique dans le mélange de dissolution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de dissolution.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *phénoxyméthylpénicilline potassique SCR* dans le mélange de dissolution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de dissolution.

Solution témoin (b). Dissolvez 4,0 mg de *4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline potassique SCR* dans le mélange de dissolution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de dissolution. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de dissolution.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *phénoxyméthylpénicilline potassique SCR* et 10 mg de *benzylpénicilline sodique SCR* (impureté A) dans le mélange de dissolution, puis complétez à 50 mL avec le mélange de dissolution.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20 mL avec le mélange de dissolution. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec le mélange de dissolution.

Solution témoin (e). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 25,0 mL avec le mélange de dissolution.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :
– *phase mobile A* : *solution tampon phosphate pH 3,5 R, méthanol R, eau R* (10:30:60 *V/V/V*),
– *phase mobile B* : *solution tampon phosphate pH 3,5 R, eau R, méthanol R* (10:35:55 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - t_R	60	40
t_R - (t_R+ 20)	60 → 0	40 → 100
(t_R+ 20) - (t_R+ 35)	0	100
(t_R+ 35) - (t_R+ 50)	0 → 60	100 → 40

t_R = temps de rétention de la phénoxyméthylpénicilline déterminé avec la solution témoin (d)

Monographies P

Si la composition de la phase mobile a été ajustée pour atteindre la résolution demandée, la composition ajustée sera appliquée au temps 0 dans le gradient et au dosage.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL des solutions témoins (c), (d) et (e) en élution isocratique avec la phase mobile à la composition initiale et 20 µL de solution à examiner (b) selon le gradient décrit sous Phase mobile ; injectez le mélange de dissolution comme blanc selon le gradient décrit sous Phase mobile.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 6,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la phénoxyméthylpénicilline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ; si nécessaire, ajustez le rapport A:B de la phase mobile ;
– *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) ;
– *coefficient de distribution massique* : 5,0 à 7,0 pour le pic dû à la phénoxyméthylpénicilline (2nd pic) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : ne tenez pas compte du pic dû à la 4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline.

4-Hydroxyphénoxyméthylpénicilline potassique. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : composition initiale du mélange des phases mobiles A et B, ajustée le cas échéant.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (b).

Limite :

– *4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline potassique* : au maximum 4,0 pour cent (substance anhydre).

Calculez cette teneur pour cent en la multipliant, le cas échéant, par le facteur de correction fourni avec la SCR.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,000 g de phénoxyméthylpénicilline potassique.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : composition initiale du mélange des phases mobiles A et B, ajustée le cas échéant.

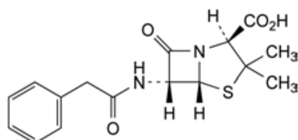
Injection : solution à examiner (a) et solutions témoins (a) et (b).

Conformité du système : solution témoin (a) :

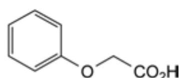
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en phénoxyméthylpénicilline potassique et en 4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline potassique.

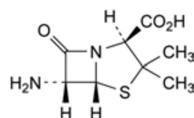
IMPURETÉS



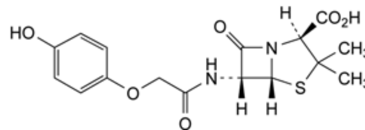
A. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[(phénylacétyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (benzylpénicilline),



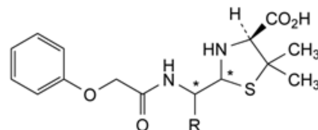
B. acide phénoxyacétique,



C. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),



D. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[[2-(4-hydroxyphénoxy)acétyl]amino]-4-thia- 1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (4-hydroxyphénoxyméthylpénicilline),



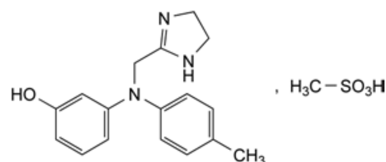
E. R = CO_2H : acide (4*S*)-2-[carboxy[(phénoxyacétyl)amino]-méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques de phénoxyméthylpénicilline),

F. R = H : acide (2*RS*,4*S*)-5,5-diméthyl-2-[[(phénoxyacétyl)-amino]méthyl]thiazolidine-4-carboxylique (acides pénilloïques de phénoxyméthylpénicilline).

01/2011:1138

PHENTOLAMINE (MÉSILATE DE)

Phentolamini mesilas



$C_{18}H_{23}N_3O_4S$ M_r 377,5

[65-28-1]

DÉFINITION

Méthanesulfonate de 3-[[(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)méthyl](4-méthylphényl)amino]phénol.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

PRODUCTION

La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation de mésilates d'alkyles. La formation de tels composés est particulièrement probable lorsque le milieu de réaction contient des alcools inférieurs. Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que les mésilates d'alkyles ne sont pas détectables dans le produit final.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : C, E.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 178 °C à 182 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 60,0 mg de mésilate de phentolamine dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R.*

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 278 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 220 à 245.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *mésilate de phentolamine SCR.*

D. Dissolvez 0,5 g de mésilate de phentolamine dans un mélange de 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 5 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 g/L. Ajoutez 0,5 mL d'une solution de *vanadate d'ammonium R* à 5 g/L. Il se forme un précipité vert clair.

E. Mélangez 50 mg de mésilate de phentolamine avec 0,2 g d'*hydroxyde de sodium R.* Chauffez jusqu'à fusion du mélange et continuez de chauffer pendant quelques secondes. Laissez refroidir, ajoutez 0,5 mL d'*eau R* chaude, acidifiez avec de l'*acide chlorhydrique dilué R* et chauffez. Il se forme du dioxyde de soufre qui colore en bleu le *papier amidonné à l'iodate de potassium R* humide.

ESSAI

Acidité. Dissolvez 0,1 g de mésilate de phentolamine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R.* Si la solution est rouge, le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,05 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M.*

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de mésilate de phentolamine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *phentolamine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A et C) dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice phénylsilylé pour chromatographie R1* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 33 volumes d'*acétonitrile R1* et 67 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 0,5 g/L préalablement ajustée à pH 5,9 avec de l'*acide acétique dilué R.*

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la phentolamine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *phentolamine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A et C.

Rétention relative par rapport à la phentolamine (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,7 ; impureté C = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à la phentolamine et à l'impureté C.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 1,7,
– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de mésilate de phentolamine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de mésilate de phentolamine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de mésilate de phentolamine dans 100 mL de *2-propanol R1.* Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M* sous un courant d'azote. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant une électrode indicatrice de verre et une électrode de référence au calomel contenant une solution saturée de *chlorure de tétraméthylammonium R* dans du *2-propanol R1.* Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M* correspond à 37,75 mg de $C_{18}H_{23}N_3O_4S$.

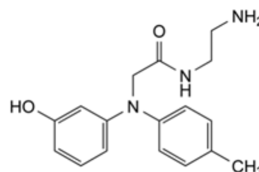
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

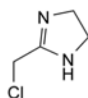
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

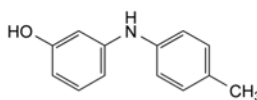
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C.*



A. *N*-(2-aminoéthyl)-2-[(3-hydroxyphényl)(4-méthylphényl)amino]acétamide,



B. 2-(chlorométhyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazole,

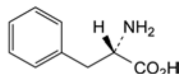


C. 3-[(4-méthylphényl)amino]phénol.

01/2008:0782
corrigé 6.0

PHÉNYLALANINE

Phenylalaninum



$C_9H_{11}NO_2$ M_r 165,2
[63-91-2]

DÉFINITION

La phénylalanine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide (*S*)-2-amino-3-phénylpropanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou paillettes blanches brillantes, assez solubles dans l'eau, très peu solubles dans l'alcool. La phénylalanine se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez la phénylalanine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *phénylalanine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. A 10 mg environ de phénylalanine, ajoutez 0,5 g de *nitrate de potassium R* et 2 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez au bain-marie pendant 20 min. Laissez refroidir. Ajoutez 5 mL d'une solution de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* à 50 g/L et laissez reposer dans de l'eau glacée pendant 10 min. Ajoutez 9 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. Il se développe une coloration rouge-violet à brun-violet.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,5 g de phénylalanine dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 10 mL avec le même acide. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 0,50 g de phénylalanine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de – 33,0 à – 35,5.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de phénylalanine dans un mélange à volumes égaux d'*acide acétique glacial R* et d'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acide acétique glacial R* et d'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *phénylalanine SCR* dans un mélange à volumes égaux d'*acide acétique glacial R* et d'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acide acétique glacial R* et d'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *phénylalanine SCR* et 10 mg de *tyrosine SCR* dans un mélange à volumes égaux d'*acide acétique glacial R* et d'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même mélange de solvants.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 20 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez la *solution de ninhydrine R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Dissolvez 0,25 g de phénylalanine dans 3 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution, sans addition ultérieure d'acide nitrique, satisfait à l'essai limite des chlorures (200 ppm).

Sulfates (*2.4.13*). Dissolvez 0,5 g de phénylalanine dans un mélange de 5 volumes d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 25 volumes d'*eau distillée R* et complétez à 15 mL avec le même mélange de solvants. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Ammonium (*2.4.1*). 50 mg de phénylalanine satisfont à l'essai limite B de l'ammonium (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,0 g de phénylalanine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 2,0 g de phénylalanine satisfont à l'essai limite D des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de phénylalanine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de phénylalanine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de phénylalanine dans 3 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 16,52 mg de $C_9H_{11}NO_2$.

CONSERVATION

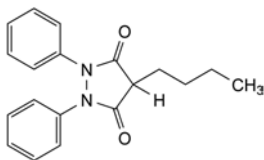
A l'abri de la lumière.

Monographies P

01/2008:0422

PHÉNYLBUTAZONE

Phenylbutazonum



$C_{19}H_{20}N_2O_2$ — M_r 308,4
[50-33-9]

DÉFINITION

4-Butyl-1,2-diphénylpyrazolidine-3,5-dione.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool. La phénylbutazone se dissout dans les solutions alcalines.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 104 °C à 107 °C.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de phénylbutazone dans un mélange à volumes égaux d'*éthanol R* et de *chlorure de méthylène R* et complétez à 25 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *phénylbutazone SCR* dans un mélange à volumes égaux d'*éthanol R* et de *chlorure de méthylène R* et complétez à 25 mL avec le même mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice* GF_{254} *pour CCM R*.

Phase mobile : *acétone R, chlorure de méthylène R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *phénylbutazone SCR*.

D. A 0,1 g de phénylbutazone, ajoutez 1 mL d'*acide acétique glacial R* et 2 mL d'*acide chlorhydrique R*. Chauffez à reflux pendant 30 min, puis refroidissez. Ajoutez 10 mL d'*eau R* et filtrez. Au filtrat, ajoutez 3 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 7 g/L. Il se développe une coloration jaune. A 1 mL de cette solution, ajoutez une solution de 10 mg de *β-naphtol R* dans 5 mL de *solution de carbonate de sodium R*. Il se forme un précipité rouge-brun à rouge-violet.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de phénylbutazone dans 20 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* en agitant et maintenez la solution à 25 °C pendant 3 h.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*).

Acidité ou alcalinité. Chauffez à ébullition 1,0 g de phénylbutazone dans 50 mL d'*eau R*. Refroidissez dans récipient fermé en agitant, puis filtrez. A 25 mL du filtrat, ajoutez 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. Après addition de 0,6 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*, la solution est rouge ou orangée.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,20 pour la solution S à 420 nm sous une épaisseur de 4 cm.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 100,0 mg de phénylbutazone dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté B de phénylbutazone SCR* et 5 mg de *1,2-diphénylhydrazine R* dans de l'*acétonitrile R*, ajoutez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 50 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 2,5 mL de solution et complétez à 10 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 1,0 mg de *benzidine R* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 1,36 g d'*acétate de sodium R* dans de l'*eau R*, ajustez à pH 5,2 avec une solution d'*acide citrique R* à 52,5 g/L et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	70	30
10 - 20	70 → 40	30 → 60
20 - 35	40	60
35 - 40	40 → 70	60 → 30

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 20 µL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (a) et (b).

Rétention relative par rapport à la phénylbutazone (temps de rétention = environ 13 min) : impureté E = environ 0,2 ; impureté A = environ 0,5 ; impureté B = environ 1,2 ; impureté C = environ 1,3 ; impureté D = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la phénylbutazone et à l'impureté B.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 0,55,
– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,25 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,20 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),

Monographies P

– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,025 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic correspondant à l'impureté E.

Impureté E. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : solution à examiner et solution témoin (c).

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal.

Limite :

– *impureté E* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (5 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de phénylbutazone satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sous vide à 80 °C pendant 4 h sur 1,000 g de phénylbutazone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de phénylbutazone.

DOSAGE

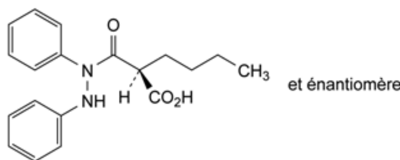
Dissolvez 0,250 g de phénylbutazone dans 25 mL d'*acétone R* et ajoutez 0,5 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à coloration bleue persistant pendant 15 s. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 30,84 mg de $C_{19}H_{20}N_2O_2$.

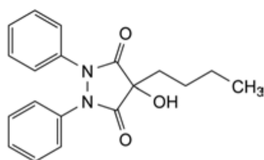
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



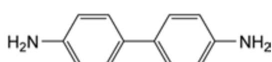
A. acide (2*RS*)-2-[(1,2-diphényldiazanyl)carbonyl]hexanoïque,



B. 4-butyl-4-hydroxy-1,2-diphénylpyrazolidine-3,5-dione,

C. C_6H_5-NH-NH-C_6H_5 : 1,2-diphényldiazane, (1,2-diphénylhydrazine),

D. C_6H_5-N=N-C_6H_5 : 1,2-diphényldiazène,

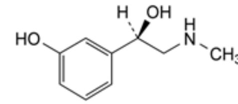


E. biphényle-4,4′-diamine (benzidine).

01/2008:1035
corrigé 7.0

PHÉNYLÉPHRINE

Phenylephrinum



$C_9H_{13}NO_2$ M_r 167,2
[59-42-7]

DÉFINITION

(1*R*)-1-(3-Hydroxyphényl)-2-(méthylamino)éthanol.

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La phényléphrine se dissout dans les acides minéraux dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

F : environ 174 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *phényléphrine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants. Un mélange à volumes égaux de *chlorure de méthylène R* et d'acide chlorhydrique méthanolique (*acide chlorhydrique R* dilué au 1/10 avec du *méthanol R*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g de phényléphrine dans le mélange de solvants et complétez à 5 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *phényléphrine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 1 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (0,5:25:70 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air froid.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. Pulvérisez une solution de *sel de rouge solide B R* à 1 g/L dans une solution de *carbonate de sodium R* à 50 g/L, puis examinez à la lumière du jour.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez environ 10 mg de phényléphrine dans 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*, ajoutez 0,05 mL de *solution de sulfate de cuivre R* et 1 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 200 g/L. Il se développe une coloration violette. Ajoutez 1 mL d'*éther R* et agitez. La phase supérieure reste incolore.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1 g de phényléphrine dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 10 mL avec le même acide.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 53 à – 57 (substance desséchée).

Dissolvez 1,250 g de phényléphrine dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acide chlorhydrique dilué R,* phase mobile B, phase mobile A (5:200:800 *V/V/V*).

Tampon pH 2,8. Dissolvez 3,25 g d'*octanesulfonate de sodium monohydraté R* dans 1000 mL d'*eau R* en agitant pendant 30 min et ajustez à pH 2,8 avec de l'*acide phosphorique dilué R.*

Solution à examiner. Dissolvez 41,0 mg de phényléphrine dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'une ampoule de *chlorhydrate de phényléphrine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés C et E) dans 2,0 mL du mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,055 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acétonitrile R1,* tampon pH 2,8 (10:90 *V/V*),
– *phase mobile B* : tampon pH 2,8, *acétonitrile R1* (10:90 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	93	7
3 - 13	93 → 70	7 → 30
13 - 14	70 → 93	30 → 7

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport à la phényléphrine (temps de rétention = environ 2,8 min) : impureté C = environ 1,3 ; impureté E = environ 3,6.

Conformité du système :

– *facteur de symétrie* : au maximum 1,9 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,
– *rapport pic/vallée* : au minimum 5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la phényléphrine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté C = 0,5 ; impureté E = 0,5 ;
– *impuretés C, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de phényléphrine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de phényléphrine.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de phényléphrine dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R.* Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 16,72 mg de $C_9H_{13}NO_2$.

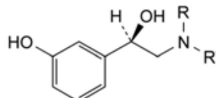
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

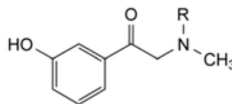
Impuretés spécifiées : C, E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, D.*



A. R = R′ = H : (1*R*)-2-amino-1-(3-hydroxyphényl)éthanol (norphényléphrine),

D. R = CH_2-C_6H_5, R′ = CH_3 : (1*R*)-2-(benzylméthylamino)-1-(3-hydroxyphényl)éthanol (benzylphényléphrine),



C. R = H : 1-(3-hydroxyphényl)-2-(méthylamino)éthanone (phényléphrone),

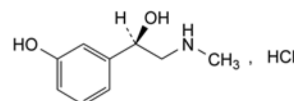
E. R = CH_2-C_6H_5 : 2-(benzylméthylamino)-1-(3-hydroxyphényl)éthanone (benzylphényléphrone).

Monographies P

01/2008:0632
corrigé 7.0

PHÉNYLÉPHRINE (CHLORHYDRATE DE)

Phenylephrini hydrochloridum



$C_9H_{14}ClNO_2$ M_r 203,7
[61-76-7]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (1*R*)-1-(3-hydroxyphényl)-2-(méthylamino)éthanol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 143 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C, E.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Point de fusion (*2.2.14*) : 171 °C à 176 °C.

Dissolvez 0,3 g de chlorhydrate de phényléphrine dans 3 mL d'*eau R* et ajoutez 1 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Amorcez la cristallisation en frottant la paroi du tube avec une baguette de verre. Lavez les cristaux avec de l'*eau R* glacée et séchez-les à 105 °C pendant 2 h.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *chlorhydrate de phényléphrine SCR.*

D. Dissolvez environ 10 mg de chlorhydrate de phényléphrine dans 1 mL d'*eau R* et ajoutez 0,05 mL d'une solution de *sulfate de cuivre R* à 125 g/L et 1 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 200 g/L. Il apparaît une coloration violette. Ajoutez 1 mL d'*éther R* et agitez. La phase supérieure reste incolore.

E. Le chlorhydrate de phényléphrine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,00 g de chlorhydrate de phényléphrine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 43 à – 47 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : phase mobile B, phase mobile A (20:80 *V/V*).

Tampon pH 2,8. Dissolvez 3,25 g d'*octanesulfonate de sodium monohydraté R* dans 1000 mL d'*eau R* en agitant pendant 30 min et ajustez à pH 2,8 avec de l'*acide phosphorique dilué R*.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de phényléphrine dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'une ampoule de *chlorhydrate de phényléphrine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés C et E) dans 2,0 mL du mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,055 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acétonitrile R1*, tampon pH 2,8 (10:90 *V/V*),
– *phase mobile B* : tampon pH 2,8, *acétonitrile R1* (10:90 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	93	7
3 - 13	93 → 70	7 → 30
13 - 14	70 → 93	30 → 7

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport à la phényléphrine (temps de rétention = environ 2,8 min) : impureté C = environ 1,3 ; impureté E = environ 3,6.

Conformité du système :

– *facteur de symétrie* : au maximum 1,9 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,
– *rapport pic/vallée* : au minimum 5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la phényléphrine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté C = 0,5 ; impureté E = 0,5 ;
– *impuretés C, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm, déterminé avec la solution S.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de phényléphrine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de phényléphrine.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de chlorhydrate de phényléphrine dans un mélange de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et de 80 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par la *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL de *solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 20,37 mg de $C_9H_{14}ClNO_2$.

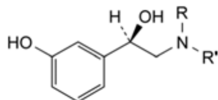
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : C, E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés

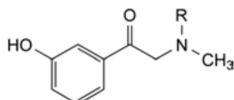
Monographies P

ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : A, D.



A. R = R′ = H : (1*R*)-2-amino-1-(3-hydroxyphényl)éthanol (norphényléphrine),

D. R = CH_2-C_6H_5, R′ = CH_3 : (1*R*)-2-(benzylméthylamino)-1-(3-hydroxyphényl)éthanol (benzylphényléphrine),



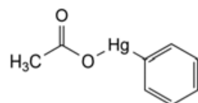
C. R = H : 1-(3-hydroxyphényl)-2-(méthylamino)éthanone (phényléphrone),

E. R = CH_2-C_6H_5 : 2-(benzylméthylamino)-1-(3-hydroxyphényl)éthanone (benzylphényléphrone).

01/2008:2042

PHÉNYLMERCURE (ACÉTATE DE)

Phenylhydrargyri acetas



$C_8H_8HgO_2$ M_r 336,7
[62-38-4]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou jaunâtre, ou petits cristaux incolores.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence de l'acétate de phénylmercure de la Ph. Eur.*

B. A 5 mL de solution S (voir Essai) ajoutez 5 mL d'*eau R* et 0,1 mL de *solution de sulfure de sodium R*. Il se forme un précipité blanc qui s'assombrit lentement à la chaleur.

C. A 10 mL de solution S, ajoutez 2 mL de *solution d'iodure de potassium R* et agitez vigoureusement. Filtrez. Le filtrat donne la réaction (b) des acétates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,250 g d'acétate de phénylmercure dans 40 mL d'*eau R* chauffée à ébullition. Laissez refroidir, puis complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Préparez la solution immédiatement avant l'emploi.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et elle est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Sels de mercure ionisé : au maximum 0,2 pour cent.

A 2 mL de solution S ajoutez 8 mL d'*eau R*, 2 mL de *solution d'iodure de potassium R* et 3 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Filtrez. Le filtrat n'est pas plus coloré que la solution d'iodure de potassium utilisée. Lavez le précipité avec 3 mL d'*eau R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage, ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (*2.4.8*). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Composés polymercuriques du benzène : au maximum 1,5 pour cent.

Agitez 0,2 g d'acétate de phénylmercure avec 10 mL d'*acétone R*. Filtrez. Lavez le résidu avec 2 fois 5 mL d'*acétone R*. Desséchez le résidu à 105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 3 mg.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 45 °C pendant 15 h sur 0,500 g d'acétate de phénylmercure.

DOSAGE

Dissolvez en chauffant 0,300 g d'acétate de phénylmercure dans 100 mL d'*eau R*. Refroidissez et ajoutez 3 mL d'*acide nitrique R*. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 2 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2* jusqu'à coloration jaune-rouge persistante.

1 mL de *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* correspond à 33,67 mg d'acétate de phénylmercure.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0103

PHÉNYLMERCURE (BORATE DE)

Phenylhydrargyri boras

DÉFINITION

Composé équimoléculaire d'orthoborate de phénylmercure et d'hydroxyde de phénylmercure ($C_{12}H_{13}BHg_2O_4$; M_r 633) ou de sa forme déshydratée (métaborate, $C_{12}H_{11}BHg_2O_3$; M_r 615) ou d'un mélange des 2 composés.

Teneur :

– *mercure* (Hg ; A_r 200,6) : 64,5 pour cent à 66,0 pour cent (substance desséchée),
– *borates exprimés en H_3BO_3* : 9,8 pour cent à 10,3 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou légèrement jaunâtre, ou cristaux incolores brillants.

Solubilité : peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *spectre de référence du borate de phénylmercure de la Ph. Eur.*

B. A 2 mL de la solution S (voir Essai), ajoutez 8 mL d'*eau R* et 0,1 mL de *solution de sulfure de sodium R*. Il se forme un précipité blanc qui, par chauffage, noircit lentement.

C. Dissolvez environ 20 mg de borate de phénylmercure dans 2 mL de *méthanol R*. La solution est limpide et incolore. Enflammée, elle brûle en donnant une flamme bordée de vert.

Monographies P

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,25 g de borate de phénylmercure en le dispersant sur la surface de 25 mL d'*eau R* bouillante. Refroidissez et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Sels de mercure ionisé : au maximum 0,01 pour cent.

A 10 mL de la solution S, ajoutez 2 mL de *solution d'iodure de potassium R* et 3 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, puis filtrez. Le filtrat est incolore. Lavez le précipité avec 3 mL d'*eau R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage. Ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de la solution satisfont à l'essai A des métaux lourds (*2.4.8*). Préparez la solution témoin avec un mélange de 2,5 mL de *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R* et de 7,5 mL d'*eau R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 45 °C pendant 15 h ± 30 min sur 0,50 g de borate de phénylmercure.

DOSAGE

Mercure. Dissolvez 0,300 g de borate de phénylmercure dans 100 mL d'*eau R* et ajoutez 3 mL d'*acide nitrique R*. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 2 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2* jusqu'à obtention d'une couleur jaune-rouge persistante.

1 mL de *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* correspond à 20,06 mg de Hg.

Borates. Dissolvez 0,600 g de borate de phénylmercure dans 25 mL d'*eau R* en chauffant. Dissolvez ensuite à chaud 10 g de *sorbitol R*, puis refroidissez. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R* jusqu'à obtention d'une couleur rose persistante. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 6,18 mg de H_3BO_3.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0783

PHÉNYLMERCURE (NITRATE DE)

Phenylhydrargyri nitras

DÉFINITION

Mélange de nitrate de phénylmercure ($C_6H_5HgNO_3$; M_r 339,7) et d'hydroxyde de phénylmercure (C_6H_5HgOH ; M_r 294,7).

Teneur : 62,5 pour cent à 64,0 pour cent de Hg (A_r 200,6) (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou jaune pâle.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans l'eau chaude. Le nitrate de phénylmercure se dissout dans le glycérol et dans les huiles grasses.

IDENTIFICATION

A. A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 8 mL d'*eau R* et 0,1 mL de *solution de sulfure de sodium R*. Il se forme un précipité blanc qui, par chauffage, noircit lentement.

B. A 1 mL d'une solution saturée de nitrate de phénylmercure, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Il se forme un précipité blanc, floconneux.

C. A 5 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, 2 mL de *chlorure de méthylène R* et 0,2 mL de *solution de dithizone R*. Agitez. La couche inférieure se colore en jaune orangé.

D. Environ 10 mg de nitrate de phénylmercure donnent la réaction des nitrates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Chauffez à ébullition en agitant 0,1 g de nitrate de phénylmercure avec 45 mL d'*eau R*. Refroidissez, filtrez et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Aspect de la solution. La solution S est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Composés mercuriques inorganiques : au maximum 0,1 pour cent.

A 10 mL de solution S, ajoutez 2 mL de *solution d'iodure de potassium R* et 3 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, puis filtrez. Le filtrat est incolore. Lavez le précipité avec 2 mL d'*eau R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage. Ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A des métaux lourds (*2.4.8*). Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sous vide pendant 24 h sur 1,000 g de nitrate de phénylmercure.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de nitrate de phénylmercure dans un mélange de 10 mL d'*acide nitrique dilué R* et de 90 mL d'*eau R* en chauffant jusqu'à ébullition. Refroidissez à 15-20 °C. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 2 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2* jusqu'à obtention d'une couleur jaune-rouge persistante. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* correspond à 20,06 mg de Hg.

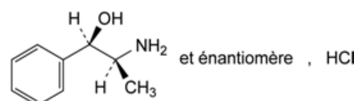
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0683
corrigé 6.0

PHÉNYLPROPANOLAMINE (CHLORHYDRATE DE)

Phenylpropanolamini hydrochloridum



$C_9H_{14}ClNO$ M_r 187,7
[154-41-6]

DÉFINITION

Le chlorhydrate de phénylpropanolamine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,5 pour cent de chlorhydrate de (1*RS*,2*SR*)-2-amino-1-phénylpropan-1-ol, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) du chlorhydrate de phénylpropanolamine est de 194 °C à 197 °C.

B. Examinez le chlorhydrate de phénylpropanolamine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate de phénylpropanolamine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles, sans effectuer une nouvelle cristallisation.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de phénylpropanolamine dans 5 mL d'*eau R*, ajoutez 0,2 mL de *solution de sulfate de cuivre R* et 0,3 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il se développe une coloration violette. Ajoutez 2 mL d'*éther R* et agitez. Il se forme un précipité violet entre les 2 couches.

E. Le chlorhydrate de phénylpropanolamine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,25 g de chlorhydrate de phénylpropanolamine dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est colorée en jaune. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est colorée en rouge.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice H R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g de chlorhydrate de phénylpropanolamine dans de l'*alcool R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*alcool R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate de phénylpropanolamine SCR* dans de l'*alcool R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec de l'*alcool R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate de norpseudoéphédrine SCR* dans de l'*alcool R*, ajoutez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec l'*alcool R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 60 mg de *chlorure d'ammonium R* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Avant de déposer les solutions, pulvérisez la plaque avec une solution de *tétraborate de disodium R* à 20 g/L en utilisant 8 mL pour une plaque de 100 mm sur 200 mm et séchez dans un courant d'air froid pendant 30 min. Déposez séparément sur la plaque 10 μL de chaque solution en bandes de 10 mm sur 3 mm environ. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 6 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, de 24 volumes d'*alcool R* et de 70 volumes de *butanol R*. Séchez la plaque dans un courant d'air chaud jusqu'à évaporation complète des solvants et laissez refroidir. Pulvérisez une solution de *ninhydrine R* à 2 g/L dans l'*alcool R* et chauffez à 110 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale et la tache correspondant au chlorure d'ammonium dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Phénylpropanonamine. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de phénylpropanolamine dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 50,0 mL avec le même acide. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à 283 nm. L'absorbance n'est pas supérieure à 0,10.

Métaux lourds (*2.4.8*). 12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de phénylpropanolamine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de phénylpropanolamine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

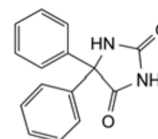
Dissolvez 0,1500 g de chlorhydrate de phénylpropanolamine dans un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 18,77 mg de $C_9H_{14}ClNO$.

04/2009:1253

PHÉNYTOÏNE

Phenytoinum



$C_{15}H_{12}N_2O_2$ M_r 252,3
[57-41-0]

DÉFINITION

5,5-Diphénylimidazolidine-2,4-dione.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans le chlorure de méthylène. La phénytoïne se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *phénytoïne SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de phénytoïne dans un mélange de 5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et de 20 mL d'*eau R*.

Acidité ou alcalinité. Chauffez à ébullition pendant 2 min 1,0 g de phénytoïne avec 45 mL d'*eau R*. Laissez refroidir et filtrez. Lavez le filtre avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez le filtrat et les eaux de lavage réunis à 50 mL avec le même solvant. A 10 mL de solution, ajoutez 0,15 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.
A 10 mL de solution, ajoutez 0,15 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de phénytoïne dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de *2,2 diphénylglycine R* (impureté C) dans 100,0 mL de phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *phénytoïne pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés D et E) dans la phase mobile, ajoutez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 20 volumes de *méthanol R2,* 35 volumes d'*acétonitrile R1* et 45 volumes d'une solution de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* à 5,75 g/L ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R.*

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de la phénytoïne.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *phénytoïne pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés C, D et E.

Rétention relative par rapport à la phénytoïne (temps de rétention = environ 4 min) : impureté C = environ 0,5 ; impureté D = environ 0,6 ; impureté E = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus aux impuretés D et E.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté D = 1,7 ; impureté E = 1,4 ;
– *impureté E* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *impureté C* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de phénytoïne satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de phénytoïne.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de phénytoïne.

DOSAGE

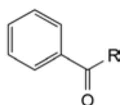
Dissolvez 0,200 g de phénytoïne dans 50 mL de *diméthylformamide R*. Titrez par le *méthanolate de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *méthanolate de sodium 0,1 M* correspond à 25,23 mg de $C_{15}H_{12}N_2O_2$.

IMPURETÉS

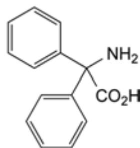
Impuretés spécifiées : C, D, E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, F.*

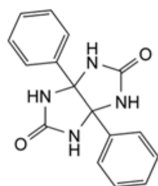


A. R = C_6H_5 : diphénylméthanone (benzophénone),

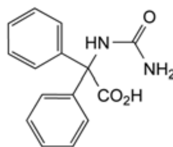
B. R = CO-C_6H_5 : diphényléthanedione (benzile),



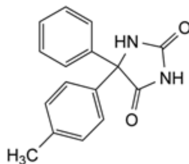
C. acide amino(diphényl)acétique (2,2-diphénylglycine),



D. 3a,6a-diphényltétrahydroimidazo[4,5-*d*]imidazole-2,5(1*H*, 3*H*)-dione,



E. acide (carbamoylamino)(diphényl)acétique,



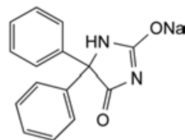
F. 5-(4-méthylphényl)-5-phénylimidazolidine-2,4-dione.

Monographies P

04/2009:0521

PHÉNYTOÏNE SODIQUE

Phenytoinum natricum



$C_{15}H_{11}N_2NaO_2$ M_r 274,3
[630-93-3]

DÉFINITION

4-Oxo-5,5-diphényl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-olate de sodium.

Teneur : 98,5 pour cent à 100,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, assez hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : préparez une suspension de 0,1 g de phénytoïne sodique dans 20 mL d'*eau R*. Acidifiez par l'*acide chlorhydrique dilué R* et agitez avec 3 fois 30 mL d'*acétate d'éthyle R*. Réunissez les couches acétate éthyliques. Lavez à l'*eau R* et évaporez à siccité. Séchez le résidu à 100-105 °C (résidu à examiner). Effectuez les mêmes opérations à partir de 0,1 g de *phénytoïne sodique SCR* (résidu témoin). Examinez les résidus sous forme de pastilles de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *phénytoïne sodique SCR*.

B. Chauffez jusqu'à début d'ébullition environ 10 mg de phénytoïne sodique avec 1 mL d'*eau R* et 0,05 mL d'*ammoniaque R*, puis ajoutez 0,05 mL d'une solution de *sulfate de cuivre R* à 50 g/L dans l'*ammoniaque diluée R2* et agitez. Il se forme un précipité cristallin rose.

C. Calcinez 1 g de phénytoïne sodique. Refroidissez. Reprenez le résidu par 2 mL d'*eau R* et neutralisez la solution par l'*acide chlorhydrique R*. Filtrez et complétez le filtrat à 4 mL avec de l'*eau R*. 0,1 mL de cette solution donne la réaction (b) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. Mettez 1,0 g de phénytoïne sodique en suspension dans 5 mL d'*eau R* et complétez à 20 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de phénytoïne sodique dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de *2,2 diphénylglycine R* (impureté C) dans 100,0 mL de phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *phénytoïne pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés D et E) dans la phase mobile, ajoutez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 20 volumes de *méthanol R2*, 35 volumes d'*acétonitrile R1* et 45 volumes d'une solution de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* à 5,75 g/L ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de la phénytoïne.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *phénytoïne pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés C, D et E.

Rétention relative par rapport à la phénytoïne (temps de rétention = environ 4 min) : impureté C = environ 0,5 ; impureté D = environ 0,6 ; impureté E = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus aux impuretés D et E.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté D = 1,7 ; impureté E = 1,4 ;
– *impureté E* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *impureté C* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Phénytoïne libre. Dissolvez 0,30 g de phénytoïne sodique dans 10 mL d'un mélange à volumes égaux d'*eau R* et de *pyridine R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R* et 3 mL de *solution de nitrate d'argent dans la pyridine R*. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de phénytoïne sodique satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 1,000 g de phénytoïne sodique.

DOSAGE

Mettez en suspension 0,180 g de phénytoïne sodique dans 2 mL d'*eau R*. Ajoutez 8,0 mL d'*acide sulfurique 0,05 M* et chauffez doucement pendant 1 min. Ajoutez 30 mL de *méthanol R* et refroidissez. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Après avoir atteint le 1er point d'inflexion, interrompez l'addition l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*, ajoutez 5 mL de *solution de nitrate d'argent*

dans la pyridine R, mélangez, puis continuez le titrage. Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 27,43 mg de $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$.

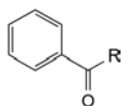
CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

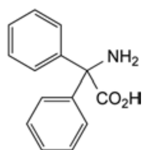
Impuretés spécifiées : *C, D, E.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, F.*

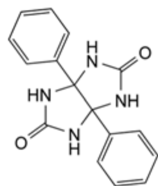


A. R = C_6H_5 : diphénylméthanone (benzophénone),

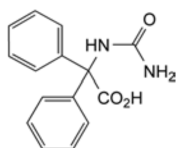
B. R = CO-C_6H_5 : diphényléthanedione (benzile),



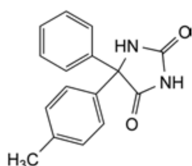
C. acide amino(diphényl)acétique (2,2-diphénylglycine),



D. 3a,6a-diphényltétrahydroimidazo[4,5-*d*]imidazole-2,5(1*H*, 3*H*)-dione,



E. acide (carbamoylamino)(diphényl)acétique,

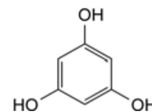


F. 5-(4-méthylphényl)-5-phénylimidazolidine-2,4-dione.

01/2011:2301

PHLOROGLUCINOL ANHYDRE

Phloroglucinolum anhydricum



$C_6H_6O_3$ M_r 126,1
[108-73-6]

DÉFINITION

Benzène-1,3,5-triol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *phloroglucinol anhydre SCR*.
B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
   Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de phloroglucinol anhydre dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
   Solution témoin. Dissolvez 0,20 g de *phloroglucinol anhydre SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
   Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*
   Phase mobile : *acide formique anhydre R, hexane R, acétate d'éthyle R* (2:37,5:62,5 *V/V/V*).
   Dépôt : 10 µL.
   Développement : sur les 2/3 de la plaque.
   Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.
   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.
C. Perte à la dessiccation (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de phloroglucinol anhydre dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 6,0.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 100 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément et protégez-les de la lumière.*

Mélange de solvants : phase mobile B, phase mobile A (10:90 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de phloroglucinol anhydre dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Monographies P

Solution témoin (b). Dissolvez 6 mg de *résorcinol R* (impureté B), 6 mg de *phloroglucide R* (impureté D) et 6 mg de *pyrogallol R* (impureté A) dans 10 mL du mélange de solvants, ajoutez 2 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 4 mg de *pyrogallol R* (impureté A), 4 mg de *phloroglucide R* (impureté D), 4 mg de *benzène-1,2,4-triol R* (impureté E), 4 mg de *2,6-dichlorophénol R* (impureté I), 4 mg de *4-chlororésorcinol R* (impureté K) et 4 mg de *3,5-dichloroaniline R* (impureté L) dans 10 mL de mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 10 mg de phloroglucinol anhydre dans 10 mL de mélange de solvants, ajoutez 1,0 mL de la solution témoin (c) et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, à groupements polaires intercalés, postgreffé R* (5 μm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 1,36 g/L préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 9	100	0
9 - 15	100 → 50	0 → 50
15 - 25	50 → 20	50 → 80
25 - 30	20	80

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 265 nm.

Injection : 20 μL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (b) et (d).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés A, D, E, I, K et L.

Rétention relative par rapport au phloroglucinol (temps de rétention = environ 12 min) : impureté E = environ 0,7 ; impureté A = environ 0,9 ; impureté D = environ 1,3 ; impureté B = environ 1,35 ; impureté K = environ 1,5 ; impureté I = environ 1,8 ; impureté L = environ 2,0.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté A et au phloroglucinol ; au minimum 4,0 entre les pics dus aux impuretés D et B.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,6 ; impureté D = 0,2 ; impureté E = 0,7 ; impureté I = 0,6 ; impureté K = 0,6 ; impureté L = 0,4 ;
– *impuretés A, D, E, I, K, L* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm.

Prélevez 3 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Mélange de solvants : *eau R, éthanol à 96 pour cent R* (10:90 *V/V*).

0,500 g de phloroglucinol anhydre satisfont à l'essai H. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de phloroglucinol anhydre.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de phloroglucinol anhydre.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de phloroglucinol anhydre dans 50 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 63,05 mg de $C_6H_6O_3$.

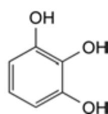
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

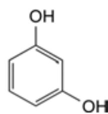
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, D, E, I, K, L.

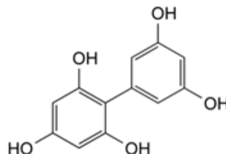
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre 5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique) : B, O.



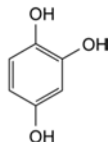
A. benzène-1,2,3-triol (pyrogallol),



B. benzène-1,3-diol (résorcinol),

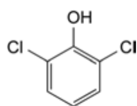


D. 2,3′,4,5′,6-biphénylpentol (phloroglucide),

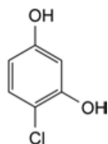


E. benzène-1,2,4-triol,

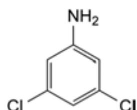
Monographies P



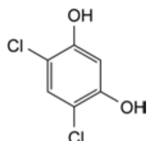
I. 2,6-dichlorophénol,



K. 4-chlorobenzène-1,3-diol (4-chlororésorcinol),



L. 3,5-dichloroaniline,

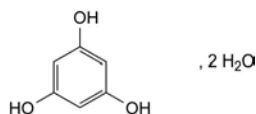


O. 4,6-dichlorobenzène-1,3-diol (4,6-dichlororésorcinol).

01/2011:2302

PHLOROGLUCINOL DIHYDRATÉ

Phloroglucinolum dihydricum



$C_6H_6O_3,2H_2O$ M_r 162,1
[6099-90-7]

DÉFINITION

Benzène-1,3,5-triol dihydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : desséchez au préalable la substance à examiner à l'étuve à 105 °C.

Comparaison : *phloroglucinol anhydre SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de phloroglucinol dihydraté dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,20 g de *phloroglucinol anhydre SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R*.

Phase mobile : *acide formique anhydre R, hexane R, acétate d'éthyle R* (2:37,5:62,5 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Perte à la dessiccation (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de phloroglucinol dihydraté dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 6,0.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 100 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément et protégez-les de la lumière.*

Mélange de solvants : phase mobile B, phase mobile A (10:90 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de phloroglucinol dihydraté dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 6 mg de *résorcinol R* (impureté B), 6 mg de *phloroglucide R* (impureté D) et 6 mg de *pyrogallol R* (impureté A) dans 10 mL du mélange de solvants, ajoutez 2 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 4 mg de *pyrogallol R* (impureté A), 4 mg de *phloroglucide R* (impureté D), 4 mg de *benzène-1,2,4-triol R* (impureté E), 4 mg de *2,6-dichlorophénol R* (impureté I), 4 mg de *4-chlororésorcinol R* (impureté K) et 4 mg de *3,5-dichloroaniline R* (impureté L) dans 10 mL de mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 10 mg de phloroglucinol dihydraté dans 10 mL de mélange de solvants, ajoutez 1,0 mL de la solution témoin (c) et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, à groupements polaires intercalés, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 1,36 g/L préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R* ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 9	100	0
9 - 15	100 → 50	0 → 50
15 - 25	50 → 20	50 → 80
25 - 30	20	80

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 265 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (b) et (d).

Monographies P

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés A, D, E, I, K et L.

Rétention relative par rapport au phloroglucinol (temps de rétention = environ 12 min) : impureté E = environ 0,7 ; impureté A = environ 0,9 ; impureté D = environ 1,3 ; impureté B = environ 1,35 ; impureté K = environ 1,5 ; impureté I = environ 1,8 ; impureté L = environ 2,0.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté A et au phloroglucinol ; au minimum 4,0 entre les pics dus aux impuretés D et B.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,6 ; impureté D = 0,2 ; impureté E = 0,7 ; impureté I = 0,6 ; impureté K = 0,6 ; impureté L = 0,4 ;
– *impuretés A, D, E, I, K, L* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm.

Prélevez 3 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Mélange de solvants : *eau R, éthanol à 96 pour cent R* (10:90 *V/V*).

0,500 g de phloroglucinol dihydraté satisfont à l'essai H. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 20,0 pour cent à 23,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de phloroglucinol dihydraté.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de phloroglucinol dihydraté.

DOSAGE

Dissolvez 0,600 g de phloroglucinol dihydraté dans 50 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 63,05 mg de $C_6H_6O_3$.

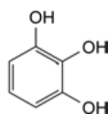
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

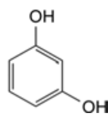
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, D, E, I, K, L.

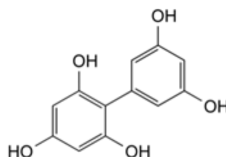
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, O.*



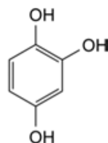
A. benzène-1,2,3-triol (pyrogallol),



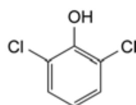
B. benzène-1,3-diol (résorcinol),



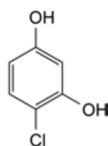
D. 2,3',4,5',6-biphénylpentol (phloroglucide),



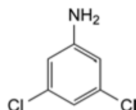
E. benzène-1,2,4-triol,



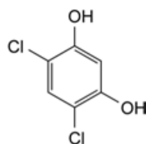
I. 2,6-dichlorophénol,



K. 4-chlorobenzène-1,3-diol (4-chlororésorcinol),



L. 3,5-dichloroaniline,



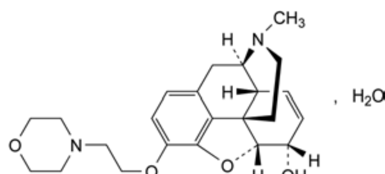
O. 4,6-dichlorobenzène-1,3-diol (4,6-dichlororésorcinol).

Monographies P

01/2008:0522
corrigé 7.0

PHOLCODINE

Pholcodinum



$C_{23}H_{30}N_2O_4,H_2O$ M_r 416,5

DÉFINITION

7,8-Didéshydro-4,5α-époxy-17-méthyl-3-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]morphinan-6α-ol monohydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent. La pholcodine se dissout dans les acides minéraux dilués.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *pholcodine SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 94 à – 98 (substance desséchée).

Dissolvez 1,000 g de pholcodine dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon phosphate (0,02 M). A 80,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,2 M,* ajoutez 100,0 mL de *solution de phosphate monopotassique 0,2 M R* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R.*

Mélange de solvants. Prélevez 80 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 1000 mL avec la solution tampon phosphate (0,02 M).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de pholcodine dans le mélange de solvants et complétez à 50 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *codéine R* (impureté B) dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants. A 0,5 mL de cette solution, ajoutez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 50 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *pholcodine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B et D) dans le mélange de solvants et complétez à 5 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,075 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice phénylhexylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 400 m^2/g et un diamètre de pores de 10 nm,
– *température* : 35 °C.

Phase mobile : à 50 mL de *tétrahydrofurane pour chromatographie R,* ajoutez 75 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 1000 mL avec la solution tampon phosphate (0,02 M). Ajustez à pH 7,9 ± 0,05 avec de l'*hydroxyde de sodium 0,2 M.* Le pH ne doit pas dépasser 8,0.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 238 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de la pholcodine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *pholcodine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et D.

Rétention relative par rapport à la pholcodine (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté D = environ 2,3.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3 entre les pics dus à l'impureté B et à la pholcodine.

Limites :

– *impuretés A, B, D* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,7 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 3,9 pour cent à 4,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g de pholcodine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de pholcodine.

DOSAGE

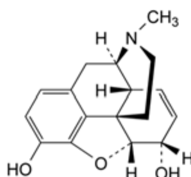
Dissolvez 0,180 g de pholcodine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R* en chauffant légèrement. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 19,93 mg de $C_{23}H_{30}N_2O_4$.

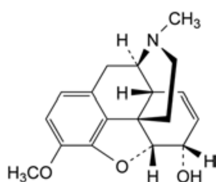
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, D.

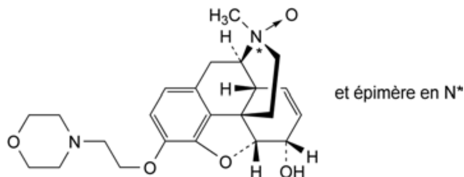
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C, E, F.*



A. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-17-méthylmorphinane-3,6α-diol (morphine),

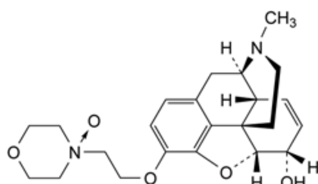


B. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-3-méthoxy-17-méthylmorphinan-6α-ol (codéine),

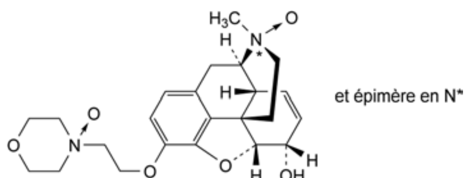


C. 17-oxyde de (17*RS*)-7,8-didéshydro-4,5α-époxy-17-méthyl-3-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]morphinan-6α-ol (*N*-oxyde de pholcodine),

D. structure inconnue,



E. 7,8-didéshydro-4,5α-époxy-17-méthyl-3-[2-(4-oxydomorpholin-4-io)éthoxy]morphinan-6α-ol (*N*′-oxyde de pholcodine),



F. 17-oxyde de (17*RS*)-7,8-didéshydro-4,5α-époxy-17-méthyl-3-[2-(4-oxydomorpholin-4-io)éthoxy]morphinan-6α-ol (*N*,*N*′-dioxyde de pholcodine).

01/2008:1003
corrigé 7.0

PHOSPHATE DIPOTASSIQUE

Dikalii phosphas

K_2HPO_4 M_r 174,2
[7758-11-4]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores, très hygroscopiques.

Solubilité : très soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) est faiblement alcaline (*2.2.4*).

B. La solution S donne la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

C. La solution S donne la réaction (a) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de phosphate dipotassique dans de l'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Substances réductrices. A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 0,25 mL de *permanganate de potassium 0,02 M*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min. La solution conserve une légère coloration rose.

Phosphate monopotassique : au maximum 2,5 pour cent.

A partir des volumes d'*acide chlorhydrique 1 M* (10,0 mL) et d'*hydroxyde de sodium 1 M* (n_1 mL et n_2 mL) utilisés dans le dosage, calculez le rapport suivant :

$$\frac{n_2 - 10}{10 - n_1}$$

Ce rapport est au maximum de 0,025.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

A 2,5 mL de solution S, ajoutez 10 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,1 pour cent.

A 1,5 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 5 mL de solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm, déterminé avec la solution S.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de phosphate dipotassique dans 8 mL d'*eau R*. Acidifiez avec environ 6 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* (pH 3-4), puis complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Sodium : au maximum 0,1 pour cent, si le phosphate dipotassique est destiné à la fabrication de préparations parentérales.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de phosphate dipotassique dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Longueur d'onde : 589 nm.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 125-130 °C sur 1,000 g de phosphate dipotassique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 1,1 UI/mg, si le phosphate dipotassique est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Dissolvez 0,800 g (m) de phosphate dipotassique dans 40 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et ajoutez 10,0 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 1 M* utilisé au 1e point d'inflexion (n_1 mL). Poursuivez le titrage jusqu'au 2e point d'inflexion (volume total nécessaire d'*hydroxyde de sodium 1 M*, n_2 mL).

Calculez la teneur pour cent en K_2HPO_4 à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{1742\,(10 - n_1)}{m\,(100 - d)}$$

d = perte à la dessiccation, en pour cent.

CONSERVATION

En récipient étanche.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

01/2008:1509
corrigé 6.0

PHOSPHATE DISODIQUE ANHYDRE

Dinatrii phosphas anhydricus

Na_2HPO_4 M_r 142,0
[7558-79-4]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'ethanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) est faiblement alcaline (*2.2.4*).

B. Perte à la dessiccation (voir Essai).

C. La solution S donne la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

D. La solution S donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau distillée R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Substances réductrices. A 10 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 0,25 mL de *permanganate de potassium 0,02 M*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min. La solution reste faiblement rouge.

Phosphate monosodique : au maximum 2,5 pour cent.

A partir des volumes d'*acide chlorhydrique 1 M* (25 mL) et d'*hydroxyde de sodium 1 M* (n_1 mL et n_2 mL) utilisés dans le dosage, calculez le rapport suivant :

$$\frac{n_2 - 25}{25 - n_1}$$

Ce rapport est au maximum de 0,025.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*acide nitrique dilué R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm.

A 6 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 10 mL de solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm, déterminé avec la solution S.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 5 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R* et 5 mL d'*eau R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 1,600 g (m) de substance à examiner dans 25,0 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Ajoutez 25,0 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 1 M* utilisé au 1[e] point d'inflexion (n_1 mL). Poursuivez le titrage jusqu'au 2[e] point d'inflexion (volume total nécessaire d'*hydroxyde de sodium 1 M*, n_2 mL).

Calculez la teneur pour cent en Na_2HPO_4 à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{1420\,(25 - n_1)}{m\,(100 - d)}$$

d = perte à la dessiccation, en pour cent.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0602

PHOSPHATE DISODIQUE DIHYDRATÉ

Dinatrii phosphas dihydricus

$Na_2HPO_4,2H_2O$ M_r 178,0
[10028-24-7]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) est faiblement alcaline (*2.2.4*).

B. Perte à la dessiccation (voir Essai).

C. La solution S donne la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

D. La solution S donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Substances réductrices. A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 0,25 mL de *permanganate de potassium 0,02 M*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min. La solution conserve une légère coloration rouge.

Phosphate monosodique : au maximum 2,5 pour cent.

A partir des volumes d'*acide chlorhydrique 1 M* (25 mL) et d'*hydroxyde de sodium 1 M* (n_1 ml et n_2 mL) utilisés dans le dosage, calculez le rapport suivant :

$$\frac{n_2 - 25}{25 - n_1}$$

Ce rapport est au maximum de 0,025.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 400 ppm.

A 2,5 mL de solution S, ajoutez 10 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,1 pour cent.

A 3 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 4 ppm, déterminé sur 5 mL de solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 40 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 19,5 pour cent à 21,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 130 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 2,000 g (m) de substance à examiner dans 50 mL d'*eau R* et ajoutez 25,0 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 1 M* utilisé au 1e point d'inflexion (n_1 mL). Poursuivez le titrage jusqu'au 2e point d'inflexion (volume total nécessaire d'*hydroxyde de sodium 1 M*, n_2 mL).

Calculez la teneur pour cent en Na_2HPO_4 à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{1420\,(25 - n_1)}{m\,(100 - d)}$$

d = perte à la dessiccation, en pour cent.

04/2008:0118

PHOSPHATE DISODIQUE DODÉCAHYDRATÉ

Dinatrii phosphas dodecahydricus

$Na_2HPO_4,12H_2O$ M_r 358,1
[10039-32-4]

DÉFINITION

Teneur : 98,5 pour cent à 102,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : cristaux incolores, transparents, très efflorescents.

Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) est faiblement alcaline (*2.2.4*).
B. Eau (voir Essai).
C. La solution S donne la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).
D. La solution S donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Substances réductrices. A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 0,25 mL de *permanganate de potassium 0,02 M*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min. La solution reste faiblement rouge.

Phosphate monosodique : au maximum 2,5 pour cent.

A partir des volumes d'*acide chlorhydrique 1 M* (25 mL) et d'*hydroxyde de sodium 1 M* (n_1 mL et n_2 mL) utilisés dans le dosage, calculez le rapport suivant :

$$\frac{n_2 - 25}{25 - n_1}$$

Ce rapport est au maximum de 0,025.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

A 2,5 mL de solution S, ajoutez 10 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm.

A 3 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 5 mL de solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 57,0 pour cent à 61,0 pour cent, déterminé sur 50,0 mg de substance à examiner. Utilisez comme solvant un mélange de 10 volumes de *méthanol anhydre R* et de 40 volumes de *formamide R1*.

DOSAGE

Dissolvez 4,00 g (m) de substance à examiner dans 25 mL d'*eau R*. Ajoutez 25,0 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 1 M* utilisé au 1er point d'inflexion (n_1 mL). Poursuivez le titrage jusqu'au 2e point d'inflexion (volume total nécessaire d'*hydroxyde de sodium 1 M*, n_2 mL).

Calculez la teneur pour cent en $Na_2HPO_4,12H_2O$ à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{3581\,(25 - n_1)}{m \times 100}$$

01/2008:0920
corrigé 7.0

PHOSPHATE MONOPOTASSIQUE

Kalii dihydrogenophosphas

KH_2PO_4 M_r 136,1
[7778-77-0]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) est faiblement acide (*2.2.4*).
B. La solution S donne la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).
C. 0,5 mL de solution S donne la réaction (b) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de phosphate monopotassique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,2 à 4,5.

A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances réductrices. A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 0,25 mL de *permanganate de potassium 0,02 M*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min. La couleur du permanganate ne disparait pas complètement.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 300 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S, ajoutez 0,5 mL d'*acide chlorhydrique R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 0,5 g de substance à examiner.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm, déterminé avec la solution S.

Sodium : au maximum 0,1 pour cent, si le phosphate monopotassique est destiné à la fabrication de préparations parentérales.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de phosphate monopotassique dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la solution suivante diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R* : dissolvez 0,5084 g de *chlorure de sodium R*, desséché au préalable à 100-105 °C pendant 3 h, et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant (200 µg de Na par millilitre).

Longueur d'onde : 589 nm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 125-130 °C sur 1,000 g de phosphate monopotassique.

DOSAGE

Dissolvez 1,000 g de phosphate monopotassique dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* exempt de carbonate. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 0,1361 g de KH_2PO_4.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

01/2008:0194
corrigé 6.3

PHOSPHATE MONOSODIQUE DIHYDRATÉ

Natrii dihydrogenophosphas dihydricus

$NaH_2PO_4,2H_2O$ M_r 156,0
[13472-35-0]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : très soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) est faiblement acide (*2.2.4*).

B. La solution S donne les réactions des phosphates (*2.3.1*).

C. La solution S, neutralisée au préalable par une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 100 g/L, donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,2 à 4,5.

A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances réductrices. Chauffez au bain-marie pendant 5 min un mélange de 0,25 mL de *permanganate de potassium 0,02 M*, de 5 mL de solution S et de 5 mL d'*acide sulfurique dilué R*. La solution reste faiblement colorée en rouge.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 300 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S, ajoutez 0,5 mL d'*acide chlorhydrique R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 0,5 g de substance à examiner.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm, déterminé avec la solution S.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 21,5 pour cent à 24,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 130 °C sur 0,50 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 2,500 g de substance à examiner dans 40 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* exempt de carbonate. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 0,120 g de NaH_2PO_4.

04/2009:1052

PHOSPHATE TRICALCIQUE

Tricalcii phosphas

DÉFINITION

Mélange de phosphates de calcium.

Teneur : 35,0 pour cent à 40,0 pour cent de Ca (A_r 40,08).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau. Le phosphate tricalcique se dissout dans l'acide chlorhydrique dilué et dans l'acide nitrique dilué.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 0,1 g de phosphate tricalcique dans 5 mL d'une solution d'*acide nitrique R* à 25 pour cent *V/V*. La solution donne la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

B. Le phosphate tricalcique donne la réaction (b) du calcium (*2.3.1*). Filtrez avant l'addition de la *solution de ferrocyanure de potassium R*.

C. Le phosphate tricalcique satisfait aux limites du dosage.

Monographies P

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de phosphate tricalcique dans 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Filtrez si la solution n'est pas limpide. Ajoutez, goutte à goutte, de l'*ammoniaque diluée R1* jusqu'à formation d'un précipité. Dissolvez le précipité en ajoutant de l'*acide chlorhydrique dilué R* puis complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,15 pour cent.

Dissolvez 0,22 g de phosphate tricalcique dans un mélange de 1 mL d'*acide nitrique R* et de 10 mL d'*eau R* puis complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Fluorures : au maximum 75 ppm.

Potentiométrie (*2.2.36, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g de phosphate tricalcique dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M,* ajoutez 5,0 mL de *solution à 1 ppm de fluorure (F) R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. A 20,0 mL de cette solution, ajoutez 20,0 mL de *solution tampon pour ajustement de la force ionique totale R* et 3 mL d'une solution d'*acétate de sodium anhydre R* à 82 g/L. Ajustez à pH 5,2 avec de l'*ammoniaque R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Solution de référence. *Solution à 10 ppm de fluorure (F) R*.

Electrode indicatrice : sélective de l'ion fluorure.

Electrode de référence : argent-chlorure d'argent.

Effectuez les mesures avec la solution à examiner, puis ajoutez au moins 3 fois 0,5 mL de solution de référence, en effectuant une mesure après chaque ajout. Calculez la concentration en fluorures à l'aide de la droite d'étalonnage en tenant compte de l'ajout de fluorure à la solution à examiner.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,5 pour cent.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 25 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 4 ppm, déterminé sur 5 mL de solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 400 ppm.

Prélevez 0,5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 30 ppm.

Prélevez 13 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Substances insolubles dans l'acide : au maximum 0,2 pour cent.

Dissolvez 5,0 g de phosphate tricalcique dans un mélange de 10 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 30 mL d'*eau R*. Filtrez, lavez le résidu avec de l'*eau R* et séchez à masse constante à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 10 mg.

Perte à la calcination : au maximum 8,0 pour cent, déterminé par chauffage à 800 ± 50 °C pendant 30 min sur 1,000 g de phosphate tricalcique.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de phosphate tricalcique dans un mélange de 1 mL d'*acide chlorhydrique R1* et de 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 25,0 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* et complétez à 200 mL avec de l'*eau R*. Ajustez à environ pH 10 avec de l'*ammoniaque concentrée R*. Ajoutez 10 mL de *solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,0 R* et quelques milligrammes de *mélange composé au mordant noir 11 R*. Titrez l'excès d'édétate de sodium par le *sulfate de zinc 0,1 M* jusqu'à virage de l'indicateur du bleu au violet.

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 4,008 mg de Ca.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le phosphate tricalcique utilisé comme diluant dans les comprimés et les capsules.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Masse volumique vrac et masse volumique après tassement (*2.9.34*).

Aptitude à l'écoulement des poudres (*2.9.36*).

01/2008:0004

PHOSPHORIQUE (ACIDE) CONCENTRÉ

Acidum phosphoricum concentratum

H_3PO_4 M_r 98,0

[7664-38-2]

DÉFINITION

Teneur : 84,0 pour cent *m/m* à 90,0 pour cent *m/m*.

CARACTÈRES

Aspect : liquide sirupeux, limpide et incolore, corrosif.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'éthanol à 96 pour cent.

Conservée à basse température, la substance à examiner peut se solidifier en donnant une masse de cristaux incolores ne fondant pas au-dessous de 28 °C.

Densité : environ 1,7.

IDENTIFICATION

A. Diluez l'acide phosphorique concentré avec de l'*eau R*. La solution est fortement acide (*2.2.4*).

B. La solution S (voir Essai), neutralisée par la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R,* donne les réactions des phosphates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Prélevez 10,0 g d'acide phosphorique concentré et complétez à 150 mL avec de l'*eau R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Substances précipitables par l'ammoniaque. A 10 mL de solution S, ajoutez 8 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 10 mL de solution S et de 8 mL d'*eau R*.

Acides hypophosphoreux et phosphoreux. A 5 mL de solution S, ajoutez 2 mL de *solution de nitrate d'argent R2* et chauffez au bain-marie pendant 5 min. La solution ne présente aucun changement.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 50 ppm, déterminé avec la solution S.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 1,5 g d'acide phosphorique concentré et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 7,5 mL de solution S.

Monographies P

Fer (*2.4.9*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 3 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

A 2,5 g d'acide phosphorique concentré, ajoutez 4 mL d'*ammoniaque diluée R1* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

A 1,000 g d'acide phosphorique concentré, ajoutez une solution de 10 g de *chlorure de sodium R* dans 30 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* en présence de *solution de phénolphtaléine R*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 49,00 mg de H_3PO_4.

CONSERVATION

En récipient de verre.

01/2008:0005

PHOSPHORIQUE (ACIDE) DILUÉ

Acidum phosphoricum dilutum

DÉFINITION

Teneur : 9,5 pour cent *m/m* à 10,5 pour cent *m/m* de H_3PO_4 (M_r 98,0).

PRÉPARATION

A 885 g d'*eau R*, ajoutez 115 g d'acide phosphorique concentré et mélangez.

IDENTIFICATION

A. L'acide phosphorique dilué est fortement acide (*2.2.4*).

B. La solution S (voir Essai), neutralisée par la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, donne les réactions des phosphates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Prélevez 86 g d'acide phosphorique dilué et complétez à 150 mL avec de l'*eau R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Substances précipitables par l'ammoniaque. A 10 mL de solution S, ajoutez 8 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 10 mL de solution S et de 8 mL d'*eau R*.

Acides hypophosphoreux et phosphoreux. A 5 mL de solution S, ajoutez 2 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min. La solution ne présente aucun changement.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 6 ppm, déterminé avec la solution S.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 10 ppm, déterminé avec l'acide phosphorique dilué.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 0,2 ppm, déterminé sur 7,5 mL de solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 6 ppm.

Prélevez 3 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 1 ppm.

A 20 g d'acide phosphorique dilué, ajoutez 4 mL d'*ammoniaque diluée R1* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec un mélange de 2 mL d'*eau R* et de 8 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

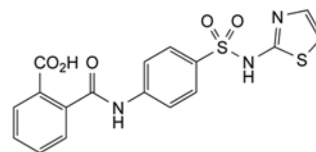
A 8,60 g d'acide phosphorique dilué, ajoutez une solution de 10 g de *chlorure de sodium R* dans 30 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* en présence de *solution de phénolphtaléine R*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 49,00 mg de H_3PO_4.

01/2008:0352
corrigé 6.0

PHTALYLSULFATHIAZOL

Phthalylsulfathiazolum



$C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$ M_r 403,4
[85-73-4]

DÉFINITION

Acide 2-[[4-(thiazol-2-ylsulfamoyl)phényl]carbamoyl]benzoïque.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylformamide, peu soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *phtalylsulfathiazol SCR*.

B. A 1 g de phtalylsulfathiazol, ajoutez 8,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Chauffez à reflux pendant 30 min. Laissez refroidir. Ajoutez 17,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez vigoureusement et filtrez. Neutralisez le filtrat en ajoutant de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Filtrez et lavez le précipité à l'*eau R*. Faites-le cristalliser dans l'*eau R*, puis séchez les cristaux à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 200 °C à 203 °C.

C. Dans un tube à essai, introduisez 0,1 g de phtalylsulfathiazol. Ajoutez 3 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 0,5 g de *poudre de zinc R*. Il se dégage des vapeurs noircissant le *papier à l'acétate de plomb R*.

D. Chauffez au bain-marie 0,1 g de phtalylsulfathiazol avec 0,5 g de *résorcinol R* et 0,3 mL d'*acide sulfurique R* jusqu'à obtention d'un mélange homogène. Laissez refroidir, puis ajoutez 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Prélevez 0,1 mL du mélange rouge-brun et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Il apparaît une intense fluorescence verte qui disparaît par acidification.

E. Dissolvez environ 10 mg des cristaux obtenus dans l'identification B dans 200 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. 2 mL de cette solution donnent la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*) avec formation d'un précipité orangé.

Monographies P

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de phtalylsulfathiazol dans de l'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Acidité. A 2,0 g de phtalylsulfathiazol, ajoutez 20 mL d'*eau R*. Agitez sans interruption pendant 30 min, puis filtrez. A 10 mL de filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Sulfathiazol et autres amines primaires aromatiques : au maximum 2,0 pour cent.

Dissolvez 5 mg de phtalylsulfathiazol dans un mélange de 3,5 mL d'*eau R*, de 6 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 25 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, refroidi à 15 °C au préalable. Refroidissez immédiatement la solution dans un bain d'eau glacée et ajoutez 1 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 2,5 g/L. Laissez reposer pendant 3 min, puis ajoutez 2,5 mL d'une solution d'*acide sulfamique R* à 40 g/L. Laissez reposer pendant 5 min. Ajoutez ensuite 1 mL d'une solution de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 4 g/L et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Examinée à 550 nm, l'absorbance (*2.2.25*) n'est pas supérieure à celle d'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions en utilisant un mélange de 1 mL d'une solution contenant 10 mg de *sulfathiazol R* et 0,5 mL d'*acide chlorhydrique R* dans 100 mL d'*eau R*, de 2,5 mL d'*eau R*, de 6 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 25 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de phtalylsulfathiazol satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de phtalylsulfathiazol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de phtalylsulfathiazol.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de phtalylsulfathiazol dans 40 mL de *diméthylformamide R* et ajoutez 0,2 mL de *solution de thymolphtaléine R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à virage au bleu. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 20,17 mg de $C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$.

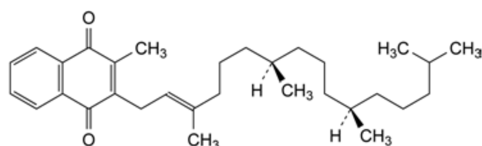
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1036

PHYTOMÉNADIONE

Phytomenadionum



$C_{31}H_{46}O_2$ M_r 450,7

DÉFINITION

La phytoménadione est un mélange de 2-méthyl-3-[(2*E*)-(7*R*, 11*R*)-3,7,11,15-tétraméthylhexadéc-2-ényl]naphtalène-1,4-dione (*trans*-phytoménadione), de 2-méthyl-3-[(2*Z*)-(7*R*,11*R*)-3, 7,11,15-tétraméthylhexadéc-2-ényl]naphtalène-1,4-dione (*cis*-phytoménadione) et de 2,3-époxy-2-méthyl-3-[(2*E*)-(7*R*,11*R*)-3,7,11,15-tétraméthylhexadéc-2-ényl]-2,3-dihydronaphtalène-1,4-dione (*trans*-époxyphytoménadione). Elle contient au maximum 4,0 pour cent de *trans*-époxyphytoménadione et au minimum 75,0 pour cent de *trans*-phytoménadione. Le total des 3 composants est au minimum 97,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 103,0 pour cent.

CARACTÈRES

Liquide huileux, limpide, visqueux, d'une intense coloration jaune, pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible aux huiles grasses.

La phytoménadione se décompose par exposition à la lumière actinique.

L'indice de réfraction est voisin de 1,526.

IDENTIFICATION

Effectuez toutes les opérations aussi rapidement que possible, en évitant l'exposition à la lumière actinique.

A. Dissolvez 10,0 mg de phytoménadione dans du *triméthylpentane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Examinée de 275 nm à 340 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 327 nm et un minimum d'absorption à 285 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 67 à 73. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec du *triméthylpentane R*. Examinée de 230 nm à 280 nm, la solution présente 4 maximums d'absorption respectivement à 243 nm, à 249 nm, à 261 nm et à 270 nm.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de la ménadione et autres substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 50 mg de phytoménadione dans 10 mL de *méthanol R* et ajoutez 1 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 200 g/L dans du *méthanol R*. Il apparaît une coloration verte qui vire au rouge-violet après chauffage au bain-marie à 40 °C puis au brun-rouge après repos.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 2,5 g de phytoménadione dans du *triméthylpentane R* et complétez à 25 mL avec le même solvant. La solution est limpide (*2.2.1*).

Indice d'acide (*2.5.1*). Déterminé sur 2,00 g de phytoménadione, l'indice d'acide n'est pas supérieur à 2,0.

Ménadione et autres substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*), en utilisant une *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,40 g de phytoménadione dans du *cyclohexane R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *cyclohexane R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 40 mg de *phytoménadione SCR* dans du *cyclohexane R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec du *cyclohexane R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 4,0 mg de *ménadione R* dans du *cyclohexane R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes de *cyclohexane R* et de 80 volumes de *toluène R*. Laissez sécher la plaque à l'air pendant 5 min. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm, puis pulvérisez une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 100 g/L dans l'*éthanol R* et chauffez à 120 °C pendant 5 min. Examinez à la lumière du jour. S'il apparaît une tache correspondant à la ménadione dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu

Monographies
P

avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent). S'il apparaît d'autres taches que la tache principale et une tache correspondant à la ménadione dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). Ne tenez pas compte des taches situées en dessous de la tache principale et qui peuvent ne pas en être séparées nettement.

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de phytoménadione, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Opérez par chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 15,0 mg de phytoménadione dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 15,0 mg de *phytoménadione SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 15,0 mg de *phytoménadione SCR* et 4,0 mg de *trans-époxyphytoménadione SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

– une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 0,25 m et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de *gel de silice pour chromatographie R* (5 μm) sphérique d'une porosité de 8 nm,
– comme phase mobile, à un débit de 0,4 mL/min, un mélange de 0,67 volume d'*octanol R*, de 3,3 volumes d'*éther isopropylique R* et de 1000 volumes d'*heptane R*,
– comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 254 nm,
– un injecteur à boucle de 20 μL.

Injectez la solution témoin (b). Ajustez la sensibilité du système de façon que la hauteur du pic principal représente 50 pour cent au minimum de l'échelle totale de l'enregistreur. Le dosage n'est valable que si l'ordre d'élution des pics est le suivant : *trans*-époxyphytoménadione, *cis*-phytoménadione et *trans*-phytoménadione. Injectez la solution témoin (a) à 6 reprises. Le dosage n'est valable que si l'écart type relatif de la surface du pic correspondant à l'isomère *trans* n'est pas supérieur à 1,0 pour cent et si la résolution entre les pics correspondant respectivement à la *trans*-phytoménadione et à la *cis*-phytoménadione n'est pas inférieure à 2,5. Injectez la solution à examiner et la solution témoin (a). Calculez les teneurs pour cent en *trans*-phytoménadione, en *cis*-phytoménadione et en *trans*-époxyphytoménadione à l'aide des expressions :

trans-phytoménadione $= \frac{m' \times A'_{trans} \times S_{trans}}{m \times S'_{trans}}$

cis-phytoménadione $= \frac{m' \times A'_{cis} \times S_{cis}}{m \times S'_{cis}}$

trans-époxyphytoménadione $= \frac{m' \times A'_{époxy} \times S_{époxy}}{m \times S'_{époxy}}$

m' = masse de la prise d'essai de la substance de référence (mg) (solution témoin (a)),

m = masse de la prise d'essai de la substance à examiner (mg) (solution à examiner),

A'_{trans} = teneur (pour cent) de la *phytoménadione SCR* en *trans*-phytoménadione,

A'_{cis} = teneur (pour cent) de la *phytoménadione SCR* en *cis*-phytoménadione,

$A'_{époxy}$ = teneur (pour cent) de la *phytoménadione SCR* en *trans*-époxyphytoménadione,

S_{trans} = surface du pic correspondant à l'isomère *trans* dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

S_{cis} = surface du pic correspondant à l'isomère *cis* dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

$S_{époxy}$ = surface du pic correspondant à la *trans*-époxyphytoménadione dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

S'_{trans} = surface du pic correspondant à l'isomère trans dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

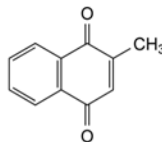
S'_{cis} = surface du pic correspondant à l'isomère cis dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

$S'_{époxy}$ = surface du pic correspondant à la *trans*-époxyphytoménadione dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. 2-méthylnaphtalène-1,4-dione (ménadione).

01/2008:1911
corrigé 6.0

PHYTOSTÉROL

Phytosterolum

DÉFINITION

Mélange naturel de stérols obtenu à partir de plantes des espèces *Hypoxis*, *Pinus* et *Picea*.

Teneur : au minimum 70,0 pour cent de β-sitostérol (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le tétrahydrofurane, assez soluble dans l'acétate d'éthyle.

IDENTIFICATION

A. Mélangez 1 mL d'*anhydride acétique R* avec 0,5 mL de solution S (voir Essai). Après l'ajout de 0,1 mL d'*acide sulfurique R* il apparaît une couleur rouge qui vire rapidement au violet, puis au bleu et finalement au vert.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de phytostérol dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Agitez 0,20 g de phytostérol avec 4,0 mL d'*acétate d'éthyle R* et 10,0 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 3 min. Laissez séparer les phases. A la phase aqueuse, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Si la solution est jaune, le virage au bleu ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. Si la solution est bleue, le virage au jaune ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 15,0 à – 28,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,500 g de phytostérol dans de l'*acétate d'éthyle R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 1,0, déterminé sur 2,0 g de phytostérol.

Indice de peroxyde (*2.5.5*) : au maximum 10,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : au maximum 1,0.

Effectuez l'essai en utilisant 2,50 g de phytostérol, de l'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,1 M*, de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et un facteur de 5,61 (au lieu de 28,05).

Autres stérols. Examinez le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner au cours du dosage (figure 1911.-1).

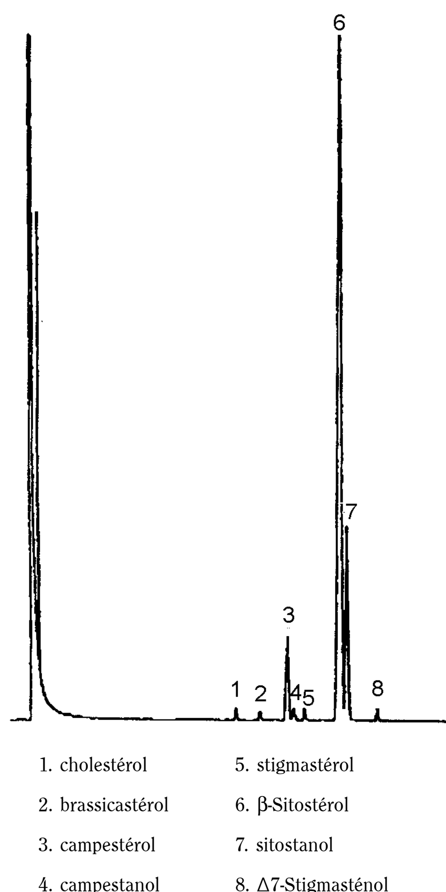


Figure 1911.-1. – *Chromatogramme pour le dosage du phytostérol (dérivés de triméthylsilyle)*

Composition en autres stérols :

– *cholestérol* : au maximum 0,5 pour cent,
– *brassicastérol* : au maximum 0,5 pour cent,
– *campestérol* : au maximum 15,0 pour cent,
– *campestanol* : au maximum 5,0 pour cent,
– *stigmastérol* : au maximum 5,0 pour cent,
– *sitostanol* : au maximum 15,0 pour cent,
– *Δ7-stigmasténol* : au maximum 5,0 pour cent.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 0,250 g de phytostérol.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de phytostérol.

DOSAGE

Chromatographie gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de phytostérol dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Introduisez 100 µL de cette solution dans une fiole de 3 mL et évaporez à siccité sous *azote R*. Ajoutez 100 µL d'un mélange récemment préparé de 50 µL de *1-méthylimidazole R* et de 1,0 mL d'*heptafluoro-N-méthyl-N-(triméthylsilyl)butanamide R*. Fermez la fiole hermétiquement et chauffez à 100 °C pendant 15 min. Laissez refroidir.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *β-sitostérol R* et 25 mg de *sitostanol R* dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Introduisez 100 µL de cette solution dans une fiole de 3 mL et évaporez à siccité sous *azote R*. Ajoutez 100 µL d'un mélange récemment préparé de 50 µL de *1-méthylimidazole R* et de 1,0 mL d'*heptafluoro-N-méthyl-N-(triméthylsilyl)butanamide R*. Fermez la fiole hermétiquement et chauffez à 100 °C pendant 15 min. Laissez refroidir.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,100 g de *β-sitostérol R* dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Introduisez 100 µL de cette solution dans une fiole de 3 mL et évaporez à siccité sous *azote R*. Ajoutez 100 µL d'un mélange récemment préparé de 50 µL de *1-méthylimidazole R* et de 1,0 mL d'*heptafluoro-N-méthyl-N-(triméthylsilyl)butanamide R*. Fermez la fiole hermétiquement et chauffez à 100 °C pendant 15 min. Laissez refroidir.

Colonne :

– *matériau* : quartz,
– *dimensions* : l = 25 m, Ø = 0,3 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)(divinyl) siloxane R* (1 µm).

Gaz vecteur : *hydrogène pour chromatographie R*.

Débit : 2 mL/min.

Rapport de division : 1:20.

Température :

– *colonne* : 280 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 300 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Rétention relative par rapport au β-sitostérol (temps de rétention = environ 16 min) : cholestérol = environ 0,7 ; brassicastérol = environ 0,77 ; campestérol = environ 0,84 ; campestanol = environ 0,86 ; stigmastérol = environ 0,9 ; sitostanol = environ 1,02 ; Δ7-stigmasténol = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,0 entre les pics dûs au β-sitostérol et au sitostanol.

CONSERVATION

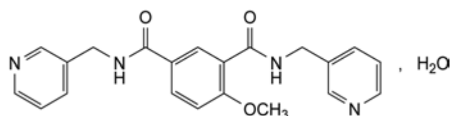
En récipient étanche et à l'abri de la lumière.

Monographies
P

01/2008:1358

PICOTAMIDE (MONOHYDRATE DE)

Picotamidum monohydricum



$C_{21}H_{20}N_4O_3,H_2O$ M_r 394,4

DÉFINITION

Le monohydrate de picotamide contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum 101,0 pour cent de 4-méthoxy-*N*,*N'*-bis(pyridin-3-ylméthyl)benzène-1,3-dicarboxamide, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol et dans le chlorure de méthylène. Le monohydrate de picotamide se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux.

Le monohydrate de picotamide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Examinez le monohydrate de picotamide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *monohydrate de picotamide SCR*. Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*acétone R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 2,5 g de monohydrate de picotamide dans du *méthanol R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,5 g de monohydrate de picotamide dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 20 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 0,5 g de monohydrate de picotamide et 5 mg d'*impureté A de picotamide SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 0,8 volume d'*acide acétique glacial R*, de 1 volume d'*eau R*, de 2,5 volumes de *méthanol R* et de 8 volumes de *butanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air puis examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) et une seule d'entre elles au plus peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches principales nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Dissolvez 0,25 g de monohydrate de picotamide dans un mélange de 2,5 mL d'*acide nitrique dilué R* et de 12,5 mL d'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (200 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez, en chauffant légèrement, 1,0 g de monohydrate de picotamide dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite B des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec une solution à 1 ppm de Pb obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *méthanol R*.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 0,300 g de monohydrate de picotamide, la teneur en eau est de 4,5 pour cent à 5,0 pour cent.

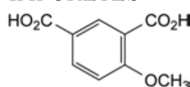
Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de monohydrate de picotamide, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

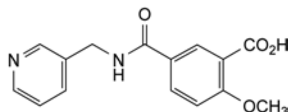
Dissolvez 0,150 g de monohydrate de picotamide dans un mélange de 20 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 20 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 18,82 mg de $C_{21}H_{20}N_4O_3$.

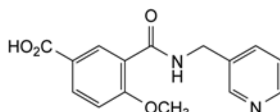
IMPURETÉS



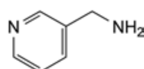
A. acide 4-méthoxybenzène-1,3-dicarboxylique,



B. acide 2-méthoxy-5-[[(pyridin-3-ylméthyl)amino]carbonyl]benzoïque,



C. acide 4-méthoxy-3-[[(pyridin-3-ylméthyl)amino]carbonyl]benzoïque,

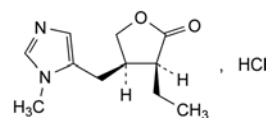


D. (pyridin-3-yl)méthanamine.

01/2008:0633
corrigé 6.3

PILOCARPINE (CHLORHYDRATE DE)

Pilocarpini hydrochloridum



$C_{11}H_{17}ClN_2O_2$ M_r 244,7
[54-71-7]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (3*S*,4*R*)-3-éthyl-4-[(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)méthyl]dihydrofuran-2(3*H*)-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

Monographies P

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, hygroscopiques.

Solubilité : très soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 203 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de pilocarpine SCR*.

Lorsque les substances sont examinées sous forme de pastilles, celles-ci sont réalisées à l'aide de *chlorure de potassium R*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de pilocarpine dans du *méthanol R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de pilocarpine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:14:85 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à 100-105 °C pendant 10 min et laissez refroidir.

Détection : pulvérisez de la *solution diluée d'iodobismuthate de potassium R*.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Prélevez 0,2 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 2 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 0,05 mL d'une solution de *dichromate de potassium R* à 50 g/L, 1 mL de *solution diluée de peroxyde d'hydrogène R* et 2 mL de *chlorure de méthylène R*, puis agitez. Il se développe une coloration violette dans la phase organique.

E. Le chlorhydrate de pilocarpine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de chlorhydrate de pilocarpine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 4,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 89 à + 93 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate de pilocarpine dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *nitrate de pilocarpine pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté A) dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). A 5 mL de solution à examiner, ajoutez 0,1 mL d'*ammoniaque R* et chauffez la solution au bain-marie pendant 30 min ; refroidissez et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 3 mL de cette solution et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Il se forme principalement de l'acide pilocarpique (impureté B).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R1* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 19 pour cent.

Phase mobile : mélangez 55 volumes de *méthanol R*, 60 volumes d'*acétonitrile R* et 885 volumes d'une solution de *dihydrogénophosphate de tétrabutylammonium R* à 0,679 g/L préalablement ajustée à pH 7,7 avec de l'*ammoniaque diluée R2*.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la pilocarpine.

Ordre d'élution : impureté B, impureté C, impureté A, pilocarpine.

Temps de rétention : pilocarpine = environ 20 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,6 entre les pics dus à l'impureté A et à la pilocarpine.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent) ;
– *somme des impuretés A et B* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A et B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent).

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm, déterminé avec la solution S. Préparez le témoin avec un mélange de 5 mL de *solution à 1 ppm de fer (Fe) R* et de 5 mL d'*eau R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de pilocarpine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de pilocarpine.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de pilocarpine dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 24,47 mg de $C_{11}H_{17}ClN_2O_2$.

CONSERVATION

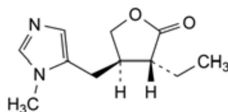
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

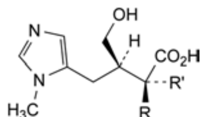
Impuretés spécifiées : *A, B.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour

démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C*.



A. (3*R*,4*R*)-3-éthyl-4-[(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)-méthyl]dihydrofuran-2(3*H*)-one (isopilocarpine),



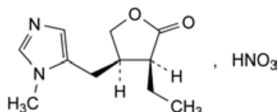
B. R = C_2H_5, R′ = H : acide (2*S*,3*R*)-2-éthyl-3-(hydroxyméthyl)-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)butanoïque (acide pilocarpique),

C. R = H, R′ = C_2H_5 : acide (2*R*,3*R*)-2-éthyl-3-(hydroxyméthyl)-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)butanoïque (acide isopilocarpique).

01/2008:0104
corrigé 6.3

PILOCARPINE (NITRATE DE)

Pilocarpini nitras



$C_{11}H_{17}N_3O_5$ — M_r 271,3

[148-72-1]

DÉFINITION

Nitrate de (3*S*,4*R*)-3-éthyl-4-[(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)-méthyl]dihydrofuran-2(3*H*)-one.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, sensibles à la lumière.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 174 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *nitrate de pilocarpine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de nitrate de pilocarpine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *nitrate de pilocarpine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:14:85 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à 100-105 °C pendant 10 min et laissez refroidir.

Détection : pulvérisez de la *solution d'iodobismuthate de potassium R*.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Prélevez 0,2 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 2 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 0,05 mL d'une solution de *dichromate de potassium R* à 50 g/L, 1 mL de *solution diluée de peroxyde d'hydrogène R* et 2 mL de *chlorure de méthylène R*, puis agitez. Il se développe une coloration violette dans la phase organique.

E. Le nitrate de pilocarpine donne la réaction des nitrates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de nitrate de pilocarpine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, puis complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Préparez extemporanément.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 4,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 80 à + 83 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de nitrate de pilocarpine dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *nitrate de pilocarpine pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté A) dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). A 5 mL de solution à examiner, ajoutez 0,1 mL d'*ammoniaque R* et chauffez la solution au bain-marie pendant 30 min ; refroidissez et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 3 mL de cette solution et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Il se forme principalement de l'acide pilocarpique (impureté B).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R1* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 19 pour cent.

Phase mobile : mélangez 55 volumes de *méthanol R*, 60 volumes d'*acétonitrile R* et 885 volumes d'une solution de *dihydrogénophosphate de tétrabutylammonium R* à 0,679 g/L préalablement ajustée à pH 7,7 avec de l'*ammoniaque diluée R2*.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la pilocarpine.

Ordre d'élution : impureté B, impureté C, impureté A, pilocarpine.

Temps de rétention : pilocarpine = environ 20 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,6 entre les pics dus à l'impureté A et à la pilocarpine.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent) ;
– *somme des impuretés A et B* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent) ;

Monographies P

– *somme des impuretés autres que A et B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû au nitrate dont le temps de rétention relatif par rapport à la pilocarpine est d'environ 0,3.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 70 ppm, déterminé avec la solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm, déterminé avec la solution S. Préparez le témoin avec un mélange de 5 mL de *solution à 1 ppm de fer (Fe) R* et de 5 mL d'*eau R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de nitrate de pilocarpine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nitrate de pilocarpine.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de nitrate de pilocarpine dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 27,13 mg de $C_{11}H_{17}N_3O_5$.

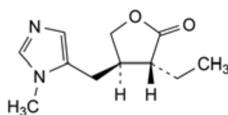
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

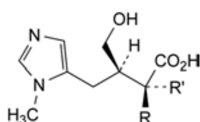
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C.*



A. (3*R*,4*R*)-3-éthyl-4-[(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)-méthyl]dihydrofuran-2(3*H*)-one (isopilocarpine),



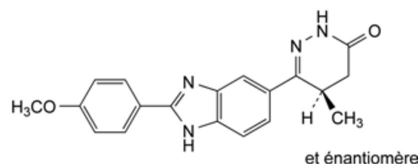
B. R = C_2H_5, R′ = H : acide (2*S*,3*R*)-2-éthyl-3-(hydroxyméthyl)-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)butanoïque (acide pilocarpique),

C. R = H, R′ = C_2H_5 : acide (2*R*,3*R*)-2-éthyl-3-(hydroxyméthyl)-4-(1-méthyl-1*H*-imidazol-5-yl)butanoïque (acide isopilocarpique).

01/2008:2179

PIMOBENDANE

Pimobendanum



$C_{19}H_{18}N_4O_2$ M_r 334,4
[74150-27-9]

DÉFINITION

(5*RS*)-6-[2-(4-Méthoxyphényl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-5-méthyl-4,5-dihydropyridazin-3(2*H*)-one.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou légèrement jaunâtre, hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le diméthylformamide, peu soluble dans l'acétone et dans le méthanol.

F : environ 242 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *pimobendane SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de pimobendane dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *pimobendane pour conformité du système SCR* (impuretés A et B) dans 1,0 mL de *méthanol R*.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R1* (5 µm) à particules sphériques,
– *température* : 45 °C.

Phase mobile :
– *phase mobile A* : dissolvez 3,0 g de *phosphate monopotassique R* dans 950 mL d'*eau pour chromatographie R*, ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 6	85 → 80	15 → 20
6 - 20	80 → 20	20 → 80
20 - 20,1	20 → 85	80 → 15
20,1 - 30	85	15

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 290 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport au pimobendane (temps de rétention = environ 8,3 min) : impureté A = environ 1,3 ; impureté B = environ 1,4.

Monographies P

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'impureté B.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),

– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),

– *total* : au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de pimobendane satisfont à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de pimobendane.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de pimobendane.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de pimobendane dans 5 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 10 mL d'*anhydride acétique R* et 70 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

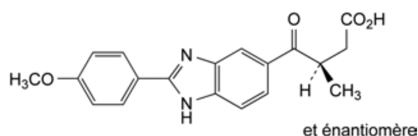
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 33,44 mg de $C_{19}H_{18}N_4O_2$.

CONSERVATION

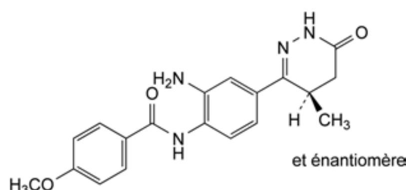
En récipient étanche.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. acide (3*RS*)-4-[2-(4-méthoxyphényl)-1*H*-benzimidazol-5-yl]-3-méthyl-4-oxobutanoïque,



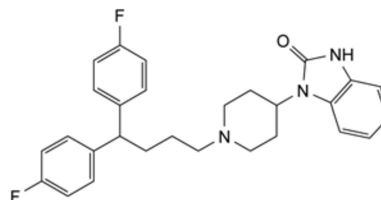
B. *N*-[2-amino-4-[(4*RS*)-4-méthyl-6-oxo-1,4,5,6-tétrahydropyridazin-3-yl]phényl]-4-méthoxybenzamide.

Monographies P

01/2008:1254
corrigé 6.0

PIMOZIDE

Pimozidum



$C_{28}H_{29}F_2N_3O$ M_r 461,6

[2062-78-4]

DÉFINITION

1-[1-[4,4-Bis(4-fluorophényl)butyl]pipéridin-4-yl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 216 °C à 220 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *pimozide SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 30 mg de pimozide dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 30 mg de *pimozide SCR* dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 30 mg de *pimozide SCR* et 30 mg de *benpéridol SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acétone R, méthanol R* (1:9 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud pendant 15 min.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Mélangez environ 5 mg de pimozide avec 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu sensiblement blanc (généralement en moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R*, 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. A un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*, ajoutez 1,0 mL du filtrat. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la

couleur de la solution à celle d'une solution à blanc préparée dans les mêmes conditions. La solution à examiner est jaune et la solution à blanc est rouge.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,2 g de pimozide dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de pimozide dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de *pimozide SCR* et 2,0 mg de *mébendazole SCR* dans du *méthanol R*, puis complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 μm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution contenant 2,5 g/L d'*acétate d'ammonium R* et 8,5 g/L d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	80 → 70	20 → 30
10 - 15	70	30
15 - 20	80	20

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile à la composition initiale pendant au moins 10 min.

Injection : 10 μL ; injectez du *méthanol R* comme blanc.

Temps de rétention : mébendazole = environ 7 min ; pimozide = environ 8 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au mébendazole et au pimozide ; si nécessaire, ajustez la concentration d'acétonitrile dans la phase mobile ou ajustez la durée du gradient linéaire d'élution.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,75 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de pimozide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de pimozide dans un creuset en platine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de pimozide dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*, puis titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

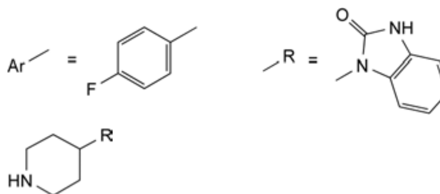
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 46,16 mg de $C_{28}H_{29}F_2N_3O$.

CONSERVATION

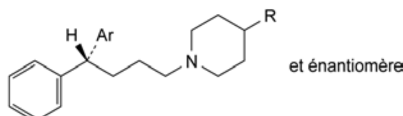
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

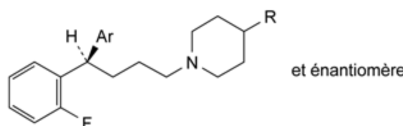
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E.*



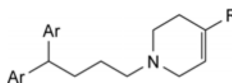
A. 1-(pipéridin-4-yl)-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one,



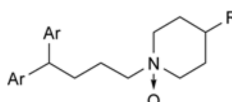
B. 1-[1-[(4*RS*)-4-(4-fluorophényl)-4-phénylbutyl]pipéridin-4-yl]-1, 3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one,



C. 1-[1-[(4*RS*)-4-(2-fluorophényl)-4-(4-fluorophényl)butyl]-pipéridin-4-yl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one,



D. 1-[1-[4,4-bis(4-fluorophényl)butyl]-1,2,3,6-tétrahydropyridin-4-yl]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one,

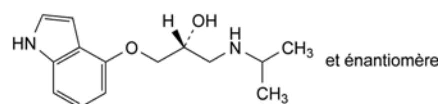


E. 1-[1-[4,4-bis(4-fluorophényl)butyl]pipéridin-4-yl 1-oxyde]-1,3-dihydro-2*H*-benzimidazol-2-one.

01/2008:0634
corrigé 6.0

PINDOLOL

Pindololum



$C_{14}H_{20}N_2O_2$ M_r 248,3

[13523-86-9]

DÉFINITION

Le pindolol contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de (2*RS*)-1-(1*H*-indol-4-yloxy)-3-[(1-méthyléthyl)amino]propan-2-ol, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol. Le pindolol se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) du pindolol est de 169 °C à 174 °C.

B. Dissolvez 20,0 mg de pindolol dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,085 pour cent *V/V* dans le *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,085 pour cent *V/V* dans le *méthanol R*. Examinée de 230 nm à 320 nm (*2.2.25*), la solution présente 2 maximums d'absorption respectivement à 264 nm et à 287 nm et un épaulement à 275 nm. L'absorbance spécifique au maximum à 264 nm est de 330 à 350 et celle au maximum à 287 nm est de 170 à 190.

C. Examinez par spectrophotométrie d'absorption infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *pindolol SCR*.

D. Examinez à la lumière du jour la plaque A obtenue dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,5 g de pindolol dans de l'*acide acétique dilué R* et complétez à 10 mL avec le même acide. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 ou B_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R. Effectuez toutes les opérations aussi rapidement que possible, à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de pindolol dans un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 99 volumes de *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvant. Préparez immédiatement avant l'emploi et déposez sur la plaque en dernier lieu.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 99 volumes de *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *pindolol SCR* dans un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 99 volumes de *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 50 mL avec un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 99 volumes de *méthanol R*.

A. Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez immédiatement sur un parcours de 10 cm avec un mélange fraîchement préparé de 4 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, de 50 volumes d'*acétate d'éthyle R* et de 50 volumes de *méthanol R*. Séchez brièvement la plaque dans un courant d'air froid. Pulvérisez immédiatement une *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R7* et chauffez à 50 °C pendant 20 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent).

B. Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez immédiatement sur un parcours de 10 cm avec un mélange fraîchement préparé de 4 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, de 50 volumes d'*acétate d'éthyle R* et de 50 volumes de *méthanol R*. Séchez brièvement la plaque dans un courant d'air froid. Examinez immédiatement la plaque en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale et les taches détectées sur la plaque A dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de pindolol satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de pindolol, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de pindolol, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

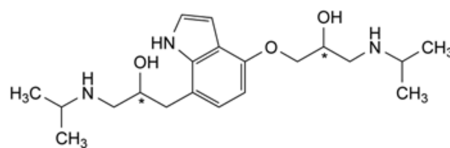
Dissolvez 0,200 g de pindolol dans 80 mL de *méthanol R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 24,83 mg de $C_{14}H_{20}N_2O_2$.

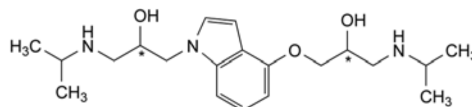
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

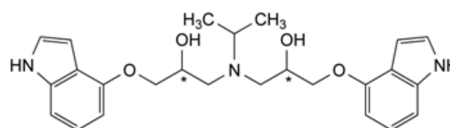
IMPURETÉS



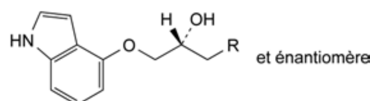
A. 1-[[7-[2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propyl]-1*H*-indol-4-yl]oxy]-3-[(1-méthyléthyl)amino]propan-2-ol,



B. 1-[4-[2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]-1*H*-indol-1-yl]-3-[(1-méthyléthyl)amino]propan-2-ol,

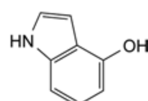


C. 1,1′-[(1-méthyléthyl)imino]bis[3-(1*H*-indol-4-yloxy)propan-2-ol],



D. R = OH : (2*RS*)-3-(1*H*-indol-4-yloxy)propane-1,2-diol,

F. R = Cl : (2*RS*)-1-chloro-3-(1*H*-indol-4-yloxy)propan-2-ol,



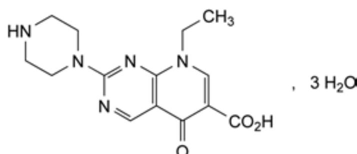
E. 1*H*-indol-4-ol.

Monographies P

01/2008:1743
corrigé 6.0

PIPÉMIDIQUE (ACIDE) TRIHYDRATÉ

Acidum pipemidicum trihydricum



$C_{14}H_{17}N_5O_3,3H_2O$ M_r 357,4
[72571-82-5]

DÉFINITION

Acide 8-éthyl-5-oxo-2-(pipérazin-1-yl)-5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylique trihydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune pâle à jaune.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau. L'acide pipémidique trihydraté se dissout dans les solutions diluées d'acides et d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence de l'acide pipémidique trihydraté de la Ph. Eur.*

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg d'acide pipémidique trihydraté dans 10 mL de phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg de *parahydroxybenzoate d'éthyle R* dans 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R1* (5 μm) présentant un diamètre de pores de 18 nm et un taux de carbone de 13 pour cent.

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R*, 20 volumes de *méthanol R* et 60 volumes d'une solution contenant 5,7 g/L d'*acide citrique R* et 1,7 g/L de *décanesulfonate de sodium R*.

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 275 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'acide pipémidique.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'acide pipémidique et au parahydroxybenzoate d'éthyle.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'acide pipémidique trihydraté satisfait à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 14,0 pour cent à 16,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acide pipémidique trihydraté.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide pipémidique trihydraté.

DOSAGE

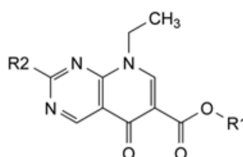
Dissolvez 0,240 g d'acide pipémidique trihydraté dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 30,33 mg de $C_{14}H_{17}N_5O_3$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

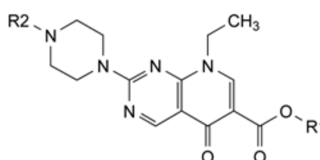


A. R1 = H, R2 = OH : acide 8-éthyl-2-hydroxy-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylique,

B. R1 = H, R2 = O-CH_3 : acide 8-éthyl-2-méthoxy-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylique,

C. R1 = H, R2 = OC_2H_5 : acide 2-éthoxy-8-éthyl-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylique,

D. R1 = C_2H_5, R2 = Cl : 2-chloro-8-éthyl-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylate d'éthyle,



E. R1 = C_2H_5, R2 = H : 8-éthyl-5-oxo-2-(pipérazin-1-yl)-5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylate d'éthyle,

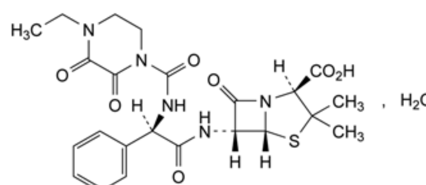
F. R1 = H, R2 = CO-CH_3 : acide 2-(4-acétylpipérazin-1-yl)-8-éthyl-5-oxo-5,8-dihydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylique (acide acétylpipémidique).

Monographies P

01/2008:1169
corrigé 6.0

PIPÉRACILLINE

Piperacillinum



$C_{23}H_{27}N_5O_7S,H_2O$ M_r 535,6
[66258-76-2]

DÉFINITION

Acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[(4-éthyl-2,3-dioxopipérazin-1-yl)carbonyl]amino]-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique monohydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'acétate d'éthyle.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *pipéracilline SCR*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de pipéracilline dans de la *solution de carbonate de sodium R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 430 nm est au maximum de 0,10.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 165 à + 175 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de pipéracilline dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R*, solution de *phosphate monosodique R* à 31,2 g/L (25:75 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 25,0 mg de pipéracilline dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Préparez la solution immédiatement avant l'emploi. Dissolvez 40,0 mg de pipéracilline dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *pipéracilline SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 10,0 mg de *pipéracilline SCR* et 10,0 mg d'*ampicilline anhydre SCR* (impureté A) dans le mélange de solvants, puis complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 576 mL d'*eau R*, 200 mL d'une solution de *phosphate monosodique R* à 31,2 g/L et 24 mL d'une solution d'*hydroxyde de tétrabutylammonium R* à 80 g/L ; si nécessaire, ajustez à pH 5,5 avec de l'*acide phosphorique dilué R* ou de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, puis ajoutez 200 mL d'*acétonitrile R* ;
– *phase mobile B* : mélangez 126 mL d'*eau R*, 200 mL d'une solution de *phosphate monosodique R* à 31,2 g/L et 24 mL d'une solution d'*hydroxyde de tétrabutylammonium R* à 80 g/L ; si nécessaire, ajustez à pH 5,5 avec de l'*acide phosphorique dilué R* ou de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, puis ajoutez 650 mL d'*acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - t_R	88	12
t_R - (t_R + 30)	88 → 0	12 → 100
(t_R + 30) - (t_R + 45)	0 → 88	100 → 12

t_R = temps de rétention de la pipéracilline déterminé avec la solution témoin (b)

Si la composition de la phase mobile a été ajustée pour atteindre la résolution demandée, la composition ajustée sera appliquée au temps 0 dans le gradient et au dosage.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL des solutions témoins (b), (c) et (d) en élution isocratique avec la phase mobile à la composition initiale et 20 µL de solution à examiner (b) selon le gradient décrit sous Phase mobile.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 10 entre les pics dus à l'impureté A et à la pipéracilline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ; si nécessaire, ajustez le rapport A:B de la phase mobile ;
– *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) ;
– *coefficient de distribution massique* : 2,0 à 3,0 pour le pic dû à la pipéracilline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limite :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Méthode A*) : au maximum 20 ppm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de pipéracilline satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Eau (*2.5.12*) : 2,0 pour cent à 4,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de pipéracilline.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

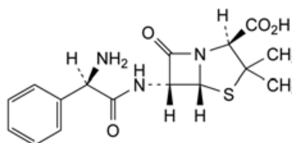
Phase mobile : composition initiale du mélange des phases mobiles A et B, ajustée le cas échéant.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

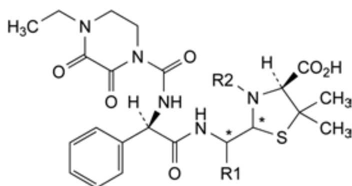
Conformité du système : solution témoin (a) :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

IMPURETÉS



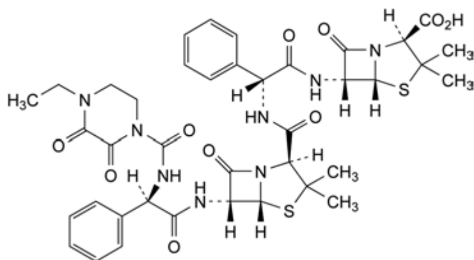
A. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (ampicilline),



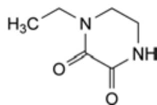
B. R1 = CO_2H, R2 = H : acide (4*S*)-2-[carboxy[[(2*R*)-2-[[(4-éthyl-2,3-dioxopipérazin-1-yl)carbonyl]amino]-2-phénylacétyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques de la pipéracilline),

C. R1 = R2 = H : acide (2*RS*,4*S*)-2-[[[(2*R*)-2-[[(4-éthyl-2,3-dioxopipérazin-1-yl)carbonyl]amino]-2-phénylacétyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénilloïques de la pipéracilline),

F. R1 = CO_2H, R2 = CO-CH_3 : acide (4*S*)-3-acétyl-2-[carboxy[[(2*R*)-2-[[(4-éthyl-2,3-dioxopipérazin-1-yl)carbonyl]amino]-2-phénylacétyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques de pipéracilline acétylés),



D. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[(4-éthyl-2,3-dioxopipérazin-1-yl)carbonyl]amino]-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (pipéracillinylampicilline),

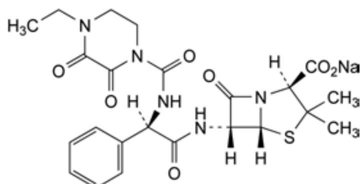


E. 1-éthylpipérazine-2,3-dione.

01/2008:1168
corrigé 6.0

PIPÉRACILLINE SODIQUE

Piperacillinum natricum



$C_{23}H_{26}N_5NaO_7S$ M_r 539,5
[59703-84-3]

DÉFINITION

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[(4-Ethyl-2,3-dioxopipérazin-1-yl)carbonyl]amino]-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de sodium.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétate d'éthyle.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez 0,250 g de pipéracilline sodique dans de l'*eau R*, ajoutez 0,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 5 mL d'*acétate d'éthyle R* ; agitez et laissez reposer pendant 10 min dans de l'eau glacée. Filtrez les cristaux sous dépression, sur un petit filtre de verre fritté (40), lavez avec 5 mL d'*eau R* et 5 mL d'*acétate d'éthyle R*, puis séchez à l'étuve à une température de 60 °C pendant 60 min.

Comparaison : *pipéracilline SCR*.

B. La pipéracilline sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de pipéracilline sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 430 nm est au maximum de 0,10.

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 175 à + 190 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de pipéracilline sodique dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R*, solution de *phosphate monosodique R* à 31,2 g/L (25:75 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 25,0 mg de pipéracilline sodique dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Préparez la solution immédiatement avant l'emploi. Dissolvez 40,0 mg de pipéracilline sodique dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *pipéracilline SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 10,0 mg de *pipéracilline SCR* et 10,0 mg d'*ampicilline anhydre SCR* (impureté A) dans le mélange de solvant, puis complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 576 mL d'*eau R*, 200 mL d'une solution de *phosphate monosodique R* à 31,2 g/L et 24 mL d'une solution d'*hydroxyde de tétrabutylammonium R* à 80 g/L ; si nécessaire, ajustez à pH 5,5 avec de l'*acide phosphorique dilué R* ou de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, puis ajoutez 200 mL d'*acétonitrile R* ;

Monographies P

– *phase mobile B* : mélangez 126 mL d'*eau R*, 200 mL d'une solution de *phosphate monosodique R* à 31,2 g/L et 24 mL d'une solution d'*hydroxyde de tétrabutylammonium R* à 80 g/L ; si nécessaire, ajustez à pH 5,5 avec de l'*acide phosphorique dilué R* ou de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, puis ajoutez 650 mL d'*acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - t_R	88	12
t_R - (t_R + 30)	88 → 0	12 → 100
(t_R + 30) - (t_R + 45)	0 → 88	100 → 12

t_R = temps de rétention de la pipéracilline déterminé avec la solution témoin (b)

Si la composition de la phase mobile a été ajustée pour atteindre la résolution demandée, la composition ajustée sera appliquée au temps 0 dans le gradient et au dosage.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL des solutions témoins (b), (c) et (d) en élution isocratique avec la phase mobile à la composition initiale et 20 µL de solution à examiner (b) selon le gradient décrit sous Phase mobile.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 10 entre les pics dus à l'impureté A et à la pipéracilline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ; si nécessaire, ajustez le rapport A:B de la phase mobile ;

– *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) ;

– *coefficient de distribution massique* : 2,0 à 3,0 pour le pic dû à la pipéracilline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limite :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Méthode A*) : au maximum 20 ppm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de pipéracilline sodique satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de pipéracilline sodique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,07 UI/mg, si la pipéracilline sodique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Phase mobile : composition initiale du mélange des phases mobiles A et B, ajustée le cas échéant.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en pipéracilline sodique en multipliant le résultat obtenu par 1,042.

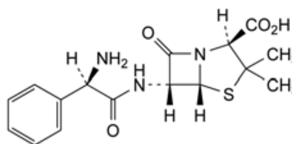
CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche et à fermeture inviolable.

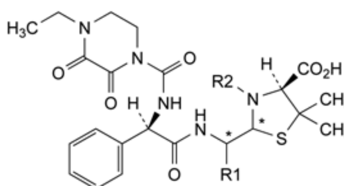
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *H.*



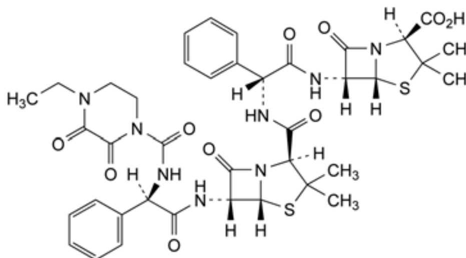
A. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (ampicilline),



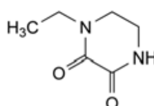
B. R1 = CO_2H, R2 = H : acide (4*S*)-2-[carboxy[[(2*R*)-2-[[(4-éthyl-2,3-dioxopipérazin-1-yl)carbonyl]amino]-2-phénylacétyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques de la pipéracilline),

C. R1 = R2 = H : acide (2*RS*,4*S*)-2-[[(2*R*)-2-[[(4-éthyl-2,3-dioxopipérazin-1-yl)carbonyl]amino]-2-phénylacétyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénilloïques de la pipéracilline),

F. R1 = CO_2H, R2 = CO-CH_3 : acide (4*S*)-3-acétyl-2-[carboxy[[(2*R*)-2-[[(4-éthyl-2,3-dioxopipérazin-1-yl)carbonyl]amino]-2-phénylacétyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques de pipéracilline acétylés).

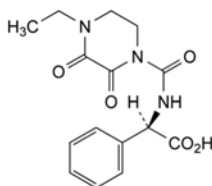


D. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-[[(4-éthyl-2,3-dioxopipérazin-1-yl)carbonyl]amino]-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (pipéracillinylampicilline),

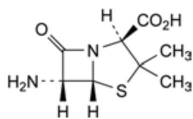


E. 1-éthylpipérazine-2,3-dione,

Monographies P



G. acide (2*R*)-2-[[(4-éthyl-2,3-dioxopipérazin-1-yl)carbonyl]amino]-2-phénylacétique,

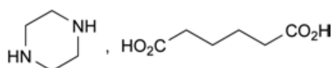


H. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique).

01/2008:0423
corrigé 6.0

PIPÉRAZINE (ADIPATE DE)

Piperazini adipas



$C_{10}H_{20}N_2O_4$ M_r 232,3
[142-88-1]

DÉFINITION

L'adipate de pipérazine contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'hexanedioate de pipérazine, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool.

L'adipate de pipérazine fond en se décomposant vers 250 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Examinez l'adipate de pipérazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*adipate de pipérazine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées, après la pulvérisation des solutions de ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. A 10 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique R* et agitez avec 3 fois 10 mL d'*éther R*. Réunissez les phases éthérées et évaporez à siccité. Lavez le résidu avec 5 mL d'*eau R* et desséchez à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 150 °C à 154 °C.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g d'adipate de pipérazine dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_8 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié.

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,0 g d'adipate de pipérazine dans 6 mL d'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 10 mL avec de l'*éthanol R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec un mélange de 2 volumes d'*éthanol R* et de 3 volumes d'*ammoniaque concentrée R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,1 g d'*adipate de pipérazine SCR* dans un mélange de 2 volumes d'*éthanol R* et de 3 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg d'*éthylènediamine R* dans un mélange de 2 volumes d'*éthanol R* et de 3 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, puis complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 25 mg de *triéthylènediamine R* dans un mélange de 2 volumes d'*éthanol R* et de 3 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, puis complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 12,5 mg de *triéthylènediamine R* dans 5,0 mL de solution à examiner (a), puis complétez à 50 mL avec un mélange de 2 volumes d'*éthanol R* et de 3 volumes d'*ammoniaque concentrée R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange récemment préparé de 20 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 80 volumes d'*acétone R*. Séchez la plaque à 105 °C. Pulvérisez successivement une solution de *ninhydrine R* à 3 g/L dans un mélange de 3 volumes d'*acide acétique anhydre R* et de 100 volumes de *butanol R*, puis une solution de *ninhydrine R* à 1,5 g/L dans l'*éthanol R*. Séchez la plaque à 105 °C pendant 10 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent). Pulvérisez de l'*iode 0,05 M*. Laissez reposer pendant 10 min environ. S'il apparaît une tache correspondant à la triéthylènediamine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,25 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) présente 2 taches nettement séparées. Ne tenez pas compte de taches situées sur la ligne de dépôt.

Métaux lourds (*2.4.8*). 12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 1,00 g d'adipate de pipérazine, la teneur en eau n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'adipate de pipérazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

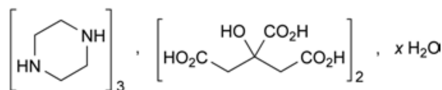
Dissolvez en chauffant légèrement 0,100 g d'adipate de pipérazine dans 10 mL d'*acide acétique anhydre R* et complétez à 70 mL avec le même acide. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,25 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune brunâtre au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 11,61 mg de $C_{10}H_{20}N_2O_4$.

01/2008:0424
corrigé 6.5

PIPÉRAZINE (CITRATE DE)

Piperazini citras



$C_{24}H_{46}N_6O_{14},xH_2O$ M_r 643 (substance anhydre)

DÉFINITION

Le citrate de pipérazine contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de bis(2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate) de tripipérazine, calculé par rapport à la substance anhydre. Le citrate de pipérazine contient une quantité variable d'eau.

CARACTÈRES

Poudre granuleuse blanche ou sensiblement blanche, facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le citrate de pipérazine, desséché au préalable à 100-105 °C, fond vers 190 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Examinez le citrate de pipérazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *citrate de pipérazine SCR*. Desséchez la substance à examiner et la substance de référence à 120 °C pendant 5 h. Réduisez les substances en poudre fine en évitant toute introduction d'humidité. Préparez les pastilles et enregistrez immédiatement les spectres.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées, après la pulvérisation des solutions de ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 0,5 g de citrate de pipérazine dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant. La solution donne la réaction des citrates (*2.3.1*).

Monographies P

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,25 g de citrate de pipérazine dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_8 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié.

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,0 g de citrate de pipérazine dans 6 mL d'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 10 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec un mélange de 2 volumes d'*éthanol anhydre R* et de 3 volumes d'*ammoniaque concentrée R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,1 g de *citrate de pipérazine SCR* dans un mélange de 2 volumes d'*éthanol anhydre R* et de 3 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg d'*éthylènediamine R* dans un mélange de 2 volumes d'*éthanol anhydre R* et de 3 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, puis complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 25 mg de *triéthylènediamine R* dans un mélange de 2 volumes d'*éthanol anhydre R* et de 3 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, puis complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 12,5 mg de *triéthylènediamine R* dans 5,0 mL de solution à examiner (a), puis complétez à 50 mL avec un mélange de 2 volumes d'*éthanol anhydre R* et de 3 volumes d'*ammoniaque concentrée R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange récemment préparé de 20 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 80 volumes d'*acétone R*. Séchez la plaque à 105 °C. Pulvérisez successivement une solution de *ninhydrine R* à 3 g/L dans un mélange de 3 volumes d'*acide acétique anhydre R* et de 100 volumes de *butanol R*, puis une solution de *ninhydrine R* à 1,5 g/L dans l'*éthanol anhydre R*. Séchez la plaque à 105 °C pendant 10 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent). Pulvérisez de l'*iode 0,05 M*. Laissez reposer pendant 10 min environ. S'il apparaît une tache correspondant à la triéthylènediamine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,25 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) présente 2 taches nettement séparées. Ne tenez pas compte de taches situées sur la ligne de dépôt.

Métaux lourds (*2.4.8*). 12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (20 ppm). Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 0,300 g de citrate de pipérazine, la teneur en eau est de 10,0 pour cent à 14,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de citrate de pipérazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

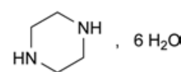
Dissolvez en chauffant légèrement 0,100 g de citrate de pipérazine dans 10 mL d'*acide acétique anhydre R* et complétez à 70 mL avec le même acide. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,25 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune brunâtre au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 10,71 mg de $C_{24}H_{46}N_6O_{14}$.

01/2008:0425

PIPÉRAZINE (HYDRATE DE)

Piperazinum hydricum



$C_4H_{10}N_2,6H_2O$ M_r 194,2
[142-63-2]

DÉFINITION

L'hydrate de pipérazine contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de pipérazine hexahydratée.

CARACTÈRES

Cristaux incolores, déliquescents, facilement solubles dans l'eau et dans l'alcool.

L'hydrate de pipérazine fond vers 43 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Examinez l'hydrate de pipérazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*hydrate de pipérazine SCR*. Desséchez la substance à examiner et la substance de référence, sous vide, sur du *pentoxyde de diphosphore R*, pendant 48 h. Réduisez les substances en poudre fine en évitant toute introduction d'humidité. Préparez les pastilles et enregistrez immédiatement les spectres.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées après la pulvérisation des solutions de ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 0,5 g d'hydrate de pipérazine dans 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Ajoutez 0,2 mL de *chlorure de benzoyle R* et mélangez. Continuez à ajouter du *chlorure de benzoyle R* par fractions de 0,2 mL jusqu'à ce qu'il ne se forme plus de précipité. Filtrez et lavez le précipité avec 10 mL d'*eau R* ajoutés par petits volumes. Dissolvez le précipité dans 2 mL d'*alcool R* chaud et versez la solution dans 5 mL d'*eau R*. Laissez reposer pendant 4 h. Filtrez, lavez les cristaux à l'*eau R* et séchez à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 191 °C à 196 °C.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g d'hydrate de pipérazine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_8 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 10,5 à 12,0.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié.

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,0 g d'hydrate de pipérazine dans 6 mL d'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 10 mL avec de l'*éthanol R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec un mélange de 2 volumes d'*éthanol R* et de 3 volumes d'*ammoniaque concentrée R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,1 g d'*hydrate de pipérazine SCR* dans un mélange de 2 volumes d'*éthanol R* et de 3 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg d'*éthylènediamine R* dans un mélange de 2 volumes d'*éthanol R* et de 3 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, puis complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 25 mg de *triéthylènediamine R* dans un mélange de 2 volumes d'*éthanol R* et de 3 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 12,5 mg de *triéthylènediamine R* dans 5,0 mL de solution à examiner (a), puis complétez à 50 mL avec un mélange de 2 volumes d'*éthanol R* et de 3 volumes d'*ammoniaque concentrée R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange récemment préparé de 20 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 80 volumes d'*acétone R*. Séchez la plaque à 105 °C. Pulvérisez successivement une solution de *ninhydrine R* à 3 g/L dans un mélange de 3 volumes d'*acide acétique anhydre R* et de 100 volumes de *butanol R*, puis une solution de *ninhydrine R* à 1,5 g/L dans l'*éthanol R*. Séchez la plaque à 105 °C pendant 10 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent). Pulvérisez de l'*iode 0,05 M*. Laissez reposer pendant 10 min environ. S'il apparaît une tache correspondant à la triéthylènediamine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,25 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) présente 2 taches nettement séparées.

Métaux lourds (*2.4.8*). 12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g d'hydrate de pipérazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez en chauffant légèrement 80,0 mg d'hydrate de pipérazine dans 10 mL d'*acide acétique anhydre R* et complétez à 70 mL avec le même acide. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,25 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune brunâtre au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 9,705 mg de $C_4H_{10}N_2,6H_2O$.

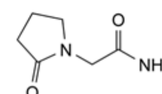
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:1733
corrigé 6.0

PIRACÉTAM

Piracetamum



$C_6H_{10}N_2O_2$ M_r 142,2
[7491-74-9]

DÉFINITION

2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)acétamide.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le piracétam présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *piracétam SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol à 96 pour cent R*, évaporez à siccité au bain-marie et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g de piracétam dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de piracétam dans un mélange de 10 volumes d'*acétonitrile R1* et de 90 volumes d'*eau R* puis complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec un mélange de 10 volumes d'*acétonitrile R1* et de 90 volumes d'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de piracétam et 10 µL de *2-pyrrolidone R* dans un mélange de 10 volumes d'*acétonitrile R1* et de 90 volumes d'*eau R* puis complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 10 volumes d'*acétonitrile R1* et de 90 volumes d'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec un mélange de 10 volumes d'*acétonitrile R1* et de 90 volumes d'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 50,0 mg de *piracétam SCR* dans un mélange de 10 volumes d'*acétonitrile R1* et de 90 volumes d'*eau R* puis complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec un mélange de 10 volumes d'*acétonitrile R1* et de 90 volumes d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 10 volumes d'*acétonitrile R1* et 90 volumes d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 1,0 g/L puis ajustez à pH 6,0 à l'aide d'*acide phosphorique dilué R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 8 fois le temps de rétention du piracétam.

Rétention relative par rapport au piracétam (temps de rétention = environ 4 min) : impureté D = environ 0,8 ; impureté A = environ 1,15 ; impureté B = environ 2,8 ; impureté C = environ 6,3.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus au piracétam et à l'impureté A,
– *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 pour le pic dû au piracétam.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de piracétam dans 20 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Monographies P

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de piracétam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de piracétam.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

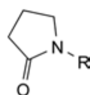
Calculez la teneur pour cent en $C_6H_{10}N_2O_2$ à partir de la surface des pics et de la teneur déclarée du *piracétam SCR*.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



A. R = H : pyrrolidin-2-one (2-pyrrolidone),

B. R = CH_2-CO-O-CH_3 : (2-oxopyrrolidin-1-yl)acétate de méthyle,

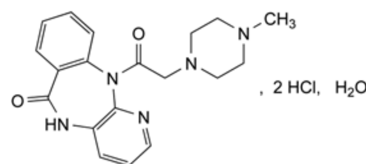
C. R = CH_2-CO-O-C_2H_5 : (2-oxopyrrolidin-1-yl)acétate d'éthyle,

D. R = CH_2-CO_2H : acide (2-oxopyrrolidin-1-yl)acétique.

01/2008:2001
corrigé 7.0

PIRENZÉPINE (DICHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATÉ

Pirenzepini dihydrochloridum monohydricum



$C_{19}H_{23}Cl_2N_5O_2,H_2O$ M_r 442,3

DÉFINITION

Dichlorhydrate de 11-[(4-méthylpipérazin-1-yl)acétyl]-5,11-dihydro-6*H*-pyrido[2,3-*b*][1,4]benzodiazépin-6-one monohydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche à jaunâtre.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, très peu soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 30,0 mg de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Examinée de 240 nm à 360 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 283 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 190 à 205 (substance anhydre).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *dichlorhydrate de pirenzépine monohydraté SCR.*

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'impureté D.

Résultats : la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

D. A 0,2 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1,8 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_5 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 1,0 à 2,0 pour la solution S.

Impureté D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). A 0,10 g de substance à examiner, ajoutez 0,1 mL d'*ammoniaque concentrée R,* puis complétez à 10 mL avec du *méthanol R.*

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (a). A 0,1 g de *dichlorhydrate de pirenzépine monohydraté SCR,* ajoutez 0,1 mL d'*ammoniaque concentrée R,* puis complétez à 10 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *méthylpipérazine R* dans du *méthanol R* et complétez à 25 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 100 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (c). Prélevez 5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100 mL avec du *méthanol R.* Prélevez 4 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec du *méthanol R.* Mélangez 1 mL de cette solution avec 1 mL de solution témoin (b).

Solution témoin (d). Prélevez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R.*

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, acétate d'éthyle R, toluène R* (7:25:28:40 *V/V/V/V*).

Dépôt : 20 µL en bandes de 20 mm sur 2 mm.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez la plaque aux vapeurs d'iode jusqu'à ce que la bande du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) soit clairement visible (au maximum 60 min).

Conformité du système : l'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 bandes clairement séparées.

Limite :

– *impureté D* : s'il apparaît une bande due à l'impureté D dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la bande du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,30 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. A 1,0 mL de solution, ajoutez 5 mL de *méthanol R,* puis complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,1 g de *1-phénylpipérazine R* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Mélangez 1 mL de cette solution avec 1 mL de solution à examiner, puis ajoutez 5 mL de *méthanol R* et complétez à 10 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 2,0 g de *dodécylsulfate de sodium R* dans de l'*eau R,* ajustez à pH 3,2 avec de l'*acide acétique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R,*

– *phase mobile B* : *méthanol R,*

– *phase mobile C* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)	Phase mobile C (pour cent *V/V*)
0 - 15	55 → 25	30	15 → 45
15 - 18	25 → 20	30 → 0	45 → 80

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 283 nm.

Injection : 10 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la pirenzépine et à la 1-phénylpipérazine.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),

– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,04 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 3,5 pour cent à 5,0 pour cent, déterminé sur 0,250 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

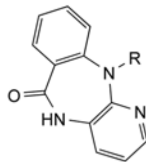
Dissolvez 0,300 g de substance à examiner dans 50 mL d'*eau R.* Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé au premier point d'inflection.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 42,43 mg de $C_{19}H_{23}Cl_2N_5O_2$.

CONSERVATION

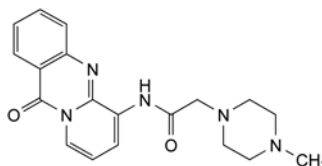
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



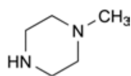
A. R = $CO\text{-}CH_2\text{-}Cl$: 11-(chloroacétyl)-5,11-dihydro-6*H*-pyrido[2,3-*b*][1,4]benzodiazépin-6-one,

B. R = H : 5,11-dihydro-6*H*-pyrido[2,3-*b*][1,4]benzodiazépin-6-one,



C. 6-[[(4-méthylpipérazin-1-yl)acétyl]amino]-11*H*-pyrido[2,1-*b*]quinazolin-11-one,

Monographies P

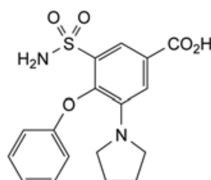


D. 1-méthylpipérazine.

01/2008:1556
corrigé 6.0

PIRÉTANIDE

Piretanidum



$C_{17}H_{18}N_2O_5S$ M_r 362,4
[55837-27-9]

DÉFINITION

Acide 4-phénoxy-3-(pyrrolidin-1-yl)-5-sulfamoylbenzoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanc-jaune ou jaunâtre.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol anhydre.

Le pirétanide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *pirétanide SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*acétone R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,1 g de pirétanide dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *éthanol anhydre R, acétonitrile R, eau R* (10:45:45 *V/V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de pirétanide dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *pirétanide SCR* et 3 mg d'*impureté A de pirétanide SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 0,3 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : un mélange de 35 volumes d'*acétonitrile R1* et de 65 volumes d'une solution préparée de la façon suivante : ajoutez 1 mL d'*acide trifluoracétique R* à 500 mL d'*eau pour chromatographie R*, puis ajoutez 1 mL de *triéthylamine R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 232 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention du pirétanide.

Rétention relative par rapport au pirétanide (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus à l'impureté A et au pirétanide.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *total* : au maximum 3,33 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,03 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de pirétanide satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de pirétanide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de pirétanide.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de pirétanide dans 25 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en déterminant le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

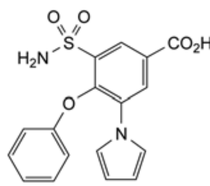
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 36,24 mg de $C_{17}H_{18}N_2O_5S$.

CONSERVATION

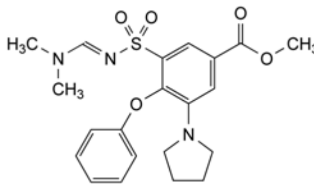
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

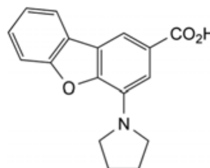
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. acide 4-phénoxy-3-(1*H*-pyrrol-1-yl)-5-sulfamoylbenzoïque,



B. 3-[[(diméthylamino)méthylène]sulfamoyl]-4-phénoxy-5-(pyrrolidin-1-yl)benzoate de méthyle,



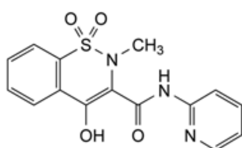
C. acide 4-(pyrrolidin-1-yl)dibenzo[*b*,*d*]furane-2-carboxylique.

Monographies
P

01/2008:0944
corrigé 6.0

PIROXICAM

Piroxicamum



$C_{15}H_{13}N_3O_4S$ M_r 331,4
[36322-90-4]

DÉFINITION

1,1-Dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-*N*-(pyridin-2-yl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou légèrement jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

Le piroxicam présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles à base de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *piroxicam SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal de *chlorure de méthylène R*, évaporez à siccité au bain-marie et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 75 mg de piroxicam dans de l'*acétonitrile R*, en chauffant légèrement si nécessaire, et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *piroxicam pour conformité du système SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 40 volumes d'*acétonitrile R* et 60 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 6,81 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention du piroxicam.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rétention relative* par rapport au piroxicam : impureté B = environ 0,85,
– *facteur de symétrie* : au maximum 1,5 pour le pic dû à l'impureté B,
– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *piroxicam pour conformité du système SCR*.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,02 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de piroxicam satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de piroxicam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de piroxicam.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de piroxicam dans 60 mL d'un mélange à volumes égaux d'*anhydride acétique R* et d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

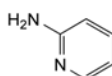
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 33,14 mg de $C_{15}H_{13}N_3O_4S$.

CONSERVATION

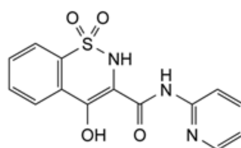
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

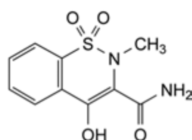
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L*.



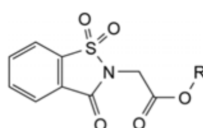
A. pyridin-2-amine,



B. 1,1-dioxyde de 4-hydroxy-*N*-(pyridin-2-yl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide,



C. 1,1-dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide,

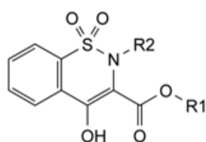


D. R = CH_3 : (3-oxo-1,1-dioxydo-1,2-benzisothiazol-2(3*H*)-yl)acétate de méthyle,

E. R = C_2H_5 : (3-oxo-1,1-dioxydo-1,2-benzisothiazol-2(3*H*)-yl)acétate d'éthyle,

F. R = $CH(CH_3)_2$: (3-oxo-1,1-dioxydo-1,2-benzisothiazol-2-(3*H*)-yl)acétate de 1-méthyléthyle,

Monographies
P



G. R1 = CH_3, R2 = H : 1,1-dioxyde de 4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle,

H. R1 = C_2H_5, R2 = H : 1,1-dioxyde de 4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylate d'éthyle,

I. R1 = $CH(CH_3)_2$, R2 = H : 1,1-dioxyde de 4-hydroxy-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de 1-méthyléthyle,

J. R1 = R2 = CH_3 : 1,1-dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de méthyle,

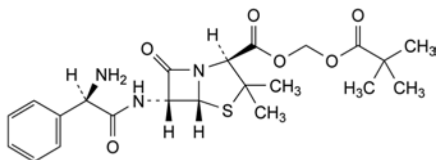
K. R1 = C_2H_5, R2 = CH_3 : 1,1-dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylate d'éthyle,

L. R1 = $CH(CH_3)_2$, R2 = CH_3 : 1,1-dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxylate de 1-méthyléthyle.

01/2008:0852
corrigé 6.0

PIVAMPICILLINE

Pivampicillinum



$C_{22}H_{29}N_3O_6S$ M_r 463,6
[33817-20-8]

DÉFINITION

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-Amino-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate et 2,2-diméthylpropanoate de méthylène.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol anhydre. La pivampicilline se dissout dans les acides dilués

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *pivampicilline SCR.*

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de pivampicilline dans 2 mL de *méthanol R.*

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *pivampicilline SCR* dans 2 mL de *méthanol R.*

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de bacampicilline SCR,* 10 mg de *pivampicilline SCR* et 10 mg de *chlorhydrate de talampicilline SCR* dans 2 mL de *méthanol R.*

Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R.*

Phase mobile : mélangez 10 volumes d'une solution d'*acétate de sodium R* à 272 g/L ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R,* 40 volumes d'*eau R* et 50 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R.*

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R1* et chauffez à 60 °C pendant 10 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 3 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans un tube à essai d'une longueur de 150 mm et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez environ 2 mg de pivampicilline. Humidifiez avec 0,05 mL d'*eau R* et ajoutez 2 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R.* Mélangez le contenu du tube en tournant ; la solution est pratiquement incolore. Immergez le tube dans un bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration jaune foncé.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) ni plus fortement colorée que la solution témoin B_7 (*2.2.2, Procédé I*).

Dissolvez 50 mg de pivampicilline dans 12 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M.*

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 208 à + 222 (substance anhydre).

Dissolvez 0,100 g de pivampicilline dans 5,0 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M.*

Triéthanolamine. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de pivampicilline dans 1,0 mL d'un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes d'*acétonitrile R.*

Solution témoin. Dissolvez 5,0 mg de *triéthanolamine R* dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes d'*acétonitrile R* et complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *méthanol R, butanol R, solution tampon phosphate pH 5,8 R, acide acétique glacial R, acétate de butyle R* (5:15:24:40:80 *V/V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à 110 °C pendant 10 min et laissez refroidir.

Traitement au chlore : déposez au fond d'une cuve à chromatographie un vase à précipiter contenant un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique R1,* de 1 volume d'*eau R* et de 2 volumes d'une solution de *permanganate de potassium R* à 15 g/L ; fermez la cuve et laissez reposer 15 min ; introduisez la plaque desséchée dans la cuve et fermez celle-ci ; laissez la plaque en contact avec les vapeurs de chlore pendant 15-20 min ; sortez la plaque, laissez reposer à l'air libre pendant 2-3 min.

Détection : pulvérisez du *réactif au tétraméthyldiaminodiphénylméthane R.*

Limite :

– *triéthanolamine* : s'il apparaît une tache due à la triéthanolamine, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de pivampicilline dans 10,0 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 20 mL avec une solution d'*acide phosphorique R* à 1 g/L.

Solution témoin. Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et ajoutez 9,0 mL d'*acétonitrile R* et 9,0 mL d'une solution d'*acide phosphorique R* à 1 g/L.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R.*

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 50 volumes d'une solution de *phosphate d'ammonium R* à 1,32 g/L, préalablement ajustée à pH 2,5 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 100 g/L, et 50 volumes d'*acétonitrile R,*
– *phase mobile B* : mélangez 15 volumes d'une solution de *phosphate d'ammonium R* à 1,32 g/L, préalablement ajustée à pH 2,5 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 100 g/L, et 85 volumes d'*acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	100	0
10 - 12	0	100
12 - 17	100	0

Débit : 1,5 mL/min.

Détection :spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 50 μL.

Temps de rétention : dimère de la pivampicilline = environ 5 min.

Conformité du système : solution témoin :

– *rapport des coefficients de distribution massique* : au minimum 12 pour le pic dû au dimère de la pivampicilline par rapport au pic dû à la pivampicilline (pic principal).

Limites :

– *total* : au maximum 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,01 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Méthode B*) : au maximum 20 ppm.

Solution à examiner. Dans un tube à essai à bouchon rodé, introduisez 1,00 g de pivampicilline. Ajoutez 10 mL d'*acide sulfurique 0,5 M*. Chauffez le tube pendant 10 min au bain-marie, refroidissez le tube et ajoutez 15 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et 1,0 mL de solution d'étalon interne. Bouchez et agitez énergiquement pendant 1 min. Centrifugez si nécessaire. Utilisez la phase supérieure.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,30 g de pivampicilline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de pivampicilline.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez les solutions dans les 2 h suivant la préparation.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de pivampicilline dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *pivampicilline SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 25,0 mg de *parahydroxybenzoate de propyle SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Mélangez 5,0 mL de cette solution et 5,0 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 40 volumes d'*acétonitrile R* et 60 volumes d'une solution d'*acide phosphorique R* à 2,22 g/L ajustée à pH 2,5 avec de la *triéthylamine R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 μL.

Conformité du système :

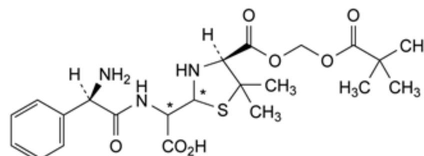
– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la pivampicilline (1er pic) et au parahydroxybenzoate de propyle (2e pic) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– *facteur de symétrie* : au minimum 2,0 pour le pic dû à la pivampicilline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections de solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{22}H_{29}N_3O_6S$ en tenant compte de la teneur déclarée en *pivampicilline SCR*.

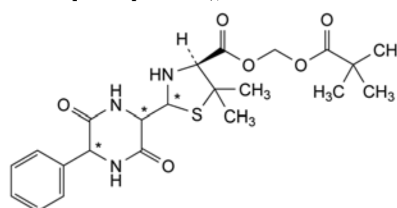
CONSERVATION

En récipient étanche.

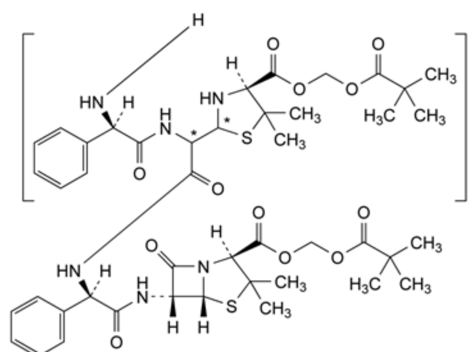
IMPURETÉS



A. acide 2-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-2-[(4*S*)-4-[[[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]méthoxy]carbonyl]-5,5-diméthylthiazolidin-2-yl]acétique (acides pénicilloïques de pivampicilline),



B. (4*S*)-5,5-diméthyl-2-(3,6-dioxo-5-phénylpipérazin-2-yl)thiazolidine-4-carboxylate et 2,2-diméthylpropanoate de méthylène (dicétopipérazines de pivampicilline),



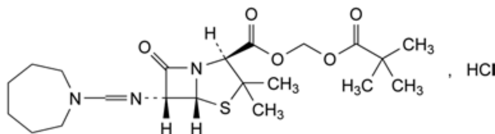
C. cooligomères de pivampicilline et d'acides pénicilloïques de pivampicilline.

Monographies P

01/2008:1359
corrigé 6.0

PIVMÉCILLINAM (CHLORHYDRATE DE)

Pivmecillinami hydrochloridum



$C_{21}H_{34}ClN_3O_5S$ M_r 476,0
[32887-03-9]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 2,2-diméthylpropanoate et (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(hexahydro-1*H*-azépin-1-yl)méthylène]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de méthylène.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol, peu soluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Préparation : pastilles.
   Comparaison : *chlorhydrate de pivmécillinam SCR*.

B. Le chlorhydrate de pivmécillinam donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_8 (*2.2.2, Procédé I*).

Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de pivmécillinam dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 2,8 à 3,8.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de pivmécillinam dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Mélange de solvants. A 45 volumes d'*acétonitrile R* ajoutez 55 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 13,5 g/L préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de pivmécillinam dans le mélange de solvants et complétez à 200,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate de pivmécillinam dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *chlorhydrate de pivmécillinam SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 200,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de pivmécillinam SCR* et 5 mg d'*impureté C de pivmécillinam SCR* dans le mélange de solvants, puis complétez à 50 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 0,55 g d'*hydrogénosulfate de tétraéthylammonium R* et 1,0 g d'*hydrogénosulfate de tétraméthylammonium R* dans le mélange de solvants, puis complétez à 1000 mL avec le mélange de solvants.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du pivmécillinam.

Conformité du système : solution témoin (c) :
- *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus au pivmécillinam (1er pic) et à l'impureté C (2e pic).

Limites :
- *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
- *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, méthode A*) : au maximum 20 ppm.

Solution à examiner. Procédez comme décrit dans la méthode générale mais en chauffant à environ 27 °C après l'ajout de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* pour dissoudre le précipité formé. Ajoutez ensuite le *triméthylpentane R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de pivmécillinam dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin en utilisant la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de chlorhydrate de pivmécillinam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de pivmécillinam.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

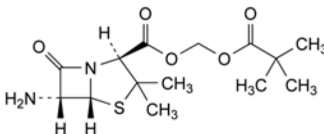
Conformité du système : solution témoin (a) :
- *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en $C_{21}H_{34}ClN_3O_5S$ en tenant compte de la teneur déclarée en *chlorhydrate de pivmécillinam SCR*.

CONSERVATION

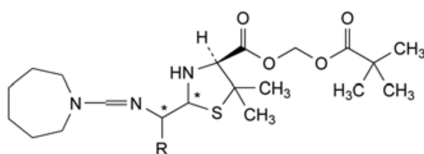
A l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

IMPURETÉS



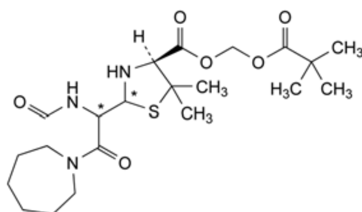
A. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate et 2,2-diméthylpropanoate de méthylène (6-aminopénicillanate de pivaloyloxyméthyle),

Monographies P



B. R = CO_2H : acide 2-[[(hexahydro-1*H*-azépin-1-yl)méthylène]amino]-2-[(4*S*)-4-[[[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]méthoxy]carbonyl]-5,5-diméthylthiazolidin-2-yl]acétique (acides pénicilloïques du pivmécillinam),

C. R = H : 2,2-diméthylpropanoate et (2*RS*,4*S*)-2-[[[(hexahydro-1*H*-azépin-1-yl)méthylène]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylate de méthylène,



D. 2,2-diméthylpropanoate et (4*S*)-2-[1-(formylamino)-2-(hexahydro-1*H*-azépin-1-yl)-2-oxoéthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylate de méthylène.

01/2011:1646

PLASMA HUMAIN (MÉLANGE DE) TRAITÉ POUR VIRO-INACTIVATION

Plasma humanum coagmentatum conditumque ad exstinguendum virum

DÉFINITION

Le mélange de plasma humain traité pour viro-inactivation est une préparation congelée ou cryodesséchée, stérile, apyrogène, obtenue à partir de plasma humain provenant de donneurs du même groupe sanguin ABO. La préparation est décongelée ou reconstituée avant emploi pour donner une solution pour perfusion.

Le plasma humain utilisé satisfait aux exigences de la monographie *Plasma humain pour fractionnement (0853).*

PRODUCTION

Les unités de plasma destinées à la production sont congelées à une température inférieure ou égale à – 30 °C dans les 6 h suivant la séparation des cellules et dans tous les cas dans les 24 h suivant le prélèvement.

Le mélange est préparé à partir d'unités de plasma appartenant au même groupe sanguin ABO.

Le mélange de plasma est examiné pour la présence de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) et d'anticorps contre le VIH par des méthodes de sensibilité et de spécificité appropriées ; le mélange de plasma doit donner des résultats négatifs dans ces essais.

ARN du virus de l'hépatite A. La recherche est effectuée sur le mélange de plasma par une technique validée d'amplification des acides nucléiques (*2.6.21*). L'essai comprend un témoin positif contenant $1,0 \times 10^2$ UI d'ARN du virus de l'hépatite A par millilitre et, pour la recherche d'éventuels inhibiteurs, un témoin interne préparé par addition d'un marqueur approprié à un échantillon du mélange de plasma. L'essai n'est pas valable si le témoin positif donne une réaction négative ou si le résultat obtenu avec le témoin interne indique la présence d'inhibiteurs. Le mélange satisfait à l'essai s'il donne une réaction négative pour la présence d'ARN du virus de l'hépatite A.

ARN du virus de l'hépatite C. La recherche est effectuée sur le mélange de plasma par une technique validée d'amplification des acides nucléiques (*2.6.21*). L'essai comprend un témoin positif contenant $1,0 \times 10^2$ UI d'ARN du virus de l'hépatite C par millilitre et, pour la recherche d'éventuels inhibiteurs, un témoin interne préparé par addition d'un marqueur approprié à un échantillon du mélange de plasma. L'essai n'est pas valable si le témoin positif donne une réaction négative ou si le résultat obtenu avec le témoin interne indique la présence d'inhibiteurs. Le mélange satisfait à l'essai s'il donne une réaction négative pour la présence d'ARN du virus de l'hépatite C.

L'*ARN du virus de l'hépatite C pour essai d'amplification des acides nucléiques PBR* convient comme témoin positif.

Pour limiter la charge potentielle en virus B19 dans les mélanges de plasma, une recherche du virus B19 est effectuée sur le mélange de plasma par une technique validée d'amplification des acides nucléiques (*2.6.21*).

ADN du virus B19. Le mélange de plasma contient au maximum 10,0 UI/µL.

L'essai comprend un témoin positif contenant 10,0 UI d'ADN du virus B19 par microlitre et, pour la recherche d'inhibiteurs, un témoin interne préparé par addition d'un marqueur approprié à un échantillon du mélange de plasma. L'essai n'est pas valable si le témoin positif donne une réaction négative ou si le résultat obtenu avec le témoin interne indique la présence d'inhibiteurs.

L'*ADN du virus B19 pour essai d'amplification des acides nucléiques PBR* convient comme témoin positif.

Le procédé de préparation utilisé comporte un risque aussi réduit que possible d'activation des facteurs de coagulation (pour limiter le pouvoir thrombogène) et comprend 1 ou plusieurs étapes dont la capacité à inactiver les agents infectieux connus a été démontrée. Si des substances sont utilisées à des fins d'inactivation virale en cours de production, la procédure de purification ultérieure fait l'objet d'une validation portant sur sa capacité à ramener la concentration de ces substances à un niveau approprié et à ne pas laisser subsister de résidus susceptibles de compromettre l'innocuité de la préparation pour les patients.

Procédé d'inactivation. Le procédé dit de solvant-détergent est une des méthodes utilisées pour l'inactivation des virus à enveloppe. Elle consiste à traiter la préparation par un mélange de phosphate de tributyle et d'octoxinol 10 ; ces réactifs sont ensuite éliminés par extraction en phase huileuse ou par extraction en phase solide, de telle sorte que leur teneur résiduelle dans le produit final soit inférieure à 2 µg/mL pour le phosphate de tributyle et à 5 µg/mL pour l'octoxinol 10.

Il n'est pas ajouté de conservateur antimicrobien.

La solution est filtrée sur membrane antibactérienne, répartie dans les récipients définitifs sous conditions aseptiques, et immédiatement congelée. Elle peut ensuite être cryodesséchée.

Les récipients en plastique satisfont aux exigences sur les récipients stériles en matière plastique pour le sang humain et les produits du sang (*3.2.3*).

Les récipients en verre satisfont aux exigences sur les récipients de verre pour usage pharmaceutique (*3.2.1*).

CARACTÈRES

Après décongélation, la préparation congelée se présente comme un liquide limpide ou légèrement opalescent exempt de particules solides et gélatineuses. La préparation cryodesséchée se présente comme une poudre ou un solide friable, sensiblement blanc ou jaunâtre.

Décongelez ou reconstituez la préparation à examiner comme indiqué sur l'étiquette, immédiatement avant de procéder à l'identification, aux essais et au titrage.

IDENTIFICATION

A. Examinez la préparation par électrophorèse (*2.2.31*) en comparant avec du plasma humain normal. Les électrophorégrammes présentent les mêmes bandes.

B. La préparation à examiner satisfait à l'essai des hémagglutinines anti-A et anti-B (voir Essai).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 7,6.

Osmolalité (*2.2.35*) : au minimum 240 mosmol/kg.

Protéines totales : au minimum 45 g/L.

Diluez la préparation à examiner à l'aide d'une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L, pour obtenir une concentration en protéines d'environ 15 mg dans 2 mL. Dans un tube à centrifuger à fond rond, introduisez 2,0 mL de cette solution, puis ajoutez 2 mL d'une solution de *molybdate de sodium R* à 75 g/L et 2 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique exempt d'azote R* et de 30 volumes d'*eau R*. Agitez, centrifugez pendant 5 min, jetez le surnageant et laissez égoutter le tube renversé sur du papier filtre. Effectuez sur le culot un dosage de l'azote après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*) et calculez la teneur en protéines en multipliant le résultat par 6,25.

Facteurs de coagulation activés (*2.6.22*). La préparation à examiner satisfait à l'essai des facteurs de coagulation activés. Effectuez l'essai avec 0,1 mL de préparation à examiner à la place des dilutions au 1/10 et au 1/100. Le temps de coagulation mesuré pour la préparation à examiner n'est pas inférieur à 150 s.

Hémagglutinines anti-A et anti-B (*2.6.20*). La présence d'hémagglutinines anti-A ou anti-B correspond au groupe sanguin indiqué sur l'étiquette.

Anticorps contre le virus de l'hépatite A : au minimum 1,0 UI/mL, déterminé par une méthode immunochimique appropriée (*2.7.1*).

L'immunoglobuline humaine de l'hépatite A PBR convient comme préparation de référence.

Anticorps anti-érythrocytaires irréguliers. Examinée sans dilution par une épreuve à antiglobulines indirecte, la préparation à examiner ne présente pas de signes de présence d'anticorps anti-érythrocaires irréguliers.

Citrate. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec un volume égal d'une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L. Filtrez la solution sur un filtre de porosité 0,45 µm.

Solution témoin. Dissolvez 0,300 g de *citrate de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,

– *phase stationnaire* : *résine échangeuse de cations R* (9 µm).

Phase mobile : solution d'*acide sulfurique R* à 0,51 g/L.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Equilibrage : 15 min.

Injection : 10 µL.

Temps de rétention : citrate = environ 10 min.

Limite :

– *citrate* : au maximum 25 mmol/L.

Calcium : au maximum 5,0 mmol/L.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Source : lampe à cathode creuse au calcium en utilisant de préférence une largeur de fente spectrale de 0,5 nm.

Longueur d'onde : 622 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène ou acétylène-propane.

Potassium : au maximum 5,0 mmol/L.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Longueur d'onde : 766,5 nm.

Sodium : au maximum 200 mmol/L.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Longueur d'onde : 589 nm.

Eau : pour le produit cryodesséché : déterminée par une méthode appropriée telle que le semi-microdosage de l'eau (*2.5.12*), la perte à la dessiccation (*2.2.32*) ou la spectrophotométrie dans le proche infrarouge (*2.2.40*), la teneur en eau est comprise dans les limites approuvées par l'Autorité compétente.

Stérilité (*2.6.1*). La préparation à examiner satisfait à l'essai.

Pyrogènes (*2.6.8*) ou Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). La préparation à examiner satisfait à l'essai des pyrogènes ou, de préférence et sous réserve de justification et d'autorisation, à un essai *in vitro*, validé, tel que l'essai des endotoxines bactériennes.

Pour l'essai des pyrogènes, injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 3 mL de préparation à examiner.

Si l'essai utilisé est celui des endotoxines bactériennes, la préparation à examiner contient moins de 0,1 UI d'endotoxines par millilitre.

DOSAGE

Facteur VIII. Effectuez le dosage du facteur VIII de coagulation humain (*2.7.4*) en utilisant un plasma de référence étalonné par rapport à l'étalon international de facteur VIII de coagulation sanguine dans le plasma.

L'activité estimée n'est pas inférieure à 0,5 UI/mL. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 120 pour cent de l'activité estimée.

Facteur V. Effectuez le dosage du facteur V de coagulation humain décrit ci-après en utilisant un plasma de référence étalonné par rapport à l'étalon international de facteur V de coagulation sanguine dans le plasma.

Préparez, de préférence en double, au moins 3 dilutions de raison 2, allant de 1 dans 10 à 1 dans 40, de la préparation à examiner dans la *solution tampon imidazole pH 7,3 R*. Procédez comme suit pour chaque dilution : mélangez 1 volume de *substrat de plasma déficient en facteur V R*, 1 volume de la dilution à examiner, 1 volume de *thromboplastine R* et 1 volume d'une solution de *chlorure de calcium R* à 3,5 g/L, puis enregistrez le temps de coagulation, c'est-à-dire l'intervalle de temps compris entre l'instant où est ajoutée la solution de chlorure de calcium et le 1er signe de formation de fibrine, observé visuellement ou à l'aide d'un appareil approprié.

Déterminez de la même manière le temps de coagulation de 4 dilutions de raison 2 (allant de 1 dans 10 à 1 dans 80) de plasma humain normal dans la *solution tampon imidazole pH 7,3 R*.

Vérifiez la validité du dosage et calculez l'activité de la préparation à examiner par les méthodes statistiques habituelles (par exemple, *5.3*).

L'activité estimée n'est pas inférieure à 0,5 UI/mL. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 120 pour cent de l'activité estimée.

Facteur XI. Effectuez le dosage du facteur XI de coagulation humain (*2.7.22*) en utilisant du plasma de référence étalonné par rapport à l'étalon international de facteur XI de coagulation sanguine dans le plasma.

L'activité estimée n'est pas inférieure à 0,5 UI/mL. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 125 pour cent de l'activité estimée.

Protéine C. Effectuez le dosage de la protéine C humaine (*2.7.30*) en utilisant un plasma de référence étalonné par rapport à l'étalon international de protéine C humaine dans le plasma.

L'activité estimée n'est pas inférieure à 0,7 UI/mL. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 120 pour cent de l'activité estimée.

Protéine S. Effectuez le dosage de la protéine S humaine (*2.7.31*) en utilisant un plasma de référence étalonné par rapport à l'étalon international de protéine S humaine dans le plasma.

L'activité estimée se situe dans les limites approuvées pour le produit considéré. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 120 pour cent de l'activité estimée.

Inhibiteur de plasmine (α_2-antiplasmine). Effectuez le dosage de l'inhibiteur de plasmine humain (*2.7.25*) en utilisant un plasma de référence étalonné par rapport au plasma humain normal.

1 unité d'inhibiteur de plasmine humain correspond à l'activité de 1 mL de plasma humain normal. Le plasma humain normal est préparé par mélange d'unités de plasma provenant d'au moins 30 donneurs et conservé à une température inférieure ou égale à – 30 °C.

L'activité estimée n'est pas inférieure à 0,2 unités/mL. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 120 pour cent de l'activité estimée.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le groupe sanguin ABO,
– le procédé d'inactivation virale utilisé.

07/2008:0853

PLASMA HUMAIN POUR FRACTIONNEMENT

Plasma humanum ad separationem

DÉFINITION

Le plasma humain pour fractionnement est la fraction liquide du sang humain, restant après séparation des éléments figurés du sang recueilli sur un anticoagulant, ou séparée par filtration continue ou centrifugation du sang rendu incoagulable (aphérèse) ; il est destiné à la préparation de produits plasmatiques.

PRODUCTION

DONNEURS

Seul peut être accepté un donneur soigneusement sélectionné et en bonne santé, reconnu à la suite d'examens médicaux et d'essais de laboratoire sur son sang et après l'étude de ses antécédents, indemne d'agents décelables d'infections transmissibles par les produits plasmatiques. Des recommandations dans ce domaine sont formulées par le Conseil de l'Europe [*Recommandation n° R (95) 15 pour la préparation, l'utilisation et l'assurance de qualité des composants sanguins*, ou une révision ultérieure] ; une directive de l'Union Européenne traite également de ce sujet [*Directive 2004/33/CE de la Commission du 22 mars 2004 portant application de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil concernant certaines techniques relatives au sang et aux composants sanguins*].

Immunisation des donneurs. L'immunisation de donneurs dans le but d'obtenir des immunoglobulines ayant des activités spécifiques peut être pratiquée lorsqu'il est impossible d'obtenir celles-ci en quantité et en qualité suffisantes à partir de donneurs naturellement immunisés. L'Organisation Mondiale de la Santé a formulé des recommandations qui concernent de telles immunisations (*Normes relatives à la collecte, au traitement et au contrôle de qualité du sang, de ses constituants et des dérivés du plasma*, Série de Rapports techniques de l'OMS, n° 840, 1994 ou une révision ultérieure).

Enregistrements. Les donneurs et les dons sont enregistrés de façon à pouvoir retrouver l'origine de toutes les unités composant un mélange de plasma, ainsi que les résultats des procédures d'acceptation et les essais de laboratoire correspondants, tout en assurant le degré voulu de confidentialité quant à l'identité du donneur.

Essais de laboratoire. Des essais de laboratoire sont effectués sur chaque don en vue du dépistage des marqueurs viraux suivants :

1. anticorps dirigés contre le virus de l'immunodéficience humaine 1 (anti-VIH-1),
2. anticorps dirigés contre le virus de l'immunodéficience humaine 2 (anti-VIH-2),
3. antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs),
4. anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (anti-VHC).

Les méthodes d'essai utilisées sont de sensibilité et de spécificité appropriées et sont conformes aux réglementations en vigueur. Si un don présente une réaction positive répétable à l'un de ces contrôles, il est exclu.

UNITÉS INDIVIDUELLES DE PLASMA

Le plasma est préparé par une méthode qui élimine, aussi complètement que possible, les cellules et les débris cellulaires. Que le plasma soit préparé à partir du sang total ou par plasmaphérèse, il est séparé des cellules par une méthode permettant d'éviter l'introduction de microorganismes. Aucun agent antibactérien, ni antifongique n'est ajouté. Les récipients satisfont aux exigences pour les récipients de verre (*3.2.1*) ou pour les récipients de matière plastique pour le sang et les produits du sang (*3.2.3*). Les récipients sont fermés de manière à exclure toute possibilité de contamination.

Si 2 unités individuelles ou plus sont mélangées avant la congélation, les opérations sont effectuées soit au moyen de dispositifs de connexion stériles soit dans des conditions d'asepsie, et les récipients ne doivent jamais avoir été utilisés auparavant.

Lorsqu'il est obtenu par plasmaphérèse ou à partir de sang total (après séparation des éléments cellulaires), le plasma destiné à la production de protéines labiles dans le plasma est congelé dans les 24 h qui suivent le prélèvement par refroidissement rapide dans des conditions validées permettant de garantir qu'une température inférieure ou égale à – 25 °C est atteinte au coeur de chaque unité de plasma dans les 12 h qui suivent son introduction dans l'appareil de congélation.

Lorsqu'il est obtenu par plasmaphérèse, le plasma destiné seulement à la production de protéines non labiles dans le plasma est congelé par refroidissement rapide dans une chambre à – 20 °C ou à une température plus basse dès que possible et au plus tard dans les 24 h qui suivent le prélèvement.

Lorsqu'il est obtenu à partir de sang total, le plasma destiné seulement à la production de protéines non labiles dans le plasma est séparé des éléments cellulaires et congelé dans une enceinte à – 20 °C ou à une température plus basse dès que possible et au plus tard dans les 72 h qui suivent le prélèvement.

Il n'est pas prévu d'effectuer sur chaque unité de plasma les déterminations des protéines totales et du facteur VIII indiquées ci-après. Ces essais sont donnés à titre de conseil dans le cadre des bonnes pratiques de fabrication, l'essai du facteur VIII étant applicable dans le cas du plasma destiné à la préparation de concentrés de protéines labiles.

La teneur en protéines totales d'une unité de plasma dépend de la teneur en protéines sériques du donneur et de la dilution inhérente au procédé de prélèvement. Lorsque le plasma provient d'un donneur approprié et que la proportion prévue de solution anticoagulante est utilisée, la teneur en protéines totales est conforme à la limite de 50 g/L. Si un volume de plasma ou de sang plus petit que prévu est prélevé sur

Monographies
P

la solution anticoagulante, le plasma qui en résulte peut néanmoins convenir au fractionnement. Le but des bonnes pratiques de fabrication est de satisfaire à l'exigence prescrite pour tous les dons normaux.

La conservation du facteur VIII dans le don dépend du procédé de prélèvement et de la manipulation ultérieure du sang et du plasma. En suivant les bonnes pratiques, il est habituellement possible d'atteindre 0,7 UI/mL mais une unité de plasma ayant une activité inférieure peut néanmoins convenir à la production de concentrés de facteurs de coagulation. Le but des bonnes pratiques de fabrication est de conserver autant que possible les protéines labiles.

Protéines totales. Effectuez l'essai sur un mélange d'au moins 10 unités de préparation à examiner. Diluez le mélange à l'aide d'une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L, pour obtenir une solution contenant environ 15 mg de protéines dans 2 mL. Dans un tube à centrifugation à fond rond, introduisez 2,0 mL de cette solution. Ajoutez 2 mL d'une solution de *molybdate de sodium R* à 75 g/L et 2 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique exempt d'azote R* et de 30 volumes d'*eau R*. Agitez, centrifugez pendant 5 min, décantez le surnageant et laissez égoutter le tube renversé sur du papier filtre. Effectuez le dosage de l'azote dans le culot, après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*) et calculez la teneur en protéines en multipliant la quantité d'azote par 6,25. La teneur en protéines totales n'est pas inférieure à 50 g/L.

Facteur VIII. Effectuez l'essai sur un mélange d'au moins 10 unités de préparation à examiner. Décongelez les échantillons à examiner, si nécessaire, à 37 °C. Effectuez le dosage du facteur VIII (*2.7.4*) en utilisant un plasma de référence étalonné par rapport à l'étalon international de facteur VIII de coagulation humain dans le plasma. L'activité n'est pas inférieure à 0,7 UI/mL.

CONSERVATION ET TRANSPORT

Le plasma congelé est conservé et transporté dans des conditions étudiées pour maintenir la température à – 20 °C ou à une température plus basse. Si, pour des raisons accidentelles, la température de conservation dépasse les – 20 °C une ou plusieurs fois lors de la conservation ou du transport, le plasma convient néanmoins pour le fractionnement si toutes les conditions suivantes sont remplies :

– la durée totale pendant laquelle la température dépasse – 20 °C ne dépasse pas 72 h,
– la température n'est pas supérieure à – 15 °C plus de 1 fois,
– la température n'est jamais supérieure à – 5 °C.

MÉLANGES DE PLASMA

Lors de la préparation de produits plasmatiques, le premier mélange homogène de plasma (par exemple, après la séparation du cryoprécipité) est examiné pour la présence de AgHBs et d'anticorps dirigés contre le VIH par des méthodes de sensibilité et de spécificité appropriées ; le mélange de plasma doit donner des résultats négatifs dans ces essais.

Une recherche d'ARN du virus de l'hépatite C est également effectuée sur le mélange de plasma, au moyen d'une technique validée d'amplification des acides nucléiques (*2.6.21*). L'essai doit comporter un témoin positif ayant 100 UI/mL d'ARN du virus de l'hépatite C et, pour déceler la présence éventuelle d'inhibiteurs, un témoin interne préparé par addition d'un marqueur approprié à un échantillon du mélange de plasma. L'essai n'est valable que si le témoin positif est réactif et si le résultat obtenu avec le témoin interne indique l'absence d'inhibiteurs. Le mélange de plasma satisfait à l'essai s'il est non réactif pour l'ARN du virus de l'hépatite C.

L'*ARN du virus de l'hépatite C pour essai d'amplification des acides nucléiques PBR* convient comme témoin positif.

CARACTÈRES

Avant congélation, liquide limpide à légèrement trouble qui ne présente aucun signe visible d'hémolyse et dont la couleur peut varier du jaune pâle au vert.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette permet d'assurer la traçabilité de chaque unité de plasma à partir d'un donneur spécifique.

01/2011:1912

POISSON (HUILE DE) RICHE EN ACIDES OMÉGA-3

Piscis oleum omega-3 acidis abundans

DÉFINITION

Huile grasse purifiée, frigélisée et désodorisée extraite de poissons appartenant entre autres à la famille des *Engraulidae, Carangidae, Clupeidae, Osmeridae, Scombridae* (à l'exception des genres *Thunnus* et *Sarda*) et *Ammodytidae* (type I) ou aux genres *Thunnus* et *Sarda* au sein de la famille des *Scombridae* (type II). Les acides oméga-3 sont définis comme étant les acides suivants : acide *alpha*-linolénique (C18:3 n-3), acide moroctique (C18:4 n-3), acide eicosatétraénoïque (C20:4 n-3), acide timnodonique (eicosapentaénoïque) (C20:5 n-3 ; EPA), acide hénéicosapentaénoïque (C21:5 n-3), acide clupanodonique (C22:5 n-3), acide cervonique (docosahexaénoïque) (C22:6 n-3 ; DHA).

Teneurs :

	Type I	**Type II**
EPA, exprimé en triglycérides	au minimum 13 pour cent	4 pour cent à 8 pour cent
DHA, exprimé en triglycérides	au minimum 9 pour cent	au minimum 20 pour cent
Acides oméga-3 totaux, exprimés en triglycérides	au minimum 28 pour cent	au minimum 28 pour cent

Des antioxydants autorisés à des concentrations ne dépassant pas les teneurs fixées par l'Autorité compétente peuvent être ajoutés.

CARACTÈRES

Aspect : liquide jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone et dans l'heptane, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage d'EPA et DHA.

Résultats : les pics dus à l'ester méthylique de l'acide eicosapentaénoïque et à l'ester méthylique de l'acide docosahexaénoïque dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) sont semblables quant à leur temps de rétention aux pics correspondants dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. L'huile de poisson riche en acides oméga-3 satisfait aux limites du dosage pour l'EPA (type I ou II).

ESSAI

Aspect de la substance. La substance à examiner n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée de la façon suivante : à 3,0 mL de solution primaire rouge, ajoutez 25,0 mL de solution primaire jaune et complétez à 50,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 g/L (*2.2.2, Procédé II*).

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,70 (type I) ou au maximum 0,50 (type II), à 233 nm.

Diluez 0,300 g de substance à examiner dans du *triméthylpentane R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec du *triméthylpentane R*.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,5, déterminé sur 20,0 g de substance à examiner.

Indice d'anisidine (*2.5.36*) : au maximum 30,0 (type I) ou au maximum 15,0 (type II).

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 10,0 (type I) ou au maximum 5,0 (type II).

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 5,0 g de substance à examiner.

Stéarine. 10 mL de substance à examiner sont toujours limpides après un séjour de 3 h à 0 °C.

Oligomères. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Diluez 50,0 mg de substance à examiner dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dans une fiole jaugée de 100 mL dissolvez 20 mg de *tridocosahexaénoïne R*, 30 mg de *didocosahexaénoïne R* et 50 mg de *monodocosahexaénoïne R* dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Colonne 1 :

– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (7 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm.

Colonnes 2 et 3 (ces 2 dernières étant les plus proches de l'injecteur) :

– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (7 µm) présentant un diamètre de pores de 50 nm.

Phase mobile : *tétrahydrofurane R.*

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : réfractomètre différentiel.

Injection : 40 µL.

Conformité du système : *solution témoin* :

– *ordre d'élution* : tridocosahexaénoïne, didocosahexaénoïne, monodocosahexaénoïne,
– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la didocosahexaénoïne et à la monodocosahexaénoïne et au minimum 1,0 entre les pics dus à la tridocosahexaénoïne et à la didocosahexaénoïne.

Identifiez les pics d'après le chromatogramme (figure 1912.-1). Calculez la teneur pour cent en oligomères à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{B}{A} \times 100$$

A = somme de la surface de tous les pics du chromatogramme,

B = surface du pic dont le temps de rétention est inférieur à celui du pic correspondant aux triglycérides.

Limite :

– *oligomères* : au maximum 1,5 pour cent.

DOSAGE

EPA et DHA (*2.4.29*). Pour l'identification des pics, voir figure 1912.-2.

Acides oméga-3 totaux (*2.4.29*). Voir figure 1912.-2.

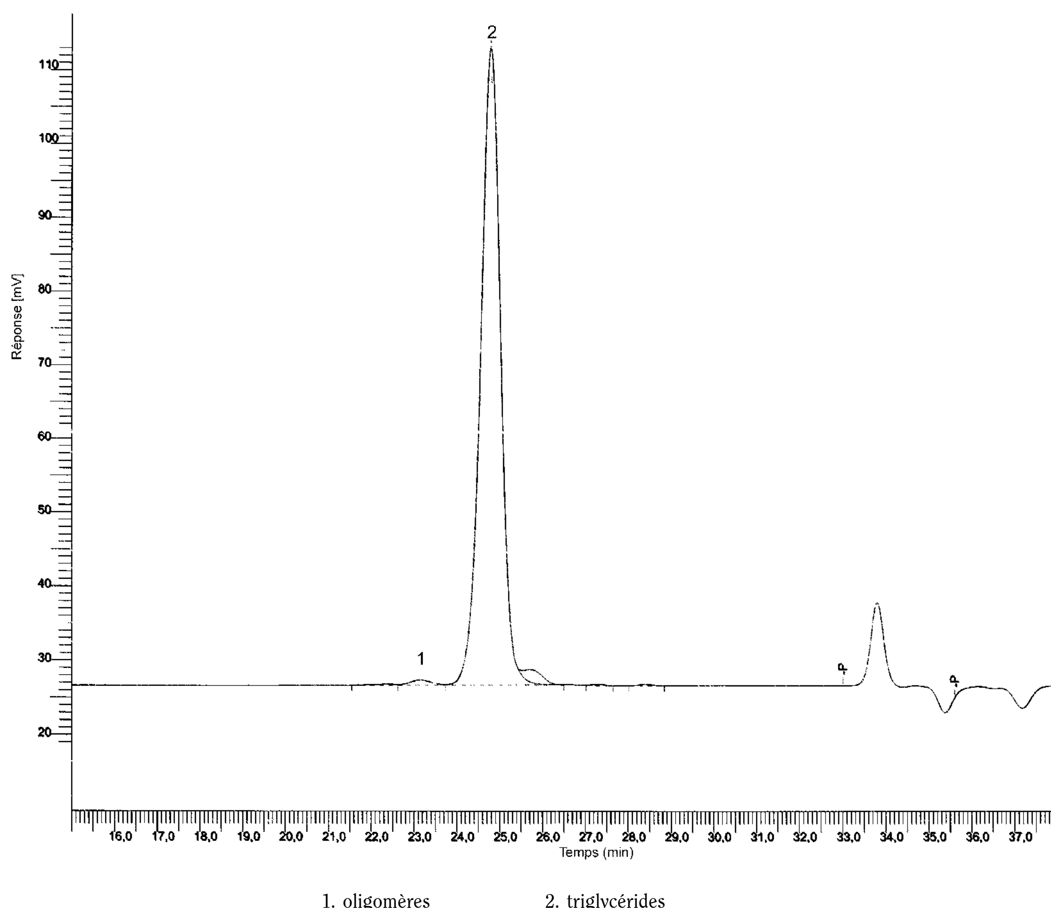
CONSERVATION

En récipient bien rempli, étanche, sous gaz inerte, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

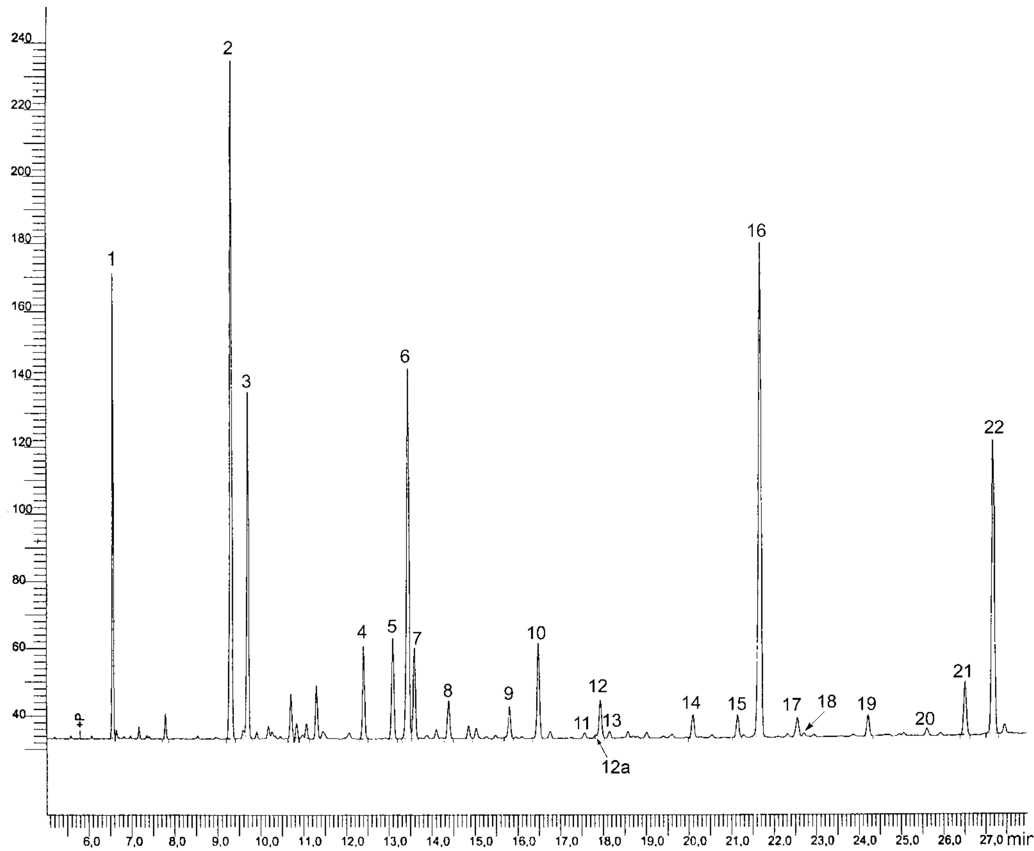
– la teneur en EPA, DHA et acides oméga-3 totaux, exprimés en triglycérides,
– le type d'huile de poisson riche en acides oméga-3 (type I ou II).



1. oligomères 2. triglycérides

Figure 1912.-1. – *Chromatogramme pour l'essai des oligomères dans l'huile de poisson riche en acides oméga-3*

Monographies P



1. C14:0	6. C18:1 n-9	11. C20:0	15. C20:4 n-3	20. C22:5 n-6
2. C16:0	7. C18:1 n-7	12. C20:1 n-9	16. C20:5 n-3	21. C22:5 n-3
3. C16:1 n-7	8. C18:2 n-6	12a. C20:1 n-11	17. C22:1 n-11	22. C22:6 n-3
4. C16:4 n-1	9. C18:3 n-3	13. C20:1 n-7	18. C22:1 n-9	
5. C18:0	10. C18:4 n-3	14. C20:4 n-6	19. C21:5 n-3	

Figure 1912.-2. – *Chromatogramme pour le dosage des acides oméga-3 totaux dans l'huile de poisson riche en acides oméga-3*

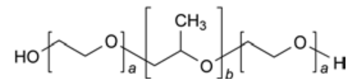
01/2008:1464

POLOXAMÈRES

Poloxamera

DÉFINITION

Copolymères synthétiques formés d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène, représentés par la formule générale suivante :



Type de poloxamère	Unités d'oxyde d'éthylène (a)	Unités d'oxyde de propylène (b)	Teneur en unités d'oxyéthylène (pour cent)	Masse moléculaire relative moyenne
124	10 - 15	18 - 23	44,8 - 48,6	2090 - 2360
188	75 - 85	25 - 30	79,9 - 83,7	7680 - 9510
237	60 - 68	35 - 40	70,5 - 74,3	6840 - 8830
338	137 - 146	42 - 47	81,4 - 84,9	12 700 - 17 400
407	95 - 105	54 - 60	71,5 - 74,9	9840 - 14 600

Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect :

– *poloxamère 124* : liquide incolore ou sensiblement incolore,
– *poloxamères 188, 237, 338, 407* : poudre cireuse, microbilles cireuses ou paillettes cireuses, blanches ou sensiblement blanches.

Solubilité :

– *poloxamères 124, 237, 338, 407* : très soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole (Eb : 50-70 °C),
– *poloxamère 188* : soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 50 °C pour les poloxamères 188, 237, 338 et 407.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : substance chimique de référence de la Ph. Eur. correspondant au type de poloxamère à examiner.

B. Masse moléculaire relative moyenne (voir Essai).

C. Rapport oxypropylène:oxyéthylène (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de poloxamère dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,5 pour la solution S.

Oxyde d'éthylène, oxyde de propylène et dioxane. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*).

Solution mère d'oxyde d'éthylène. Introduisez 0,5 g de *solution d'oxyde d'éthylène R5* dans un flacon et complétez à 50,0 mL avec du *diméthylsulfoxyde R1.* Mélangez soigneusement.

Solution d'oxyde d'éthylène. Prélevez 1,0 mL de solution mère d'oxyde d'éthylène et complétez à 250 mL avec du *diméthylsulfoxyde R1.*

Solution mère d'oxyde de propylène. Dans une fiole jaugée, introduisez environ 7 mL de *chlorure de méthylène R* et ajoutez 0,500 g (*m*) d'*oxyde de propylène R.* Complétez à 10,0 mL avec du *chlorure de méthylène R.* Prélevez 0,5 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec du *diméthylsulfoxyde R1.* Mélangez soigneusement. Calculez la concentration exacte en oxyde de propylène, en mg/mL, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{m \times 1000 \times 0,5}{10 \times 50}$$

Solution d'oxyde de propylène. Prélevez 1,0 mL de solution mère d'oxyde de propylène et complétez à 50,0 mL avec du *diméthylsulfoxyde R1.*

Calculez la concentration exacte en oxyde de propylène, en µg/mL, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{C \times 1000 \times 1}{50}$$

C = concentration de la solution mère d'oxyde de propylène, en mg/mL.

Solution de dioxane. Dans une fiole, introduisez 0,100 g (*m*) de *dioxane R* et complétez à 50,0 mL avec du *diméthylsulfoxyde R1.* Prélevez 2,50 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *diméthylsulfoxyde R1.*

Calculez la concentration exacte en dioxane, en µg/mL, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{m \times 2,50 \times 1000 \times 1000}{50 \times 100}$$

Mélange de solutions. Mélangez 6,0 mL de solution d'oxyde d'éthylène, 6,0 mL de solution d'oxyde de propylène et 2,5 mL de solution de dioxane et complétez à 25,0 mL avec du *diméthylsulfoxyde R1.*

Solution à examiner. Dans un flacon à espace de tête, ajoutez 4,0 mL de *diméthylsulfoxyde R1* à 1,000 g de poloxamère et bouchez le flacon immédiatement.

Solution témoin. Dans un flacon à espace de tête, ajoutez 2,0 mL de *diméthylsulfoxyde R1* et 2,0 mL du mélange de solutions à 1,000 g de poloxamère. Bouchez le flacon immédiatement.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 50 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Débit : 1,4 mL/min.

Conditions d'espace de tête statique :

– *température d'équilibrage* : 110 °C,
– *durée d'équilibrage* : 30 min,
– *température de la ligne de transfert* : 140 °C,
– *durée de pressurisation* : 1 min,
– *durée d'injection* : 0,05 min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 10	70
	10 - 27	70 → 240
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : injectez un volume approprié de la phase gazeuse, par exemple 1 mL.

Rétention relative par rapport à l'oxyde d'éthylène (temps de rétention = environ 6 min) : oxyde de propylène = environ 1,3 ; chlorure de méthylène = environ 1,6 ; dioxane = environ 3,0 ; diméthylsulfoxyde = environ 3,7.

Limites :

– *oxyde d'éthylène* : au maximum 0,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1 ppm),
– *oxyde de propylène* : au maximum 0,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (5 ppm),
– *dioxane* : au maximum 0,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (10 ppm).

Masse moléculaire relative moyenne. Placez 15 g (*m*) de poloxamère dans un ballon à bouchon rodé de 250 mL, ajoutez 25,0 mL de *solution d'anhydride phtalique R* et quelques billes de verre. Agitez jusqu'à dissolution. Chauffez doucement à reflux pendant 1 h. Laissez refroidir et ajoutez 2 fois 10 mL de *pyridine R* à travers le réfrigérant. Ajoutez 10 mL d'*eau R*, mélangez et laissez reposer pendant 10 min. Ajoutez 40,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,5 M* et 0,5 mL d'une solution de *phénolphtaléine R* à 10 g/L dans la *pyridine R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,5 M* jusqu'à obtention d'une coloration rose pâle qui persiste pendant 15 s et enregistrez le volume d'hydroxyde de sodium utilisé (*S*). Effectuez un blanc. Enregistrez le volume d'hydroxyde de sodium utilisé (*B*).

Calculez la masse moléculaire relative moyenne à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{4000m}{B - S}$$

Rapport oxypropylène:oxyéthylène. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (*2.2.33*).

Utilisez une solution de poloxamère à 100 g/L dans du *chloroforme deutérié R*. Enregistrez la surface (A_1) moyenne du doublet dû aux groupes méthyle des unités oxypropylène qui apparaît à environ 1,08 ppm et la surface (A_2) moyenne de la bande composite située entre 3,2 ppm et 3,8 ppm due aux groupes CH_2O des unités oxyéthylène et oxypropylène et aux groupes CHO des unités oxypropylène par rapport à l'étalon de référence interne.

Calculez le pourcentage en masse d'oxyéthylène dans la prise d'essai, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{3300\alpha}{33\alpha + 58}$$

$$\text{où} \quad \alpha = \frac{A_2}{A_1} - 1$$

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,000 g de poloxamère.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,4 pour cent, déterminé sur 1,0 g de poloxamère.

Monographies P

CONSERVATION

En récipient étanche.

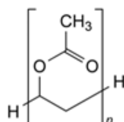
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type de poloxamère.

01/2008:1962
corrigé 6.0

POLY(ACÉTATE DE VINYLE)

Poly(vinylis acetas)



DÉFINITION

Le poly(acétate de vinyle) est un polymère thermoplastique obtenu par polymérisation de l'acétate de vinyle, en utilisant un initiateur approprié, sans solvant, ou avec de l'eau ou du 2-propanol. Dans leur grande majorité, les unités d'acétate sont liées aux atomes de carbones non voisins de la chaîne.

L'indice *n* est d'environ 100-17 000. La masse moléculaire se situe entre 10 000 et 1500 000. La viscosité est comprise entre 4 et 250 mPa·s. L'indice d'ester caractérisant le degré d'hydrolyse varie de 615 à 675.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche ou perles ou granulés incolores.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétate d'éthyle, soluble dans l'alcool. Le poly(acétate de vinyle) est hygroscopique et gonfle dans l'eau.

Le poly(acétate de vinyle) se ramollit à une température supérieure à 40-50 °C.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Préparation : pastilles préparées comme suit : dissolvez environ 200 mg de substance dans 5 mL d'*acétone R*, versez 2 gouttes sur une pastille de *bromure de potassium R*, puis séchez afin d'évaporer le solvant.

   Le spectre obtenu présente des maximums d'absorption correspondant au poly(acétate de vinyle) à 1750 cm^{-1}, 1400 cm^{-1}, et 1020 cm^{-1}.

B. Viscosité (voir Essai).

C. Saponifiez 0,500 g de poly(acétate de vinyle) dans un mélange de 25,0 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* et de 25,0 mL d'*eau R* (*2.5.6*). La solution obtenue donne la réaction de l'acétate (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Mettez en suspension 50,0 g de poly(acétate de vinyle) dans 100 mL d'*acétate d'éthyle R* dans une fiole en verre borosilicaté à col rodé. Chauffez à reflux en maintenant sous agitation constante pendant 30 min. Laissez refroidir. Filtrez à l'aide d'un filtre de verre fritté (16) (*2.1.2*) taré et lavez le résidu avec 50,0 mL d'*acétate d'éthyle R*. Recueillez le filtrat dans une fiole graduée de 250 mL. Complétez à 250 mL avec de l'*acétate d'éthyle R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé I*).

Viscosité (*2.2.49*) : 85 pour cent à 115 pour cent de la viscosité indiquée sur l'étiquette.

Déterminez la viscosité de la solution S immédiatement après sa préparation, à l'aide d'un viscosimètre à chute de bille à 20 ± 0,1 °C.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0, déterminé sur 5,0 g de poly(acétate de vinyle) dissous dans 50 mL d'*alcool R* maintenus sous agitation pendant 3 h.

Indice d'ester (*2.5.2*) : 615 à 675.

Saponifiez 0,500 g de poly(acétate de vinyle) dans un mélange de 25,0 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* et de 25,0 mL d'*eau R* (*2.5.6*).

Peroxydes résiduels : au maximum 100 ppm, calculé sous forme de peroxyde d'hydrogène.

Dans une fiole de verre borosilicaté à col rodé, introduisez 0,85 g de poly(acétate de vinyle). Ajoutez 10 mL d'*acétate d'éthyle R* et chauffez à reflux en maintenant sous agitation constante. Laissez refroidir. Remplacez l'air contenu dans le récipient par de l'*azote exempt d'oxygène R* et ajoutez une solution de 1 mL d'*acide acétique glacial R* et de 0,5 g d'*iodure de sodium R* dans 40 mL d'*eau R*. Mélangez soigneusement et laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 20 min. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,005 M* jusqu'à disparition de la coloration jaune. Effectuez un titrage à blanc. La différence entre les volumes de titrage n'est pas supérieure à 1,0 mL.

Acétate de vinyle. Chromatographie gazeuse à espace de tête (*2.2.28*).

Solution témoin. Introduisez 15 mL de *diméthylformamide R* dans un flacon de 20 mL et ajoutez 45 µL d'*acétate de vinyle R* et 50,0 µL de *butanal R*, puis complétez avec du *diméthylformamide R*. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec du *diméthylformamide R*.

Solution à examiner (a). Déposez 0,2000 g de poly(acétate de vinyle) dans un flacon de 20 mL et ajoutez 1,00 mL de *diméthylformamide R*. Obturez le flacon avec le bouchon et sertissez. Agitez en évitant que le liquide n'entre en contact avec le bouchon.

Solution à examiner (b). Déposez 0,2000 g de poly(acétate de vinyle) dans un flacon de 20 mL et ajoutez 1,00 mL de solution témoin. Obturez le flacon avec le bouchon et sertissez. Agitez en évitant que le liquide n'entre en contact avec le bouchon.

Colonne :

- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,32 mm,
- *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)(divinyl)-siloxane R* (épaisseur du film 0,32 µm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 20 mL/min.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

- *température d'équilibrage* : 60 °C,
- *temps d'équilibrage* : 20 min,
- *température de la ligne de transfert* : 120 °C,
- *gaz vecteur* : *azote pour chromatographie R*.

Température :

- *colonne* : 155 °C,
- *chambre à injection* : 120 °C,
- *détecteur* : 180 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1,6 mL de la phase gazeuse des solutions à examiner (a) et (b).

Conformité du système : solution à examiner (b) :

- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'acétate de vinyle et au butanal.
- *rapport signal/bruit* : au minimum 5 pour le pic correspondant à l'acétate de vinyle.

Calculez la teneur pour cent en acétate de vinyle, à l'aide de l'expression :

$$\frac{V \times S_1 \times 0,931}{(m_1 S_2 - m_2 S_1) \times 2000}$$

Monographies P

S_1 = surface ou hauteur du pic dû à l'acétate de vinyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

S_2 = surface ou hauteur du pic dû à l'acétate de vinyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),

m_1 = masse de la substance à examiner utilisée dans la préparation de la solution à examiner (a), en grammes,

m_2 = masse de la substance à examiner utilisée dans la préparation de la solution à examiner (b), en grammes,

0,931 = masse volumique de l'acétate de vinyle, en grammes par millilitre,

V = volume de l'acétate de vinyle utilisé dans la préparation de la solution de référence, en microlitres.

Limite :

– *acétate de vinyle* : au maximum 0,3 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

1,0 g de substance à examiner satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de poly(acétate de vinyle).

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent déterminé sur 1,0 g de poly(acétate de vinyle).

L'essai suivant peut être effectué pour mieux caractériser la subtance en fonction de la formulation envisagée. Il n'est pas d'application obligatoire.

Spectre d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*). La détermination du spectre d'absorption et une comparaison à celui d'un échantillon approprié sont utiles pour garantir des propriétés fonctionnelles appropriées.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– la masse moléculaire relative nominale,
– la viscosité.

01/2009:2152
corrigé 6.6

POLY(ACÉTATE DE VINYLE) (DISPERSION DE) À 30 POUR CENT

Poly(vinylis acetas) dispersio 30 per centum

DÉFINITION

Dispersion dans l'eau de poly(acétate de vinyle) ayant une masse moléculaire relative moyenne d'environ 450 000. La dispersion de poly(acétate de vinyle) à 30 pour cent peut contenir de la *Povidone (0685)* et un agent tensioactif approprié, par exemple du *Laurilsulfate de sodium (0098)*, comme stabilisants.

Teneur : 25,0 pour cent à 30,0 pour cent de poly(acétate de vinyle).

CARACTÈRES

Aspect : liquide blanc ou sensiblement blanc, opaque, légèrement visqueux.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'éthanol à 96 pour cent.

La préparation à examiner est sujette à détérioration par contamination microbienne.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : séchez 1 mL de préparation à examiner sous vide. Dissolvez le résidu dans de l'*acétone R*. Etalez 1 goutte de solution entre 2 plaques de *chlorure de sodium R*. Retirez 1 plaque et laissez le solvant s'évaporer.

Comparaison : mêmes opérations avec la *dispersion de poly(acétate de vinyle) à 30 pour cent SCR*.

B. Déposez 3 mL de préparation à examiner sur une plaque de verre et laissez sécher. Il se forme un film transparent.

C. 50 mg de préparation à examiner donnent la réaction de l'acétyle (*2.3.1*).

ESSAI

Agglomérats. Passez 100,0 g de préparation à examiner sur un tamis d'acier inoxydable (90) préalablement taré. Rincez avec de l'*eau R* jusqu'à obtention d'un filtrat limpide et séchez à 100-105 °C jusqu'à masse constante. La masse du résidu est au maximum de 0,5 g.

Acétate de vinyle. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Introduisez 0,250 g de préparation à examiner dans une fiole jaugée de 10 mL et ajoutez environ 1 mL de *méthanol R2*. Traitez aux ultrasons. Ajoutez environ 8 mL d'*eau pour chromatographie R*. Traitez aux ultrasons et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*. Centrifugez pendant environ 10 min et filtrez.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*acétate de vinyle SCR* dans du *méthanol R2* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). A 5 mg d'*acétate de vinyle R* et 5 mg de *1-vinylpyrrolidin-2-one R*, ajoutez 10 mL de *méthanol R2* et traitez aux ultrasons. Complétez à 50 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 20 mL avec la phase mobile A.

Une précolonne contenant du *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) peut être utilisée si un effet de matrice est observé.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acétonitrile pour chromatographie R, méthanol R2, eau pour chromatographie R* (5:5:90 *V/V/V*),
– *phase mobile B* : *méthanol R2, acétonitrile pour chromatographie R, eau pour chromatographie R* (5:45:50 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	100	0
2 - 26	100 → 80	0 → 20
26 - 27	80 → 0	20 → 100
27 - 30	0 → 100	100 → 0

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 10 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'acétate de vinyle et à la 1-vinylpyrrolidin-2-one.

Limite :

– *acétate de vinyle* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (100 ppm).

Monographies P

Povidone : au maximum 4,0 pour cent.

Effectuez le dosage de l'azote après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*) sur 0,25 g de préparation à examiner. Calculez la teneur pour cent en povidone à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{N}{0,126}$$

N = teneur pour cent en azote.

Acide acétique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Mélangez 0,200 g de préparation à examiner avec de l'*eau pour chromatographie R*. Traitez aux ultrasons pendant environ 10 min. Complétez à 10,0 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*.

Solution témoin. Dissolvez 30,0 mg d'*acide acétique R* et 30 mg d'*acide citrique R* dans la phase mobile. Agitez doucement jusqu'à dissolution puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acide sulfurique 0,005 M*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 20 µL. Après chaque injection, rincez la colonne avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile pour chromatographie R* et d'*acide sulfurique 0,005 M*.

Temps de rétention : acide acétique = environ 6 min ; acide citrique = environ 8 min.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'acide acétique et à l'acide citrique.

Limite :

– *acide acétique* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1,5 pour cent).

Résidu à l'évaporation : 28,5 pour cent à 31,5 pour cent, déterminé à 110 °C pendant 5 h sur 1,000 g de préparation à examiner.

Cendres sulfuriques : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de préparation à examiner.

Chauffez au rouge un creuset de silice pendant 30 min. Laissez refroidir dans un dessiccateur, puis pesez. Introduisez dans le creuset 1,00 g de préparation à examiner. Distribuez uniformément la prise d'essai à l'intérieur du creuset et pesez. Desséchez pendant 1 h à 100-105 °C, puis incinérez dans un four à moufle, à 600 ± 25 °C, jusqu'à ce que la substance soit parfaitement carbonisée. Effectuez l'essai des cendres sulfuriques (*2.4.14*) sur le résidu obtenu, en commençant à « Humectez la substance à examiner... ».

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

DOSAGE

Déterminez l'indice de saponification (*2.5.6*) sur 1,5 g de préparation à examiner et calculez la teneur pour cent en poly(acétate de vinyle) à l'aide de l'expression suivante :

$$I_s \times 0,1534$$

I_s = indice de saponification.

CONSERVATION

A une température de 5 °C à 30 °C et dans des conditions réduisant autant que possible la contamination microbienne.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour la dispersion de poly(acétate de vinyle) à 30 pour cent utilisée dans la fabrication de formes pharmaceutiques à libération modifiée et pour masquer le goût.

Solubilité du film. Maintenez le film obtenu dans l'identification B dans 50 mL de *solution tampon phosphate pH 6,8 R* placée sous agitation pendant 30 min. Le film ne se dissout pas.

Viscosité apparente (*2.2.10*) : au maximum 100 mPa·s, déterminé à l'aide d'un viscosimètre rotatif à 20 °C avec une vitesse de cisaillement de 100 s^{-1}.

01/2009:0733

POLYACRYLATE (DISPERSION DE) À 30 POUR CENT

Polyacrylatis dispersio 30 per centum

DÉFINITION

Dispersion dans l'eau d'un copolymère d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle, ayant une masse moléculaire relative moyenne d'environ 800 000.

Teneur : 28,5 pour cent à 31,5 pour cent (résidu à l'évaporation).

La dispersion de polyacrylate à 30 pour cent peut contenir un agent émulsionnant approprié.

CARACTÈRES

Aspect : liquide blanc ou sensiblement blanc, opaque, légèrement visqueux.

Solubilité : miscible à l'eau, soluble dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans le 2-propanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *spectre de référence du polyacrylate de la Ph. Eur.*
B. Prélevez 1 g de dispersion à examiner et mélangez avec 5 mL d'*eau R*. Le mélange reste opaque. Prélevez 3 fois 1 g de dispersion à examiner et mélangez séparément avec 5 g d'*éthanol anhydre R*, 5 g d'*acétone R* et 5 g de *2-propanol R*. Chacune des solutions devient transparente.
C. A 1 g de dispersion à examiner, ajoutez 10 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Le mélange reste opaque.
D. Aspect du film (voir Essai).
E. Desséchez 4 g de dispersion à examiner dans une boîte de Pétri à l'étuve à 60 °C pendant 4 h. Placez le film transparent obtenu dans un petit tube à essai (100 mm × 12 mm). Chauffez sur une flamme et recueillez les vapeurs dans un 2nd tube maintenu au-dessus de l'orifice du 1er tube. Le condensat donne la réaction des esters (*2.3.1*).

Monographies P

ESSAI

Densité (*2.2.5*) : 1,037 à 1,047.

Viscosité apparente (*2.2.10*) : au maximum 50 mPa·s, déterminé à l'aide d'un viscosimètre rotatif à 20 °C avec une vitesse de cisaillement de 10 s^{-1}.

Aspect du film. Etalez 1 mL de dispersion à examiner sur une plaque de verre et laissez sécher. Il se forme un film transparent et élastique.

Particules. Passez 100,0 g de dispersion à examiner sur un tamis d'acier inoxydable (90) préalablement taré. Rincez avec de l'*eau R* jusqu'à obtention d'un filtrat limpide et séchez à 80 °C jusqu'à masse constante. La masse du résidu est au maximum de 0,500 g.

Monomères résiduels. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de dispersion à examiner dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. A 5,0 mL d'une solution de *perchlorate de sodium R* à 35 g/L, ajoutez 10,0 mL de solution, goutte à goutte, en agitant continuellement. Centrifugez et filtrez le surnageant limpide. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*acrylate d'éthyle R* et 10 mg de *méthacrylate de méthyle R* dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec du *tétrahydrofurane R*. A 10,0 mL de cette solution, ajoutez 5,0 mL d'une solution de *perchlorate de sodium R* à 35 g/L et mélangez. Prélevez 5,0 mL du mélange et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,12 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5-10 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R1, eau pour chromatographie R* (15:85 *V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : environ 50 µL.

Limite :

– *monomères résiduels* : au maximum 100 ppm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de dispersion à examiner satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,4 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dispersion à examiner.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

DOSAGE

Desséchez 1,000 g de dispersion à examiner à 110 °C pendant 3 h et pesez le résidu.

CONSERVATION

A une température de 5 °C à 25 °C, à l'abri du gel. Conservez la substance dans des conditions propres à minimiser la contamination microbienne.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, le nom et la concentration de tout agent émulsionnant ajouté.

01/2008:1961
corrigé 6.0

POLY(ALCOOL VINYLIQUE)

Poly(alcohol vinylicus)

DÉFINITION

Le poly(alcool vinylique) est obtenu par polymérisation de l'acétate de vinyle, suivie d'une hydrolyse partielle ou presque complète du poly(acétate de vinyle) en présence de quantités catalytiques d'acides alcalins ou minéraux.

Les polymères satisfont aux indices suivants :

$$0 \leq \frac{n}{m} \leq 0,35$$

La masse moléculaire relative moyenne du poly(alcool vinylique) est de 20 000 à 150 000. La viscosité est de 3 à 70 mPa·s. L'indice d'ester caractérisant le degré d'hydrolyse n'est pas supérieur à 280.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanc-jaune ou granulés translucides.

Solubilité : soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone.

Plusieurs types de poly(alcool vinylique) sont disponibles. Ils se différencient par le degré de polymérisation et le degré d'hydrolyse qui déterminent les propriétés physiques des différents types. Ces types sont caractérisés par la viscosité et l'indice d'ester de la substance.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles ; dans certains cas, l'échantillon doit être broyé, après refroidissement si nécessaire, avant de préparer les pastilles.

Le spectre obtenu présente des maximums d'absorption correspondant au poly(alcool vinylique) à 2940 cm^{-1} et 2920 cm^{-1}.

B. Viscosité (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Chauffez au bain-marie 250 mL d'*eau R* dans un ballon de verre borosilicaté à fond rond avec un mélangeur et fixé à un réfrigérant à reflux ; ajoutez 10,0 g de poly(alcool vinylique) et continuez à chauffer pendant 30 min en mélangeant continuellement. Retirez la fiole du bain-marie et continuez à mélanger jusqu'au retour de la solution à la température ambiante.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la suspension témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,5 pour la solution S.

Viscosité (*2.2.49*) : 85 pour cent à 115 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Déterminez la viscosité de la solution S, immédiatement après sa préparation, avec un viscosimètre à chute de bille, à 20 ± 0,1 °C.

Indice d'acide : au maximum 3,0.

A 50 mL de solution S, ajoutez 1 mL de *solution de phénolphtaléine R* et titrez par l'*hydroxyde de potassium 0,05 M* jusqu'à apparition d'une coloration rose

persistant pendant 15 s. Calculez l'indice d'acide à l'aide de l'expression :

$$\frac{2,805V}{2}$$

V = volume d'*hydroxyde de potassium 0,05 M* utilisé, en millilitres.

Indice d'ester (*2.5.2*) : 90 pour cent à 110 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

Saponifiez 1,00 g de poly(alcool vinylique) dans un mélange de 25,0 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* et 25,0 mL d'*eau R* (*2.5.6*).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

1,0 g de poly(alcool vinylique) satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 1 mL de la *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de poly(alcool vinylique).

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de poly(alcool vinylique).

L'essai suivant peut être effectué pour mieux caractériser la substance en fonction de la formulation envisagée. Il n'est pas d'application obligatoire.

Spectre d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*). La détermination du spectre d'absorption et une comparaison à celui d'un échantillon approprié sont utiles pour garantir des propriétés fonctionnelles appropriées. Les intensités des maximums d'absorption à 1720 cm^{-1} et 1260 cm^{-1} sont inversement proportionnelles au degré d'hydrolyse.

ÉTIQUETAGE

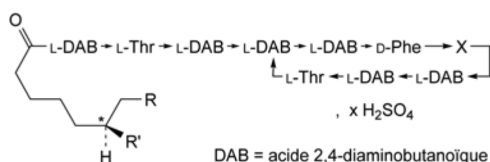
L'étiquette indique :

– la viscosité d'une solution à 40 g/L,
– l'indice d'ester.

01/2008:0203

POLYMYXINE B (SULFATE DE)

Polymyxini B sulfas



Polymyxine	R	R′	X	Formule brute	M_r
B1	CH_3	CH_3	L-Leu	$C_{56}H_{98}N_{16}O_{13}$	1204
B2	H	CH_3	L-Leu	$C_{55}H_{96}N_{16}O_{13}$	1190
B3	CH_3	H	L-Leu	$C_{55}H_{96}N_{16}O_{13}$	1190
B1-I	CH_3	CH_3	L-Ile	$C_{56}H_{98}N_{16}O_{13}$	1204

DÉFINITION

Mélange de sulfates de polypeptides élaborés par certaines souches de *Paenibacillus polymyxa* ou obtenus par tout autre moyen, le composé principal étant la polymyxine B1.

Teneur :

– *somme des polymyxines B1, B2, B3 et B1-I* : au minimum 80,0 pour cent (substance desséchée),
– *polymyxine B3* : au maximum 6,0 pour cent (substance desséchée),
– *polymyxine B1-I* : au maximum 15,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de sulfate de polymyxine B dans 1 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide chlorhydrique R* et d'*eau R*. Dans un tube scellé, chauffez à 135 °C pendant 5 h. Evaporez au bain-marie à siccité et continuez le chauffage jusqu'à évaporation complète de l'acide chlorhydrique. Dissolvez le résidu dans 0,5 mL d'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *leucine R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *thréonine R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 20 mg de *phénylalanine R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Dissolvez 20 mg de *sérine R* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Effectuez les opérations suivantes à l'abri de la lumière.

Phase mobile : *eau R, phénol R* (25:75 *V/V*).

Dépôt : 5 µL en bandes de 10 mm, puis placez la plaque dans une cuve à chromatographie sans la mettre en contact avec la phase mobile et maintenez-la dans les vapeurs de la phase mobile pendant au moins 12 h.

Développement : sur un parcours de 12 cm, en utilisant la même phase mobile.

Séchage : à 100-105 °C.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R1* et chauffez à 110 °C pendant 5 min.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente des bandes correspondant à celles des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (a), (b) et (c). Il ne présente pas de bande correspondant à celle du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d). Le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente en outre une bande d'un R_F très bas (acide 2,4-diaminobutyrique).

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : les pics dus aux polymyxines B1, B2, B3 et B1-I dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention aux pics correspondants dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez environ 2 mg de sulfate de polymyxine B dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 100 g/L. Agitez et ajoutez, goutte à goutte, 0,25 mL d'une solution de *sulfate de cuivre R* à 10 g/L en agitant après chaque addition. Il se développe une coloration violet-rouge.

D. Le sulfate de polymyxine B donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,0.

Dissolvez 0,2 g de sulfate de polymyxine B dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Monographies P

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 78 à – 90 (substance desséchée).

Dissolvez 0,50 g de sulfate de polymyxine B dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de sulfate de polymyxine B dans un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et 80 volumes d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *sulfate de polymyxine B SCR* dans un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et 80 volumes d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et 80 volumes d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 μm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R* et 80 volumes d'une solution préparée comme suit : dissolvez 4,46 g de *sulfate de sodium anhydre R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 2,3 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 1,4 fois le temps de rétention de la polymyxine B1.

Rétention relative par rapport à la polymyxine B1 (temps de rétention = environ 35 min) : polymyxine B2 = environ 0,5 ; polymyxine B3 = environ 0,6 ; polymyxine B1-I = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à la polymyxine B2 et à la polymyxine B3.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 3,0 pour cent,
– *total* : au maximum 17,0 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Sulfate : 15,5 pour cent à 17,5 pour cent (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de sulfate de polymyxine B dans 100 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 11 avec de l'*ammoniaque concentrée R*. Ajoutez 10,0 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* et environ 0,5 mg de *pourpre de phtaléine R*. Titrez par l'*édétate de sodium 0,1 M,* en ajoutant 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* dès le début du virage de l'indicateur. Continuez le titrage jusqu'à disparition de la coloration violet.

1 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* correspond à 9,606 mg de SO_4.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 6,0 pour cent, déterminé à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 670 Pa, pendant 3 h, sur 1,000 g de sulfate de polymyxine B.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,75 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulfate de polymyxine B.

Pyrogènes (*2.6.8*). Le sulfate de polymyxine B destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes satisfait à l'essai des pyrogènes. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 1 mL d'une solution contenant 1,5 mg de sulfate de polymyxine B par millilitre d'*eau pour préparations injectables R*.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez les teneurs pour cent en polymyxine B3, en polymyxine B1-I et pour la somme des polymyxines B1, B2, B3 et B1-I, à l'aide de l'expression suivante :

$$C_{\mathrm{B}i} = \frac{A_{\mathrm{B}i} \times m_2 \times D_{\mathrm{B}i}}{m_1 \times B_{\mathrm{B}i}}$$

$C_{\mathrm{B}i}$ = teneur pour cent en polymyxine B*i*,

$A_{\mathrm{B}i}$ = surface du pic dû à la polymyxine B*i* dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

m_1 = masse de sulfate de polymyxine B (substance desséchée) dans la solution à examiner, en milligrammes,

$B_{\mathrm{B}i}$ = surface du pic dû à la polymyxine B*i* dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

m_2 = masse de *sulfate de polymyxine B SCR* dans la solution témoin (a), en milligrammes,

$D_{\mathrm{B}i}$ = teneur pour cent déclarée en polymyxine B*i* dans le *sulfate de polymyxine B SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

01/2008:0426
corrigé 7.0

POLYSORBATE 20

Polysorbatum 20

DÉFINITION

Mélange d'esters partiels d'acides gras, principalement d'acide laurique (dodécanoïque), et de sorbitol et de ses anhydrides, éthoxylés par environ 20 moles d'oxyde d'éthylène par mole de sorbitol et d'anhydrides de sorbitol.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, jaune ou jaune brunâtre, limpide ou faiblement opalescent.

Solubilité : soluble dans l'eau, dans l'éthanol anhydre, dans l'acétate d'éthyle et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et la paraffine liquide.

Densité : environ 1,10.

Viscosité : environ 400 mPa·s à 25 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
 Comparaison : *spectre de référence du polysorbate 20 de la Ph. Eur.*
B. Indice d'hydroxyle (voir Essai).
C. Indice de saponification (voir Essai).
D. Composition en acides gras (voir Essai).
E. Dissolvez 0,1 g de polysorbate 20 dans 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Ajoutez 0,1 g de *thiocyanate de potassium R* et 0,1 g de *nitrate de cobalt R*. Agitez à l'aide d'une baguette de verre. La solution devient bleue.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0.

Dissolvez 5,0 g de polysorbate 20 dans 50 mL du mélange de solvants prescrit.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 96 à 108.

Indice de peroxyde : au maximum 10,0.

Introduisez 10,0 g de polysorbate 20 dans un vase à précipiter de 100 mL et dissolvez dans 20 mL d'*acide acétique glacial R*. Ajoutez 1 mL de *solution saturée d'iodure de potassium R*, agitez et laissez reposer pendant 1 min. Ajoutez 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et un agitateur magnétique. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,01 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

Déterminez l'indice de peroxyde à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(n_1 - n_2) \times M \times 1000}{m}$$

n_1 = volume de *thiosulfate de sodium 0,01 M* nécessaire pour la substance à examiner, en millilitres,

n_2 = volume de *thiosulfate de sodium 0,01 M* nécessaire pour le titrage à blanc, en millilitres,

M = molarité de la solution de thiosulfate de sodium, en moles par litre,

m = masse de substance à examiner, en grammes.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 40 à 50, déterminé sur 4,0 g de polysorbate 20.

Utilisez 15,0 mL de solution d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* et diluez avec 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* avant le titrage. Chauffez à reflux pendant 60 min.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé C*). Préparez la solution témoin (a) d'après les indications du tableau 2.4.22.-2.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Vitesse linéaire : 50 cm/s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 14	80 → 220
	14 - 54	220
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Composition du mélange des acides gras constitutifs du polysorbate 20 :

– *acide caproïque* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide caprylique* : au maximum 10,0 pour cent,
– *acide caprique* : au maximum 10,0 pour cent,
– *acide laurique* : 40,0 pour cent à 60,0 pour cent,
– *acide myristique* : 14,0 pour cent à 25,0 pour cent,
– *acide palmitique* : 7,0 pour cent à 15,0 pour cent,
– *acide stéarique* : au maximum 7,0 pour cent,
– *acide oléique* : au maximum 11,0 pour cent,
– *acide linoléique* : au maximum 3,0 pour cent.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25, Procédé A*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et 10 ppm de dioxane.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de polysorbate 20 satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de polysorbate 20.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,25 pour cent, déterminé sur 2,0 g de polysorbate 20.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:1914
corrigé 7.0

POLYSORBATE 40

Polysorbatum 40

DÉFINITION

Mélange d'esters partiels d'acides gras, principalement d'*Acide palmitique (1904)*, et de sorbitol et de ses anhydrides, éthoxylés par environ 20 moles d'oxyde d'éthylène par mole de sorbitol et d'anhydrides de sorbitol.

CARACTÈRES

Aspect : liquide visqueux, huileux, jaunâtre ou jaune-brun.

Solubilité : miscible à l'eau, à l'éthanol anhydre, à l'acétate d'éthyle et au méthanol, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans la paraffine liquide.

Densité : environ 1,10.

Viscosité : environ 400 mPa·s à 30 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence du polysorbate 40 de la Ph. Eur.*

B. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

C. Indice de saponification (voir Essai).

D. Composition en acides gras (voir Essai).

E. Dissolvez 0,1 g de polysorbate 40 dans 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Ajoutez 0,1 g de *thiocyanate de potassium R* et 0,1 g de *nitrate de cobalt R*. Agitez à l'aide d'une baguette de verre. La solution devient bleue.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0.

Dissolvez 5,0 g de polysorbate 40 dans 50 mL du mélange de solvants prescrit.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 89 to 105.

Indice de peroxyde : au maximum 10,0.

Introduisez 10,0 g de polysorbate 40 dans un vase à précipiter de 100 mL et dissolvez dans 20 mL d'*acide acétique glacial R*. Ajoutez 1 mL de *solution saturée d'iodure de potassium R*, agitez et laissez reposer pendant 1 min. Ajoutez 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et un agitateur magnétique. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,01 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

Déterminez l'indice de peroxyde à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(n_1 - n_2) \times M \times 1000}{m}$$

n_1 = volume de *thiosulfate de sodium 0,01 M* nécessaire pour la substance à examiner, en millilitres,

n_2 = volume de *thiosulfate de sodium 0,01 M* nécessaire pour le titrage à blanc, en millilitres,

M = molarité de la solution de thiosulfate de sodium, en moles par litre,

m = masse de substance à examiner, en grammes.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 41 à 52, déterminé sur 4,0 g de polysorbate 40.

Utilisez 15,0 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* et diluez avec 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* avant le titrage. Chauffez à reflux pendant 60 min.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé C*). Préparez la solution témoin (a) d'après les indications du tableau 2.4.22.-1.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : l = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Vitesse linéaire : 50 cm/s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 14	80 → 220
	14 - 54	220
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Composition du mélange des acides gras constitutifs du polysorbate 40 :

– *acide palmitique* : au minimum 92,0 pour cent.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25, Procédé A*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et 10 ppm de dioxane.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de polysorbate 40 satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de polysorbate 40.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,25 pour cent, déterminé sur 2,0 g de polysorbate 40.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:0427
corrigé 7.0

POLYSORBATE 60

Polysorbatum 60

DÉFINITION

Mélange d'esters partiels d'acides gras, principalement d'*Acide stéarique 50 (1474)*, et de sorbitol et de ses anhydrides, éthoxylés par environ 20 moles d'oxyde d'éthylène par mole de sorbitol et d'anhydrides de sorbitol.

CARACTÈRES

Aspect : masse gélatineuse brun-jaune devenant un liquide limpide à une température supérieure à 25 °C.

Solubilité : soluble dans l'eau, dans l'éthanol anhydre, dans l'acétate d'éthyle et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans la paraffine liquide.

Densité : environ 1,10.

Viscosité : environ 400 mPa·s à 30 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence du polysorbate 60 de la Ph. Eur.*

B. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

C. Indice de saponification (voir Essai).

D. Composition en acides gras (voir Essai).

E. Dissolvez 0,1 g de polysorbate 60 dans 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Ajoutez 0,1 g de *thiocyanate de potassium R* et 0,1 g de *nitrate de cobalt R*. Agitez à l'aide d'une baguette de verre. La solution devient bleue.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0.

Dissolvez 5,0 g de polysorbate 60 dans 50 mL du mélange de solvants prescrit.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 81 à 96.

Indice de peroxyde : au maximum 10,0.

Introduisez 10,0 g de polysorbate 60 dans un vase à précipiter de 100 mL et dissolvez dans 20 mL d'*acide acétique glacial R*. Ajoutez 1 mL de *solution saturée d'iodure de potassium R,* agitez et laissez reposer pendant 1 min. Ajoutez 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et un agitateur magnétique. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,01 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

Déterminez l'indice de peroxyde à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(n_1 - n_2) \times M \times 1000}{m}$$

n_1 = volume de *thiosulfate de sodium 0,01 M* nécessaire pour la substance à examiner, en millilitres,

n_2 = volume de *thiosulfate de sodium 0,01 M* nécessaire pour le titrage à blanc, en millilitres,

M = molarité de la solution de thiosulfate de sodium, en moles par litre,

m = masse de substance à examiner, en grammes.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 45 à 55, déterminé sur 4,0 g de polysorbate 60.

Utilisez 15,0 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* et diluez avec 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* avant le titrage. Chauffez à reflux pendant 60 min.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé C*). Préparez la solution témoin (a) d'après les indications du tableau 2.4.22.-1.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : l = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Vitesse linéaire : 50 cm/s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 14	80 → 220
	14 - 54	220
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Composition du mélange des acides gras constitutifs du polysorbate 60 :

- *acide stéarique* : 40,0 pour cent à 60,0 pour cent,
- *somme des teneurs en acides palmitique et stéarique* : au minimum 90,0 pour cent.

Oxyde d'éthylène et dioxane (*2.4.25, Procédé A*) : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et au maximum 10 ppm de dioxane.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de polysorbate 60 satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de polysorbate 60.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,25 pour cent, déterminé sur 2,0 g de polysorbate 60.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2011:0428

POLYSORBATE 80

Polysorbatum 80

DÉFINITION

Mélange d'esters partiels d'acides gras, principalement d'*Acide oléique (0799)*, et de sorbitol et de ses anhydrides, éthoxylés par environ 20 moles d'oxyde d'éthylène par mole de sorbitol et d'anhydrides de sorbitol.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide ou légèrement opalescent, huileux, incolore ou jaune-brun.

Solubilité : dispersible dans l'eau, dans l'éthanol anhydre, dans l'acétate d'éthyle et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans la paraffine liquide.

Densité : environ 1,10.

Viscosité : environ 400 mPa·s à 25 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *spectre de référence du polysorbate 80 de la Ph. Eur.*
B. Indice d'hydroxyle (voir Essai).
C. Indice de saponification (voir Essai).
D. Composition en acides gras (voir Essai).
E. Dissolvez 0,1 g de polysorbate 80 dans 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Ajoutez 0,1 g de *nitrate de cobalt R* et 0,1 g de *thiocyanate de potassium R*. Agitez à l'aide d'une baguette de verre. La solution devient bleue.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0.

Dissolvez 5,0 g de polysorbate 80 dans 50 mL du mélange de solvants prescrit.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 65 à 80.

Indice de peroxyde : au maximum 10,0.

Introduisez 10,0 g de polysorbate 80 dans un vase à précipiter de 100 mL et dissolvez dans 20 mL d'*acide acétique glacial R*. Ajoutez 1 mL de *solution saturée d'iodure de potassium R*, agitez et laissez reposer pendant 1 min. Ajoutez 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et un agitateur magnétique. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,01 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

Déterminez l'indice de peroxyde à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(n_1 - n_2) \times M \times 1000}{m}$$

n_1 = volume de *thiosulfate de sodium 0,01 M* nécessaire pour la substance à examiner, en millilitres,

n_2 = volume de *thiosulfate de sodium 0,01 M* nécessaire pour le titrage à blanc, en millilitres,

M = molarité de la solution de thiosulfate de sodium, en moles par litre,

m = masse de substance à examiner, en grammes.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 45 à 55, déterminé sur 4,0 g de polysorbate 80.

Utilisez 30,0 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M*, chauffez à reflux pendant 60 min et ajoutez 50 mL d'*éthanol anhydre R* avant le titrage.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé C*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Colonne :

- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
- *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Vitesse linéaire : 50 cm/s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 14	80 → 220
	14 - 54	220
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Composition du mélange des acides gras constitutifs du polysorbate 80 :

- *acide myristique* : au maximum 5,0 pour cent,
- *acide palmitique* : au maximum 16,0 pour cent,
- *acide palmitoléique* : au maximum 8,0 pour cent,
- *acide stéarique* : au maximum 6,0 pour cent,
- *acide oléique* : au minimum 58,0 pour cent,
- *acide linoléique* : au maximum 18,0 pour cent,
- *acide linolénique* : au maximum 4,0 pour cent.

Oxyde d'éthylène et dioxane : au maximum 1 ppm d'oxyde d'éthylène et 10 ppm de dioxane.

Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*).

Solution mère d'oxyde d'éthylène. Prélevez 0,5 mL d'une solution commerciale d'oxyde d'éthylène dans du chlorure de méthylène (50 mg/mL) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. [NOTE : cette solution reste stable pendant 3 mois si elle est conservée à – 20 °C en flacons munis d'une capsule à sertir avec membrane silicone/polytétrafluoroéthylène]. Laissez la solution atteindre la température ambiante, puis prélevez-en 1,0 mL et complétez à 250,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution mère de dioxane. Prélevez 1,0 mL de *dioxane R* et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution mère d'acétaldéhyde. Dans une fiole jaugée de 100 mL, pesez environ 0,100 g d'*acétaldéhyde R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Monographies P

Solution étalon. A 6,0 mL de solution mère d'oxyde d'éthylène, ajoutez 2,5 mL de solution mère de dioxane, puis complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner (a). Dans un flacon à espace de tête de 10 mL, pesez 1,00 g de polysorbate 80. Ajoutez 2,0 mL d'*eau R*, puis scellez immédiatement le flacon avec une membrane silicone/polytétrafluoroéthylène et une capsule d'aluminium. Mélangez soigneusement.

Solution à examiner (b). Dans un flacon à espace de tête de 10 mL, pesez 1,00 g de polysorbate 80. Ajoutez 2,0 mL de solution étalon, puis scellez immédiatement avec une membrane silicone/polytétrafluoroéthylène et une capsule d'aluminium. Mélangez soigneusement.

Solution témoin. Dans un flacon à espace de tête de 10 mL, introduisez 2,0 mL de solution mère d'acétaldéhyde et 2,0 mL de solution mère d'oxyde d'éthylène, puis scellez immédiatement avec une membrane silicone/polytétrafluoroéthylène et une capsule d'aluminium. Mélangez soigneusement.

Colonne :

- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : l = 50 m, Ø = 0,53 mm,
- *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 4,0 mL/min.

Rapport de division : 1:3,5.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

- *température d'équilibrage* : 80 °C,
- *durée d'équilibrage* : 30 min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 18	70 → 250
	18 - 23	250
Chambre à injection		85
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1,0 mL des solutions à examiner (a) et (b) et de la solution témoin.

Rétention relative par rapport à l'oxyde d'éthylène (temps de rétention = environ 6,5 min) : acétaldéhyde = environ 0,9 ; dioxane = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin :

- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'acétaldéhyde et à l'oxyde d'éthylène.

Calculez la teneur en oxyde d'éthylène à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{2\, C_{EO} \times A_a}{A_b - A_a}$$

C_{EO} = concentration en oxyde d'éthylène ajouté dans la solution à examiner (b), en microgrammes par millilitre,

A_a = surface du pic dû à l'oxyde d'éthylène dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

A_b = surface du pic dû à l'oxyde d'éthylène dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b).

Calculez la teneur en dioxane à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{2 \times 1,03 \times C_D \times A_{a'}}{A_{b'} - A_{a'}}$$

C_D = concentration en dioxane ajouté dans la solution à examiner (b), en microlitres par millilitre,

1,03 = masse volumique du dioxane, en grammes par millilitre,

$A_{a'}$ = surface du pic dû au dioxane dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

$A_{b'}$ = surface du pic dû au dioxane dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de polysorbate 80 satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de polysorbate 80.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,25 pour cent, déterminé sur 2,0 g de polysorbate 80.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:1139
corrigé 7.0

POTASSIUM (ACÉTATE DE)

Kalii acetas

$C_2H_3KO_2$ M_r 98,1
[127-08-2]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, déliquescents.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. L'acétate de potassium donne la réaction (a) des acétates (*2.3.1*).

B. L'acétate de potassium donne la réaction (a) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g d'acétate de potassium dans de l'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 7,5 à 9,0.

Dissolvez 1,0 g d'acétate de potassium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances réductrices. Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 0,5 mL d'une solution de *permanganate de potassium R* à 0,32 g/L. Mélangez et faites bouillir doucement pendant 5 min. La solution reste rose.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 7,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 1 ppm, si l'acétate de potassium est destiné à la préparation de solutions pour hémodialyse, hémofiltration ou dialyse péritonéale.

Solution prescrite. Dissolvez 2,0 g d'acétate de potassium dans 50 mL d'*eau R* et ajoutez 5 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R*.

Solution témoin. Mélangez 1 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 5 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 49 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 5 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 50 mL d'*eau R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Sodium : au maximum 0,5 pour cent.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g d'acétate de potassium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Longueur d'onde : 589 nm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 4 ppm.

Dissolvez 5,0 g d'acétate de potassium dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acétate de potassium.

DOSAGE

Dissolvez 80,0 mg d'acétate de potassium dans 20 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 9,81 mg de $C_2H_3KO_2$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:1141
corrigé 7.0

POTASSIUM (BICARBONATE DE)

Kalii hydrogenocarbonas

$KHCO_3$ M_r 100,1
[298-14-6]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le bicarbonate de potassium, dissous ou non, se transforme progressivement par chauffage en carbonate de potassium.

IDENTIFICATION

A. A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Il apparaît une coloration rose pâle. Chauffez ; il se produit un dégagement gazeux et la coloration vire au rouge.

B. Le bicarbonate de potassium donne la réaction des carbonates et bicarbonates (*2.3.1*).

C. 1 mL de solution S donne la réaction (b) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de bicarbonate de potassium dans 90 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Carbonates. Le pH (*2.2.3*) de la solution S récemment préparée est au maximum de 8,6.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 150 ppm.

Prélevez 7 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*acide nitrique dilué R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 150 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*acide acétique R*. Préparez le témoin avec un mélange de 7,5 mL de *solution à 10 ppm de sulfate* (SO_4) *R* et de 7,5 mL d'*eau distillée R*.

Ammonium (*2.4.1*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*acide acétique R*. Préparez le témoin avec un mélange de 5 mL de *solution à 10 ppm de calcium (Ca) R* et de 10 mL d'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm, déterminé avec la solution S.

Sodium : au maximum 0,5 pour cent.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de bicarbonate de potassium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Longueur d'onde : 589 nm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de bicarbonate de potassium dans un mélange de 2 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 18 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez 0,800 g de bicarbonate de potassium dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de méthylorange R* jusqu'au début du virage du jaune au rose-jaune. Chauffez alors prudemment à ébullition pendant au moins 2 min. La solution devient jaune. Refroidissez et titrez jusqu'à coloration rouge-jaune.

1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* correspond à 0,1001 g de $KHCO_3$.

01/2008:0184
corrigé 6.0

POTASSIUM (BROMURE DE)

Kalii bromidum

KBr M_r 119,0
[7758-02-3]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le glycérol, peu soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Le bromure de potassium donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

B. La solution S (voir Essai) donne les réactions du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de bromure de potassium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M.*

Bromates. A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL de *solution d'amidon R*, 0,1 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 100 g/L et 0,25 mL d'*acide sulfurique 0,5 M* puis laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 5 min. Il ne se développe pas de coloration bleue ou violette.

Chlorures : au maximum 0,6 pour cent.

Dans une fiole conique, dissolvez 1,000 g de bromure de potassium dans 20 mL d'*acide nitrique dilué R*. Ajoutez 5 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et chauffez au bain-marie jusqu'à décoloration complète de la solution. Lavez les parois de la fiole avec un peu d'*eau R* et chauffez au bain-marie pendant 15 min. Laissez refroidir et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 5,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et 1 mL de *phtalate de dibutyle R* puis agitez. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 5 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2*. Le titrage ne consomme pas plus de 1,7 mL de *nitrate d'argent 0,1 M*. Notez le volume de *nitrate d'argent 0,1 M* utilisé (voir Dosage). Effectuez un essai à blanc.

Iodures. A 5 mL de solution S, ajoutez 0,15 mL de *solution de chlorure ferrique R1* et 2 mL de *chlorure de méthylène R* puis agitez. Laissez séparer. La couche inférieure est incolore (*2.2.2, Procédé I*).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm.

15 mL de solution S satisfont à l'essai limite des sulfates.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite du fer.

Magnésium et métaux alcalino-terreux (*2.4.7*) : au maximum 200 ppm, calculé en Ca.

10,0 g de bromure de potassium satisfont à l'essai limite du magnésium et des métaux alcalino-terreux. Le volume d'*édétate de sodium 0,01 M* utilisé est au maximum de 5,0 mL.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de bromure de potassium.

DOSAGE

Dissolvez 2,000 g de bromure de potassium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution, ajoutez 50 mL d'*eau R*, 5 mL d'*acide nitrique dilué R*, 25,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et 2 mL de *phtalate de dibutyle R* puis agitez. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 2 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2,* en agitant énergiquement à l'approche du virage.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 11,90 mg de KBr.

Calculez la teneur pour cent en KBr à l'aide de l'expression :

$$a - 3,357\,b$$

a = teneur pour cent en KBr et KCl obtenue dans le dosage et calculée en KBr,

b = teneur pour cent en Cl obtenue dans l'essai des chlorures.

01/2008:1557
corrigé 6.0

POTASSIUM (CARBONATE DE)

Kalii carbonas

K_2CO_3 M_r 138,2
[584-08-7]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre granuleuse blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 1 g de carbonate de potassium dans 10 mL d'*eau R*. La solution est fortement alcaline (*2.2.4*).

B. 2 mL de la solution obtenue dans l'identification A donnent la réaction des carbonates et bicarbonates (*2.3.1*).

C. 1 mL de la solution obtenue dans l'identification A donne la réaction (b) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de carbonate de potassium dans 25 mL d'*eau distillée R*. Ajoutez lentement 14 mL d'*acide chlorhydrique R*. A la fin de l'effervescence, portez à ébullition pendant quelques minutes. Laissez refroidir, puis complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Dissolvez 0,50 g de carbonate de potassium dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez goutte à goutte avec précaution, 1 mL d'*acide nitrique R*. Portez à ébullition. Refroidissez, ajoutez 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 7,50 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 100 ppm.

A 5 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*ammoniaque concentrée R*. Portez à ébullition. Refroidissez et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 120-125 °C pendant 5 h sur 0,300 g de carbonate de potassium.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de carbonate de potassium dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé au 2e point d'inflexion.

1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* correspond à 69,1 mg de K_2CO_3.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0185
corrigé 7.0

POTASSIUM (CHLORURE DE)

Kalii chloridum

KCl M_r 74,6

[7447-40-7]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Le chlorure de potassium donne les réactions des chlorures (*2.3.1*).

B. La solution S (voir Essai) donne les réactions du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de chlorure de potassium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 50 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Bromures : au maximum 0,1 pour cent.

Prélevez 1,0 mL de solution S et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. A 5,0 mL de cette solution, ajoutez 2,0 mL de *solution de rouge de phénol R2* et 1,0 mL de *solution de chloramine R1*, et mélangez immédiatement. Après exactement 2 min, ajoutez 0,15 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M*, mélangez et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Mesurez l'absorbance de la solution (*2.2.25*) à 590 nm, en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation. L'absorbance n'est pas supérieure à celle d'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions en utilisant 5 mL d'une solution de *bromure de potassium R* à 3,0 mg/L.

Iodures. Humectez, goutte à goutte, 5 g de chlorure de potassium avec un mélange récemment préparé de 0,15 mL de *solution de nitrite de sodium R*, de 2 mL d'*acide sulfurique 0,5 M*, de 25 mL de *solution d'amidon exempte d'iodure R* et de 25 mL d'*eau R*. Après 5 min, examinez à la lumière du jour. La substance ne présente pas de coloration bleue.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 300 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 1,0 ppm, si le chlorure de potassium est destiné à la préparation de solutions pour hémodialyse.

Solution prescrite. Dissolvez 4 g de chlorure de potassium dans 100 mL d'*eau R* et ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R*.

Solution témoin. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau R*.

Baryum. A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau distillée R* et 1 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Après 15 min, si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 5 mL de solution S et de 6 mL d'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Magnésium et métaux alcalino-terreux (*2.4.7*) : au maximum 200 ppm, calculé en Ca et déterminé sur 10,0 g de chlorure de potassium en utilisant 0,15 g de *mélange composé au mordant noir 11 R*. Le volume d'*édétate de sodium 0,01 M* utilisé est au maximum de 5,0 mL.

Sodium : au maximum 0,1 pour cent, si le chlorure de potassium est destiné à la fabrication de préparations parentérales ou à la préparation de solutions pour hémodialyse.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de chlorure de potassium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence en diluant autant que nécessaire une solution contenant 200 µg de Na par millilitre, préparée comme suit : dissolvez dans de l'*eau R* 0,5084 g de *chlorure de sodium R* desséché au préalable à 100-105 °C pendant 3 h et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant.

Longueur d'onde : 589 nm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de chlorure de potassium.

DOSAGE

Dissolvez 1,300 g de chlorure de potassium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution, ajoutez 50 mL d'*eau R*, 5 mL d'*acide nitrique dilué R*, 25,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et 2 mL de *phtalate de dibutyle R*, puis agitez. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 2 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2*, en agitant énergiquement à l'approche du virage.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 7,46 mg de KCl.

Monographies P

ÉTIQUETAGE

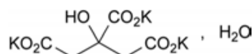
L'étiquette indique :

– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales,
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour hémodialyse.

01/2009:0400
corrigé 7.0

POTASSIUM (CITRATE DE)

Kalii citras



$C_6H_5K_3O_7,H_2O$ M_r 324,4
[6100-05-6]

DÉFINITION

2-Hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate de tripotassium monohydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre granuleuse blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux transparents, hygroscopiques.

Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 4 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction des citrates (*2.3.1*).

B. 0,5 mL de solution S donne la réaction (b) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de citrate de potassium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances facilement carbonisables. A 0,20 g de citrate de potassium pulvérisé, ajoutez 10 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez au bain-marie à 90 ± 1 °C pendant 60 min. Refroidissez rapidement. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_2 ou JV_2 (*2.2.2, Procédé II*).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Oxalates : au maximum 300 ppm.

Dissolvez 0,50 g de citrate de potassium dans 4 mL d'*eau R*, puis ajoutez 3 mL d'*acide chlorhydrique R* et 1 g de *zinc R* en grenailles. Chauffez au bain-marie pendant 1 min. Laissez reposer pendant 2 min. Transvasez le liquide dans un tube à essai contenant 0,25 mL d'une solution de *chlorhydrate de phénylhydrazine R* à 10 g/L, puis chauffez à ébullition. Refroidissez rapidement, transvasez dans une éprouvette graduée, puis ajoutez un volume égal d'*acide chlorhydrique R* et 0,25 mL de *solution de ferricyanure de potassium R*. Agitez, puis laissez reposer pendant 30 min. La solution n'est pas plus fortement colorée en rose qu'une solution témoin préparée simultanément dans les mêmes conditions avec 4 mL d'une solution d'*acide oxalique R* à 0,05 g/L.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 150 ppm.

A 10 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Sodium : au maximum 0,3 pour cent.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé II*).

Solution à examiner. A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir d'une solution de *chlorure de sodium R* contenant 1 mg de Na par millilitre diluée avec la quantité nécessaire d'*eau distillée R*.

Longueur d'onde : 589 nm.

Eau (*2.5.12*) : 4,0 pour cent à 7,0 pour cent, déterminé sur 0,250 g de citrate de potassium. Utilisez un mélange de 1 volume de *formamide R* et de 2 volumes de *méthanol R* comme solvant. Après avoir introduit la substance dans l'appareil, agitez pendant 15 min, puis titrez.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de citrate de potassium dans 20 mL d'*acide acétique anhydre R*, en chauffant à environ 50 °C. Laissez refroidir. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,25 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 10,21 mg de $C_6H_5K_3O_7$.

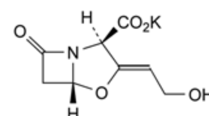
CONSERVATION

En récipient étanche.

07/2010:1140

POTASSIUM (CLAVULANATE DE)

Kalii clavulanas



$C_8H_8KNO_5$ M_r 237,3
[61177-45-5]

DÉFINITION

(2*R*,3*Z*,5*R*)-3-(2-Hydroxyéthylidène)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de potassium, sel potassique d'une substance élaborée par la croissance de certaines souches de *Streptomyces clavuligerus* ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 96,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans l'acétone.

PRODUCTION

Les procédés de production, extraction et purification sont tels que le clavam-2-carboxylate est éliminé ou est présent à une teneur ne dépassant pas 0,01 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : spectre de référence du clavulanate de potassium de la Ph. Eur.

Monographies P

B. Le clavulanate de potassium donne la réaction (b) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,400 g de clavulanate de potassium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 8,0.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R.*

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 53 à + 63 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Impuretés polymériques et autres impuretés absorbantes à 278 nm. Dissolvez 50,0 mg de clavulanate de potassium dans de la *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,1 M) R* et complétez à 50,0 mL avec la même solution tampon ; mesurez immédiatement l'absorbance. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution déterminée à 278 nm est au maximum 0,40.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g de clavulanate de potassium dans la phase mobile A et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *clavulanate de lithium SCR* et 10 mg d'*amoxicilline trihydratée SCR* dans la phase mobile A et complétez à 100 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez 2 mg d'*impureté G de clavulanate de potassium SCR* dans 20 mL de phase mobile A.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
- *température* : 40 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : solution de *phosphate monosodique R* à 7,8 g/L, ajustée à pH 4,0 avec de l'*acide phosphorique R,*
- *phase mobile B* : mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de phase mobile A,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4	100	0
4 - 15	100 → 50	0 → 50
15 - 18	50	50

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 μL.

Rétention relative par rapport au clavulanate (temps de rétention = environ 3 min) : impureté E = environ 2,3 ; impureté G = environ 3,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 13 entre les pics dus au clavulanate (1er pic) et à l'amoxicilline (2e pic).

Limites :

- *impuretés E, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Amines aliphatiques. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

La méthode décrite ci-après peut être utilisée pour la détermination des amines aliphatiques suivantes : 1,1-diméthyléthylamine ; tétraméthyléthylènediamine ; 1,1,3,3-tétraméthylbutylamine ; *N,N'*-diisopropyléthylènediamine ; 2,2′-oxybis(*N,N*)diméthyléthylamine.

Solution d'étalon interne : dissolvez 50 μL de *3-méthylpentan-2-one R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Pesez 1,00 g de clavulanate de potassium dans un tube à centrifugation. Ajoutez 5,0 mL de solution d'étalon interne, 5,0 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R,* 10,0 mL d'*eau R,* 5,0 mL de *2-méthylpropanol R* et 5 g de *chlorure de sodium R.* Agitez vigoureusement pendant 1 min. Séparez les phases par centrifugation.

Solution témoin. Dissolvez 80,0 mg de chacune des amines suivantes : *1,1-diméthyléthylamine R* ; *tétraméthyléthylènediamine R* ; *1,1,3,3-tétraméthylbutylamine R* ; *N,N'-diisopropyléthylènediamine R* et *2,2'-oxybis(N,N-diméthyléthylamine) R* dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 200,0 mL avec le même acide. Dans un tube à centrifugation, introduisez 5,0 mL de cette solution. Ajoutez 5,0 mL de solution d'étalon interne, 10,0 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R,* 5,0 mL de *2-méthylpropanol R* et 5 g de *chlorure de sodium R.* Agitez vigoureusement pendant 1 min. Séparez les phases par centrifugation.

Colonne :

- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : *l* = 50 m, Ø = 0,53 mm,
- *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 5 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Débit : 8 mL/min.

Rapport de division : 1:10.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 7	35
	7 - 10,8	35 → 150
	10,8 - 25,8	150
Chambre à injection		200
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL des phases supérieures obtenues à partir de la solution à examiner et de la solution témoin.

Rétention relative par rapport à la 3-méthylpentan-2-one (temps de rétention = environ 11,4 min) : impureté H = environ 0,55 ; impureté J = environ 1,07 ; impureté K = environ 1,13 ; impureté L = environ 1,33 ; impureté M = environ 1,57.

Limite :

- *total des amines aliphatiques* : au maximum 0,2 pour cent.

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,8 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de clavulanate de potassium.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,03 UI/mg, si le clavulanate de potassium est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

Monographies P

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de clavulanate de potassium dans une solution d'*acétate de sodium R* à 4,1 g/L, préalablement ajustée à pH 6,0 à l'aide d'*acide acétique glacial R,* et complétez à 50,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *clavulanate de lithium SCR* dans une solution d'*acétate de sodium R* à 4,1 g/L, préalablement ajustée à pH 6,0 à l'aide d'*acide acétique glacial R,* et complétez à 50,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*amoxicilline trihydratée SCR* dans 10 mL de la solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,3 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile : mélangez 5 volumes de *méthanol R1* et 95 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 15 g/L préalablement ajustée à pH 4,0 à l'aide d'*acide phosphorique dilué R.*

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus au clavulanate (1er pic) et à l'amoxicilline (2e pic).

1 mg de clavulanate ($C_8H_9NO_5$) correspond à 1,191 mg de $C_8H_8KNO_5$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

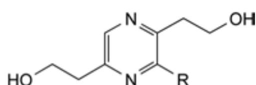
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : E, G, H, J, K, L, M.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D, F.*

Par chromatographie liquide : A, B, C, D, E, F, G.

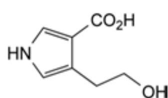
Par chromatographie gazeuse : H, J, K, L, M.



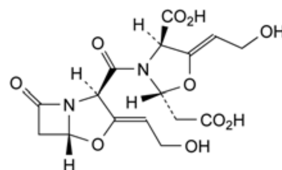
A. R = H : 2,2′-(pyrazine-2,5-diyl)diéthanol,

B. R = CH_2-CH_2-CO_2H : acide 3-[3,6-bis(2-hydroxyéthyl)-pyrazin-2-yl]propanoïque,

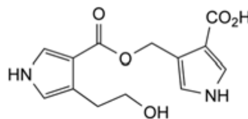
C. R = CH_2-CH_3 : 2,2′-(3-éthylpyrazine-2,5-diyl)diéthanol,



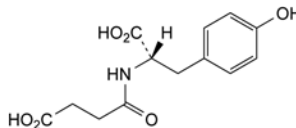
D. acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxylique,



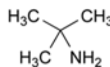
E. acide (2*R*,4*R*,5*Z*)-2-(carboxyméthyl)-5-(2-hydroxy-éthylidène)-3-[[(2*R*,3*Z*,5*R*)-3-(2-hydroxyéthylidène)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]oxazolidine-4-carboxylique,



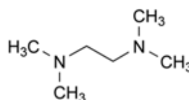
F. acide 4-[[[[4-(2-hydroxyéthyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl]oxy]méthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxylique,



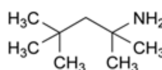
G. acide 4-[[(1*S*)-1-carboxy-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]amino]-4-oxobutanoïque (*N*-(hydrogénosuccinyl)tyrosine),



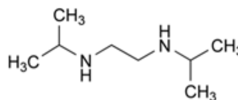
H. 2-méthylpropan-2-amine (2-amino-2-méthylpropane,*tert*-butylamine, éthyldiméthylamine),



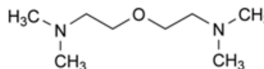
J. *N,N,N′,N′*-tétraméthyléthane-1,2-diamine (1,2-bis(diméthylamino)éthane, *N,N,N′,N′*-tétraméthyléthylènediamine),



K. 2,4,4-triméthylpentan-2-amine (2-amino-2,4,4-triméthylpentane, 1,1,3,3-tétraméthylbutylamine),



L. *N,N′*-diisopropyléthane-1,2-diamine (*N,N′*-bis(1-méthyléthyl)éthane-1,2-diamine),

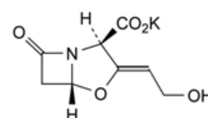


M. 2,2′-oxybis(*N,N*-diméthyléthanamine) (bis[2-(diméthylamino)éthyl] éther, *N,N,N′,N′*-tétraméthyl(oxydiéthylène)diamine).

07/2010:1653

POTASSIUM (CLAVULANATE DE) DILUÉ

Kalii clavulanas dilutus



$C_8H_8KNO_5$ M_r 237,3

Monographies P

DÉFINITION

Mélange sec de *Clavulanate de potassium (1140)* et de *Cellulose microcristalline (0316)* ou de *Silice colloïdale anhydre (0434)* ou de *Silice colloïdale hydratée (0738)*.

Teneur : 91,2 pour cent à 107,1 pour cent de la teneur en clavulanate de potassium indiquée sur l'étiquette.

CARACTÈRES

Aspect du clavulanate de potassium dilué : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité du clavulanate de potassium : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans l'acétone.

La solubilité du produit dilué dépend du diluant et de sa concentration.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

   Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. Le clavulanate de potassium dilué donne la réaction (b) du potassium (*2.3.1*).

C. Selon le diluant utilisé, effectuez l'identification correspondante (a) ou (b).

   (a) Sur un verre de montre, placez une quantité de clavulanate de potassium dilué correspondant à 20 mg de cellulose et dispersez dans 4 mL de *solution de chlorure de zinc iodée R*. La substance se colore en bleu-violet.

   (b) Le clavulanate de potassium dilué donne la réaction des silicates (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,8 à 8,0.

Mettez en suspension une quantité de clavulanate de potassium dilué correspondant à 0,200 g de clavulanate de potassium dans 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Impuretés polymériques et autres impuretés absorbantes à 278 nm

Dispersez une quantité de clavulanate de potassium dilué correspondant à 50,0 mg de clavulanate de potassium dans 10 mL de *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,1 M) R*, puis complétez à 50,0 mL avec la même solution tampon et filtrez. Mesurez immédiatement l'absorbance.

L'absorbance (*2.2.25*) de la solution déterminée à 278 nm est au maximum de 0,40.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dispersez une quantité de clavulanate de potassium dilué correspondant à 0,250 g de clavulanate de potassium dans 5 mL de phase mobile A, complétez à 25,0 mL avec la phase mobile A et filtrez.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*amoxicilline trihydratée SCR* dans 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez 2 mg d'*impureté G de clavulanate de potassium SCR* dans 20 mL de phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monosodique R* à 7,8 g/L, ajustée à pH 4,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R*,
– *phase mobile B* : mélange à volumes égaux de phase mobile A et de *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4	100	0
4 - 15	100 → 50	0 → 50
15 - 18	50	50

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport au clavulanate (temps de rétention = environ 3 min) : impureté E = environ 2,3 ; impureté G = environ 3,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 13 entre les pics dus au clavulanate (1er pic) et à l'amoxicilline (2e pic).

Limites :

– *impuretés E, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g de clavulanate de potassium dilué.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dispersez une quantité de clavulanate de potassium dilué correspondant à 50,0 mg de clavulanate de potassium dans une solution d'*acétate de sodium R* à 4,1 g/L, préalablement ajustée à pH 6,0 avec de l'*acide acétique glacial R*, complétez à 50,0 mL avec la même solution et filtrez.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *clavulanate de lithium SCR* dans une solution d'*acétate de sodium R* à 4,1 g/L, préalablement ajustée à pH 6,0 avec de l'*acide acétique glacial R*, puis complétez à 50,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*amoxicilline trihydratée SCR* dans 10 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile : mélangez 5 volumes de *méthanol R1* et 95 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 15 g/L, préalablement ajustée à pH 4,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus au clavulanate (1er pic) et à l'amoxicilline (2e pic).

1 mg de $C_8H_9NO_5$ correspond à 1,191 mg de $C_8H_8KNO_5$.

Monographies P

CONSERVATION

En récipient étanche.

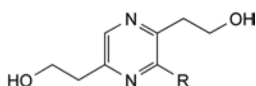
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la teneur pour cent *m/m* en clavulanate de potassium et la nature du diluant utilisé pour préparer le mélange.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : E, G.

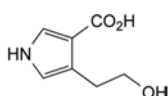
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D, F.*



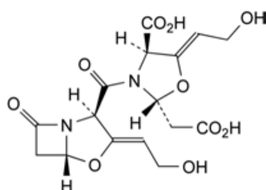
A. R = H : 2,2′-(pyrazine-2,5-diyl)diéthanol,

B. R = CH_2-CH_2-CO_2H : acide 3-[3,6-bis(2-hydroxyéthyl)-pyrazin-2-yl]propanoïque,

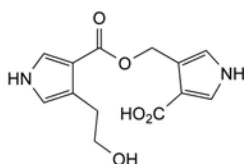
C. R = CH_2-CH_3 : 2,2′-(3-éthylpyrazine-2,5-diyl)diéthanol,



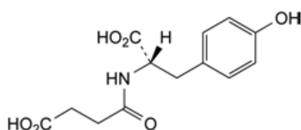
D. acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1*H*-pyrrole-3-carboxylique,



E. acide (2*R*,4*R*,5*Z*)-2-(carboxyméthyl)-5-(2-hydroxy-éthylidène)-3-[[(2*R*,3*Z*,5*R*)-3-(2-hydroxyéthylidène)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]oxazolidine-4-carboxylique,



F. acide 4-[[[[4-(2-hydroxyéthyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]carbonyl]oxy]méthyl]-1*H*-pyrrole-3-carboxylique,

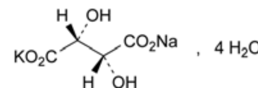


G. acide 4-[[(1*S*)-1-carboxy-2-(4-hydroxyphényl)éthyl]amino]-4-oxobutanoïque (*N*-(hydrogénosuccinyl)tyrosine).

01/2008:1986
corrigé 6.0

POTASSIUM ET DE SODIUM (TARTRATE DE) TÉTRAHYDRATÉ

Kalii natrii tartras tetrahydricus



$C_4H_4KNaO_6,4H_2O$ M_r 282,2
[6381-59-5]

DÉFINITION

(+)-(2*R*,3*R*)-2,3-Dihydroxybutanedioate de potassium et de sodium tétrahydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux transparents incolores.

Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. La substance à examiner donne la réaction (b) des tartrates (*2.3.1*).

C. La substance à examiner donne la réaction (b) du potassium (*2.3.1*).

D. La substance à examiner donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,000 g de substance à examiner dans l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, préparée à partir d'*eau distillée R*, et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 5 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 28,0 à + 30,0 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 50 ppm.

Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans de l'*eau distillée R* et complétez à 15 mL avec le même solvant. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates. Préparez le témoin avec un mélange de 5 mL de *solution à 10 ppm de sulfate (SO_4) R* et de 10 mL d'*eau distillée R*.

Ammonium (*2.4.1*) : au maximum 40 ppm.

5 mL de solution S satisfont à l'essai limite de l'ammonium.

Baryum et oxalates. A 5 mL de solution S, ajoutez 3 mL de *solution de sulfate de calcium R*. Laissez reposer pendant 5 min. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 3 mL de *solution de sulfate de calcium R* et de 5 mL d'*eau distillée R*.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite du calcium.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 24,0 pour cent à 26,5 pour cent, déterminé sur 50,0 mg de substance à examiner. Utilisez 50 mL de *méthanol anhydre R*. Titrez lentement.

DOSAGE

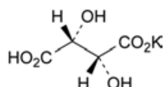
A 100,0 mg de substance à examiner finement pulvérisée, ajoutez 40 mL d'*acide acétique anhydre R* et 20 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez lentement par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 10,51 mg de $C_4H_4KNaO_6$.

01/2008:1984
corrigé 6.0

POTASSIUM (HYDROGÉNOTARTRATE DE)

Kalii hydrogenotartras



$C_4H_5KO_6$ M_r 188,2
[868-14-4]

DÉFINITION

(2*R*,3*R*)-2,3-Dihydroxybutane-1,4-dioate acide de potassium.

Teneur : 99,5 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool. L'hydrogénotartrate de potassium se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Mettez en suspension 0,5 g d'hydrogénotartrate de potassium dans 50 mL d'*eau R* et chauffez à ébullition jusqu'à dissolution complète. Laissez refroidir (solution A). A 5 mL de solution A, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est rouge.

C. La solution A donne la réaction (a) des tartrates (*2.3.1*).

D. La solution A donne la réaction (b) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 8,0 à + 9,2 (substance desséchée).

Dissolvez en chauffant 2,50 g d'hydrogénotartrate de potassium dans 20 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Laissez refroidir. Complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Acide oxalique : au maximum 500 ppm.

Dissolvez 0,43 g d'hydrogénotartrate de potassium dans 4 mL d'*eau R*. Ajoutez 3 mL d'*acide chlorhydrique R* et 1 g de *zinc R* en grenailles, puis chauffez à ébullition pendant 1 min et laissez reposer pendant 2 min. Dans un tube à essai contenant 0,25 mL d'une solution de *chlorhydrate de phénylhydrazine R* à 10 g/L, recueillez le liquide et chauffez à ébullition. Refroidissez rapidement, transvasez dans une éprouvette graduée et ajoutez un volume égal d'*acide chlorhydrique R* et 0,25 mL d'une solution de *ferricyanure de potassium R* à 50 g/L. Agitez et laissez reposer pendant 30 min. La solution n'est pas plus fortement colorée en rose qu'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 1 mL d'*eau R* et de 3 mL d'une solution d'*acide oxalique R* à 0,1 g/L.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 500 ppm.

Dissolvez en chauffant 1,0 g d'hydrogénotartrate de potassium dans un mélange de 3 mL d'*acide nitrique dilué R* et de 50 mL d'*eau R*. Complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10 mL de solution et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm.

Mettez en suspension 0,30 g d'hydrogénotartrate de potassium dans 3,0 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. Chauffez jusqu'à dissolution complète. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates.

Baryum. Mettez en suspension 0,50 g d'hydrogénotartrate de potassium dans un mélange de 1,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 8,5 mL d'*eau R*. Chauffez jusqu'à dissolution complète. Laissez refroidir, puis ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Laissez reposer pendant 15 min. La solution reste limpide (*2.2.1*).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'hydrogénotartrate de potassium satisfont à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'hydrogénotartrate de potassium.

DOSAGE

Dissolvez 0,170 g d'hydrogénotartrate de potassium dans 100 mL d'*eau R* à 100 °C. Titrez la solution encore chaude par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,3 mL de *solution de phénolphtaléine R*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 18,82 mg de $C_4H_5KO_6$.

01/2008:0840
corrigé 6.0

POTASSIUM (HYDROXYDE DE)

Kalii hydroxidum

KOH M_r 56,11
[1310-58-3]

DÉFINITION

Teneur : 85,0 pour cent à 100,5 pour cent d'alcali total, calculé en KOH.

CARACTÈRES

Aspect : masses blanches ou sensiblement blanches, dures, à structure cristalline, présentées sous forme de cylindres, de pastilles ou de morceaux de forme irrégulière, déliquescentes, hygroscopiques, absorbant le dioxyde de carbone.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. pH (*2.2.3*) : au minimum 10,5.

Dissolvez 0,1 g d'hydroxyde de potassium dans 10 mL d'*eau R* (solution A utilisée pour l'identification B). Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

B. 1 mL de solution A préparée dans l'identification A donne la réaction (b) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S1. Dissolvez 2,5 g d'hydroxyde de potassium dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez, avec précaution et en refroidissant, 2 mL d'*acide nitrique R* et complétez à 25 mL avec de l'*acide nitrique dilué R*.

Solution S2. Dissolvez 10 g d'hydroxyde de potassium dans 15 mL d'*eau distillée R*. Ajoutez, avec précaution et en refroidissant, 12 mL d'*acide chlorhydrique R* et complétez à 50 mL avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 5 g d'hydroxyde de potassium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Carbonates : au maximum 2,0 pour cent, calculé en K_2CO_3 comme déterminé dans le dosage.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S1 et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Phosphates (*2.4.11*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S1 et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 50 ppm, déterminé avec la solution S2.

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 0,2 ppm, si l'hydroxyde de potassium est destiné à la préparation de solutions pour hémodialyse.

Solution prescrite. Dissolvez 20 g d'hydroxyde de potassium dans 100 mL d'*eau R* et ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R*.

Solution témoin. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S2 et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Sodium : au maximum 1,0 pour cent.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g d'hydroxyde de potassium dans 50 mL d'*eau R*, ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélévez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au sodium.

Longueur d'onde : 589 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S2 et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez 2,000 g d'hydroxyde de potassium dans 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Ajoutez 25 mL de *solution de chlorure de baryum R1* récemment préparée et 0,3 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Ajoutez lentement, tout en agitant, 25,0 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et continuez le titrage par l'*acide chlorhydrique 1 M* jusqu'à virage du rose à l'incolore. Ajoutez 0,3 mL de *solution de bleu de bromophénol R* et continuez le titrage par l'*acide chlorhydrique 1 M* jusqu'à virage du bleu-violet au jaune.

1 mL de l'*acide chlorhydrique 1 M* utilisé dans la 2e partie du titrage correspond à 69,11 mg de K_2CO_3.

1 mL de l'*acide chlorhydrique 1 M* utilisé dans les 2 titrages correspond à 56,11 mg d'alcali total, calculé en KOH.

CONSERVATION

En récipient étanche, en matière non métallique.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour hémodialyse.

01/2008:0186
corrigé 6.0

POTASSIUM (IODURE DE)

Kalii iodidum

KI 166,0

[7681-11-0]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans le glycérol, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) donne les réactions des iodures (*2.3.1*).

B. La solution S donne les réactions du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g d'iodure de potassium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Alcalinité. A 12,5 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Iodates. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,25 mL de *solution d'amidon exempte d'iodure R* et 0,2 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Laissez reposer à l'abri de la lumière, pendant 2 min. Il ne se développe pas de coloration bleue.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 150 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Thiosulfates. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution d'amidon R* et 0,1 mL d'*iode 0,005 M*. Il apparaît une coloration bleue.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,00 g d'iodure de potassium pulvérisé au préalable.

DOSAGE

Dissolvez 1,500 g d'iodure de potassium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 20,0 mL de solution et ajoutez 40 mL d'*acide chlorhydrique R*. Titrez par l'*iodate de potassium 0,05 M* jusqu'à virage du rouge au jaune. Ajoutez 5 mL de *chloroforme R* et, en agitant énergiquement, continuez le titrage jusqu'à décoloration de la couche chloroformique.

1 mL d'*iodate de potassium 0,05 M* correspond à 16,60 mg de KI.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:2075
corrigé 7.0

POTASSIUM (MÉTABISULFITE DE)

Kalii metabisulfis

$K_2S_2O_5$ M_r 222,3
[16731-55-8]

DÉFINITION

Métabisulfite de potassium (disulfite de potassium).

Teneur : 95,0 pour cent à 101,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. pH (voir Essai).

B. A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,5 mL d'*iode 0,05 M*. Le mélange est incolore et donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

C. La solution S donne la réaction (a) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de métabisulfite de potassium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé I*).

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 4,5 pour la solution S.

Thiosulfates. A 2,00 g de métabisulfite de potassium, ajoutez 25 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 42,5 g/L et 75 mL d'*eau R*. Agitez pour dissoudre, puis ajoutez 10 mL de *formaldéhyde R* et 10 mL d'*acide acétique R*. Après 5 min, titrez par l'*iode 0,05 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R*. Effectuez un titrage à blanc. La différence entre les volumes utilisés dans les 2 titrages est au maximum de 0,15 mL.

Fer : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Prélevez 20 mL de solution S et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 20 ppm de fer (Fe) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au fer.

Longueur d'onde : 248,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Sélénium : au maximum 10 ppm.

A 3,0 g de métabisulfite de potassium, ajoutez 10 mL de *formaldéhyde R* puis, avec précaution, 2 mL d'*acide chlorhydrique R* par petites portions. Chauffez au bain-marie pendant 20 min. Si la solution présente une coloration rose, celle-ci n'est pas plus intense que celle d'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec 1,0 g de métabisulfite de potassium additionné de 0,2 mL de la *solution à 100 ppm de sélénium (Se) R*.

Zinc : au maximum 25 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Prélevez 20 mL de solution S et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de zinc (Zn) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au zinc.

Longueur d'onde : 213,9 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dans un creuset de silice, introduisez 40 mL de solution S puis ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique R* et évaporez à siccité. Dissolvez le résidu dans 19 mL d'*eau R* et ajoutez 1 mL d'une solution de *fluorure de sodium R* à 40 g/L. La solution satisfait à l'essai E. Préparez la solution témoin avec 20 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dans une fiole conique de 500 mL contenant 50,0 mL d'*iode 0,05 M*, introduisez 0,150 g de métabisulfite de potassium et ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique R*. Titrez l'iode en excès par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution d'amidon R*.

1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 5,558 mg de $K_2S_2O_5$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:1465
corrigé 7.0

POTASSIUM (NITRATE DE)

Kalii nitras

KNO_3 M_r 101,1
[7757-79-1]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très soluble dans l'eau bouillante, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Le nitrate de potassium donne la réaction des nitrates (*2.3.1*).

B. La solution S (voir Essai) donne les réactions du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de nitrate de potassium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Monographies P

Substances réductibles. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,5 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 2 mL de *solution amidonnée d'iodure de zinc R*. Il n'apparaît pas de coloration bleue pendant 2 min.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 20 ppm, si le nitrate de potassium est destiné à un usage ophtalmique.

Dissolvez 2,5 g de nitrate de potassium dans de l'*eau R* et complétez à 15 mL avec le même solvant.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 150 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Ammonium (*2.4.1*) : au maximum 100 ppm, déterminé sur 1 mL de solution S ; au maximum 50 ppm si le nitrate de potassium est destiné à un usage ophtalmique.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 100 ppm ; au maximum 50 ppm si le nitrate de potassium est destiné à un usage ophtalmique.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm ; au maximum 10 ppm si le nitrate de potassium est destiné à un usage ophtalmique.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Sodium : au maximum 0,1 pour cent.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de nitrate de potassium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Longueur d'onde : 589 nm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de nitrate de potassium.

DOSAGE

Préparez une colonne à chromatographie d'une longueur de 0,3 m et d'un diamètre intérieur de 10 mm remplie de *résine échangeuse de cations fortement acide R* recouverte d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Maintenez une hauteur de 1 cm de liquide pendant toute la détermination. Faites couler 100 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* à travers la colonne à raison d'environ 5 mL/min. Lavez la colonne (robinet entièrement ouvert) avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* jusqu'à ce que la solution soit neutre au *papier tournesol bleu R*. Dans un vase à précipiter, dissolvez 0,200 g de nitrate de potassium dans 2 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Transvasez cette solution dans le réservoir de la colonne et faites couler la solution à raison d'environ 3 mL/min en recueillant l'éluat. Lavez le vase à précipiter avec 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et transvasez cette solution, avec le même débit, dans le réservoir de la colonne juste encore recouvert de liquide. Finalement lavez la colonne avec 200 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* (robinet entièrement ouvert) jusqu'à ce que la solution soit neutre au *papier tournesol bleu R*. Réunissez l'éluat et les liquides de lavage. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution de phénolphtaléine R*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 10,11 mg de KNO_3.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de formes pharmaceutiques à usage ophtalmique.

01/2008:1987
corrigé 6.0

POTASSIUM (PERCHLORATE DE)

Kalii perchloras

$KClO_4$ M_r 138,6
[7778-74-7]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 0,1 g de perchlorate de potassium dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL de *solution de carmin d'indigo R* et chauffez à ébullition. La coloration de la solution ne disparaît pas.
B. Chlorates et chlorures (voir Essai).
C. Chauffez 10 mg de perchlorate de potassium sur une flamme pendant 2 min. Dissolvez le résidu dans 2 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).
D. Dissolvez en chauffant 50 mg de perchlorate de potassium dans 5 mL d'*eau R*. Laissez refroidir jusqu'à température ambiante. La solution donne la réaction (a) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Mettez en suspension 5,0 g de perchlorate de potassium dans 90 mL d'*eau distillée R* et dissolvez en chauffant à ébullition. Laissez refroidir jusqu'à température ambiante. Filtrez. Complétez le filtrat à 100 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,20 g de perchlorate de potassium dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau R* et 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,25 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau R* et 0,1 mL de *solution de vert de bromocrésol R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,25 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Chlorates et chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm (calculé en chlorures).

A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition. Ajoutez 1 mL d'*acide nitrique R* et 0,1 g de *nitrite de sodium R*. Laissez refroidir jusqu'à température ambiante, puis complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures. Préparez le témoin avec 5 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R* et 10 mL d'*eau R*, en ajoutant uniquement 1 mL d'*acide nitrique dilué R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm.

15 mL de solution S satisfont à l'essai limite des sulfates. Préparez le témoin avec un mélange de 7,5 mL de *solution à 10 ppm de sulfate (SO_4) R* et de 7,5 mL d'*eau R*.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 100 ppm.

15 mL de solution S satisfont à l'essai limite du calcium. Préparez le témoin avec un mélange de 7,5 mL de *solution à 10 ppm de calcium (Ca) R*, de 1 mL d'*acide acétique dilué R* et de 7,5 mL d'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Préparez une colonne chromatographique d'une longueur de 0,3 m et d'un diamètre intérieur de 10 mm, remplie de 10 g de *résine échangeuse d'ions fortement acide R* recouverte d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Maintenez une hauteur de 1 cm de liquide au-dessus de la résine pendant toute la détermination. Faites passer dans la colonne 100 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, à un débit d'environ 5 mL/min. Lavez la colonne (robinet entièrement ouvert) avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* jusqu'à neutralité de l'éluat au *papier tournesol bleu R*. Dans un vase à précipiter, dissolvez 0,100 g de perchlorate de potassium dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Transvasez cette solution dans le réservoir de la colonne et faites passer la solution dans la colonne à un débit d'environ 3 mL/min, en recueillant l'éluat. Lavez le vase à précipiter 3 fois avec 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et faites passer cette solution dans la colonne, au même débit, avant que celle-ci ne soit sèche. Lavez enfin la colonne (robinet entièrement ouvert) avec 200 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* jusqu'à neutralité de l'éluat au *papier tournesol bleu R*. Réunissez l'éluat et les produits de lavage, et titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution de phénolphtaléine R*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 13,86 mg de $KClO_4$.

01/2008:0121

POTASSIUM (PERMANGANATE DE)

Kalii permanganas

$KMnO_4$ — M_r 158,0
[7722-64-7]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre granulée violet foncé ou noir brunâtre, ou cristaux violet foncé ou presque noirs, généralement dotés d'un éclat métallique.

Solubilité : soluble dans l'eau froide et facilement soluble dans l'eau bouillante.

Le permanganate de potassium se décompose au contact de certaines substances organiques.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez environ 50 mg de permanganate de potassium dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 0,3 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il se développe une coloration verte. Chauffez à ébullition. Il se forme un précipité brun foncé.

B. Filtrez le mélange obtenu dans l'identification A. Le filtrat donne la réaction (b) du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,75 g de permanganate de potassium dans 25 mL d'*eau distillée R* et ajoutez 3 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Chauffez à ébullition pendant 2-3 min. Refroidissez et complétez à 30 mL avec de l'*eau distillée R*, puis filtrez.

Aspect de la solution. La solution S est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Substances insolubles dans l'eau : au maximum 1,0 pour cent.

Dissolvez en chauffant à ébullition 0,5 g de permanganate de potassium dans 50 mL d'*eau R*. Filtrez sur filtre de verre fritté (16) (*2.1.2*) taré et lavez à l'*eau R* jusqu'à obtention d'un filtrat incolore. Recueillez le résidu sur le filtre et desséchez à l'étuve à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 5 mg.

Chlorures (*2.4.4* : au maximum 200 ppm.

Prélevez 10 mL de la solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm.

Prélevez 12 mL de la solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

DOSAGE

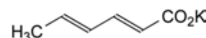
Dissolvez 0,300 g de permanganate de potassium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 20,0 mL de la solution, puis ajoutez 20 mL d'*eau R*, 1 g d'*iodure de potassium R* et 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Titrez l'iode libéré par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R*.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 3,160 mg de $KMnO_4$.

01/2008:0618
corrigé 6.0

POTASSIUM (SORBATE DE)

Kalii sorbas



$C_6H_7KO_2$ — M_r 150,2
[590-00-1]

DÉFINITION

(*E,E*)-Hexa-2,4-diénoate de potassium.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou granules, blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de sorbate de potassium dans de l'*eau R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 200,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 264 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 1650 à 1900.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *sorbate de potassium SCR*.

C. Dissolvez 1,0 g de sorbate de potassium dans 50 mL d'*eau R*, ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et agitez. Filtrez le précipité cristallin, lavez-le avec de l'*eau R* et séchez-le sous vide en présence d'*acide sulfurique R* pendant 4 h. Le point de fusion (*2.2.14*) du résidu obtenu est de 132 °C à 136 °C.

D. Dissolvez 0,2 g de sorbate de potassium dans 2 mL d'*eau R* et ajoutez 2 mL d'*acide acétique dilué R*. Filtrez. La solution donne la réaction (b) du potassium (*2.3.1*).

Monographies P

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de sorbate de potassium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 20 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,25 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* ou d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Aldéhydes : au maximum 0,15 pour cent, exprimé en C_2H_4O.

Dissolvez 1,0 g de sorbate de potassium dans un mélange de 30 mL d'*eau R* et de 50 mL de *2-propanol R*, ajustez à pH 4 avec de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10 mL de solution et ajoutez 1 mL de *solution de fuchsine décolorée R* ; laissez reposer pendant 30 min. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée simultanément en ajoutant 1 mL de *solution de fuchsine décolorée R* à un mélange de 1,5 mL de *solution à 100 ppm d'acétaldéhyde (C_2H_4O) R*, de 4 mL de *2-propanol R* et de 4,5 mL d'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de sorbate de potassium satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé par chauffage à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de sorbate de potassium.

DOSAGE

Dissolvez 0,120 g de sorbate de potassium dans 20 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de violet cristallisé R* jusqu'à virage du violet au vert-bleu.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 15,02 mg de $C_6H_7KO_2$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1622
corrigé 6.0

POTASSIUM (SULFATE DE)

Kalii sulfas

K_2SO_4 M_r 174,3
[7778-80-5]

DÉFINITION

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent de K_2SO_4 (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol.

IDENTIFICATION

A. Le sulfate de potassium donne les réactions des sulfates (*2.3.1*).

B. Le sulfate de potassium donne les réactions du potassium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de sulfate de potassium dans 90 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, préparée à partir d'*eau distillée R*, en chauffant doucement. Laissez refroidir et complétez à 100 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 40 ppm.

Prélevez 12,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm, déterminé sur 10 mL de solution S.

Magnésium : au maximum 20 ppm.

A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau R*, 1 mL de *glycérol à 85 pour cent R*, 0,15 mL de *solution de jaune titane R*, 0,25 mL de *solution d'oxalate d'ammonium R* et 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, puis agitez. Si la solution à examiner présente une coloration rose, celle-ci n'est pas plus intense que celle d'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière avec un mélange de 1 mL de *solution à 10 ppm de magnésium (Mg) R* et de 9 mL d'*eau R*.

Sodium : au maximum 0,10 pour cent.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de sulfate de potassium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Dissolvez dans de l'*eau R*, 0,50 g de *chlorure de sodium R* préalablement desséché à 100-105 °C pendant 3 h, puis complétez à 1000,0 mL avec le même solvant (200 µg de Na par millilitre). Préparez les dilutions requises.

Longueur d'onde : 589 nm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 130 °C pendant 4 h sur 1,000 g de sulfate de potassium.

DOSAGE

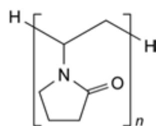
Dissolvez 0,150 g de sulfate de potassium dans 40 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et 80 mL de *méthanol R*. Titrez par le *nitrate de plomb 0,1 M* en utilisant comme électrode indicatrice une électrode sélective du plomb et comme électrode de référence une électrode argent-chlorure d'argent. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *nitrate de plomb 0,1 M* correspond à 17,43 mg de K_2SO_4.

07/2009:0685
corrigé 7.0

POVIDONE

Povidonum



$C_{6n}H_{9n+2}N_nO_n$
[9003-39-8]

DÉFINITION

α-Hydro-ω-hydropoly[1-(2-oxopyrrolidin-1-yl)éthylène] ; consiste en polymères linéaires de la 1-éthénylpyrrolidin-2-one.

Teneur : 11,5 pour cent à 12,8 pour cent d'azote (N ; A_r 14,01) (substance anhydre).

Les différents types de povidone se caractérisent par leur viscosité en solution, exprimée par la constante K.

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou paillettes, blanches ou blanc-jaune, hygroscopiques.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol, très peu soluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

Première identification : A, E.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Préparation : séchez préalablement les substances à 105 °C pendant 6 h. Enregistrez le spectre avec 4 mg de povidone.
   Comparaison : *povidone SCR.*

B. A 0,4 mL de solution S1 (voir Essai), ajoutez 10 mL d'*eau R*, 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 2 mL de *solution de dichromate de potassium R*. Il se forme un précipité jaune-orange.

C. A 1 mL de solution S1, ajoutez 0,2 mL de *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R1* et 0,1 mL d'*acide sulfurique R*. Il apparaît une coloration rose.

D. A 0,1 mL de solution S1, ajoutez 5 mL d'*eau R* et 0,2 mL d'*iode 0,05 M*. Il apparaît une coloration rouge.

E. A 0,5 g de povidone, ajoutez 10 mL d'*eau R* et agitez. La substance se dissout.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de povidone dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Ajoutez la povidone à l'eau, par petites quantités, à l'aide d'un agitateur magnétique.

Solution S1. Dissolvez 2,5 g de povidone dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant. Ajoutez la povidone à l'eau, par petites quantités, à l'aide d'un agitateur magnétique.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6, JB_6 ou R_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 5,0 pour la solution S, pour la povidone dont la constante *K* n'est pas supérieure à 30 ; 4,0 à 7,0 pour la solution S, pour la povidone dont la constante *K* est supérieure à 30.

Viscosité, exprimée en constante *K*. Si la valeur nominale de la constante *K* est inférieure ou égale à 18, utilisez une solution de povidone à 50 g/L. Si la valeur nominale de la constante *K* est supérieure à 18 et ne dépasse pas 95, utilisez une solution de povidone à 10 g/L. Si la valeur nominale de la constante *K* est supérieure à 95, utilisez une solution de povidone à 1,0 g/L. Laissez reposer pendant 1 h. Déterminez la viscosité (*2.2.9*) de la solution à 25 °C, en utilisant le viscosimètre n° 1, le temps d'écoulement minimal étant de 100 s. Calculez la constante *K* à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{1,5\log\eta - 1}{0,15 + 0,003c} + \frac{\sqrt{300c\log\eta + (c + 1,5c\log\eta)^2}}{0,15c + 0,003c^2}$$

c = concentration de la povidone calculée par rapport à la substance anhydre, en grammes par 100 mL,

η = viscosité cinématique de la solution, exprimée par rapport à celle de l'*eau R*.

La constante *K* de la povidone est de 85,0 pour cent à 115,0 pour cent de la valeur nominale, lorsque celle-ci est inférieure ou égale à 15.

La constante *K* de la povidone est de 90,0 pour cent à 108,0 pour cent de la valeur nominale ou de la moyenne de l'intervalle nominal, lorsque celle-ci ou la valeur moyenne de l'intervalle nominal est supérieure à 15.

Aldéhydes : au maximum 500 ppm, exprimé en acétaldéhyde.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de povidone dans de la *solution tampon phosphate pH 9,0 R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Fermez hermétiquement le flacon et chauffez à 60 °C pendant 1 h. Laissez refroidir à température ambiante.

Solution témoin. Dissolvez 0,140 g de *trimère acétaldéhyde-ammoniaque trihydraté R* dans de l'*eau R* et complétez à 200,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de la *solution tampon phosphate pH 9,0 R*.

Dans 3 cuves identiques pour spectrophotomètre, d'un trajet optique de 1 cm, introduisez respectivement 0,5 mL de solution à examiner, 0,5 mL de solution témoin et 0,5 mL d'*eau R* (blanc). A chaque cuve, ajoutez 2,5 mL de *solution tampon phosphate pH 9,0 R* et 0,2 mL de *solution de nicotinamide-adénine dinucléotide R*. Mélangez et fermez hermétiquement. Laissez reposer à 22 ± 2 °C pendant 2-3 min. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de chaque solution à 340 nm, en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation. A chaque cuve, ajoutez 0,05 mL de *solution d'aldéhyde-déshydrogénase R*, mélangez et fermez hermétiquement. Laissez reposer à 22 ± 2 °C pendant 5 min. Mesurez l'absorbance de chaque solution à 340 nm en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation.

Calculez la teneur en aldéhydes à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{(A_{t2} - A_{t1}) - (A_{b2} - A_{b1})}{(A_{s2} - A_{s1}) - (A_{b2} - A_{b1})} \times \frac{100\,000 \times C}{m}$$

A_{t1} = absorbance de la solution à examiner, avant l'ajout d'aldéhyde-déshydrogénase,

A_{t2} = absorbance de la solution à examiner, après l'ajout d'aldéhyde-déshydrogénase,

A_{S1} = absorbance de la solution témoin, avant l'ajout d'aldéhyde-déshydrogénase,

A_{S2} = absorbance de la solution témoin, après l'ajout d'aldéhyde-déshydrogénase,

A_{b1} = absorbance du blanc, avant l'ajout d'aldéhyde-déshydrogénase,

A_{b2} = absorbance du blanc, après l'ajout d'aldéhyde-déshydrogénase,

m = masse de povidone calculée par rapport à la substance anhydre, en grammes,

C = concentration d'acétaldéhyde dans la solution témoin, calculée à partir de la masse du trimère acétaldéhyde-ammoniaque trihydraté en appliquant le facteur 0,72, en milligrammes par millilitre.

Peroxydes : au maximum 400 ppm, exprimé en H_2O_2.

Dissolvez une quantité de povidone équivalant à 4,0 g de substance anhydre dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant (solution mère). A 25,0 mL de solution, ajoutez 2,0 mL de *réactif au trichlorure de titane-acide sulfurique R*. Laissez reposer pendant 30 min. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à 405 nm, en utilisant comme liquide de compensation un mélange de 25,0 mL de solution mère et de 2,0 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 13 pour cent *V/V*. L'absorbance est au maximum de 0,35.

Acide formique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez une quantité de povidone équivalant à 2,0 g de substance anhydre dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant (solution mère). Introduisez une suspension de *résine échangeuse d'ions fortement acide R* pour chromatographie sur colonne dans de l'*eau R* dans une colonne de diamètre intérieur d'environ 0,8 cm afin d'obtenir une hauteur de remplissage d'environ 20 mm. Maintenez la couche de résine échangeuse d'ions fortement acide en constante immersion dans l'*eau R*. Versez 5 mL d'*eau R* et ajustez le débit d'eau à environ 20 gouttes par minute. Dès que le niveau d'eau s'approche du haut de la couche de résine échangeuse d'ions fortement acide, introduisez la solution mère dans la colonne. Après l'écoulement de 2 mL de solution, recueillez 1,5 mL de la solution. La solution recueillie servira de solution à examiner.

Solution témoin. Dissolvez 0,100 g d'*acide formique anhydre R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25-0,30 m, Ø = 4-8 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse d'ions fortement acide R* pour chromatographie (5-10 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : prélevez 5 mL d'*acide perchlorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : ajusté de façon que le temps de rétention de l'acide formique soit d'environ 11 min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 50 µL de solution à examiner et de solution témoin.

Conformité du système :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 2,0 pour cent après 6 injections de la solution témoin.

Limites :

– *acide formique* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Hydrazine. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Utilisez des solutions récemment préparées.*

Solution à examiner. Dissolvez une quantité de povidone équivalant à 2,5 g de substance anhydre dans 25 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,5 mL d'une solution de *salicylaldéhyde R* à 50 g/L dans du *méthanol R*. Mélangez et chauffez au bain-marie à 60 °C pendant 15 min. Laissez refroidir et agitez avec 2,0 mL de *toluène R* pendant 2 min. Centrifugez et utilisez la phase supérieure du mélange.

Solution témoin. Dissolvez 90 mg de *salicylaldéhyde-azine R* dans du *toluène R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 100 mL avec du *toluène R*.

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *silanisée pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, méthanol R* (1:2 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Facteur de retardement : salicylaldéhyde-azine = environ 0,3.

Limite :

– *hydrazine* : s'il apparaît une tache due à la salicylaldéhyde-azine, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1 ppm).

Impureté A. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez une quantité de povidone équivalant à 0,250 g de substance anhydre dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *1-vinylpyrrolidin-2-one R* dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *1-vinylpyrrolidin-2-one R* et 0,5 g d'*acétate de vinyle R* dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Précolonne :

– *dimensions* : *l* = 0,025 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* (10:90 *V/V*).

Débit : ajusté de façon que le temps de rétention de l'impureté A soit d'environ 10 min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 50 µL. Après l'injection de la solution à examiner, attendez environ 2 min et rincez la précolonne en faisant passer la phase mobile à travers la colonne et à contre-courant pendant 30 min, au même débit que celui utilisé dans l'essai.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'acétate de vinyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– *répétabilité* : écart-type relatif au maximum de 2,0 pour cent après 6 injections de la solution témoin (a).

Limite :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (10 ppm).

Impureté B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez une quantité de povidone équivalent à 0,100 g de substance anhydre dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,100 g de *2-pyrrolidone R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 3,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Précolonne :

– *dimensions* : *l* = 0,025 m, Ø = 3 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 3 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : *eau R*, ajustée à pH 2,4 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : ajusté de façon que le temps de rétention de l'impureté B soit d'environ 11 min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 50 µL. Après chaque injection de solution à examiner, éliminez le polymère de povidone par rinçage de la précolonne en faisant passer la phase mobile à travers la colonne et à contre-courant pendant environ 30 min, au même débit que celui utilisé pour l'essai.

Conformité du système :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 2,0 pour cent après 6 injections de la solution témoin.

Limite :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (3,0 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de povidone satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de povidone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de povidone.

DOSAGE

Dans un matras à minéralisation, introduisez 100,0 mg de povidone (*m* mg), ajoutez 5 g d'un mélange de 1 g de *sulfate de cuivre R*, 1 g de *dioxyde de titane R* et 33 g de *sulfate dipotassique R,* ainsi que 3 billes de verre. Entraînez les parcelles solides adhérant au col du matras par lavage avec un peu d'*eau R*. Ajoutez 7 mL d'*acide sulfurique R* en le faisant couler le long des parois du matras. Chauffez progressivement jusqu'à ce que la solution vire au vert-jaune limpide, et que la paroi interne de la fiole soit exempte de matière carbonisée, puis continuez à chauffer pendant 45 min. Après refroidissement, ajoutez avec précaution 20 mL d'*eau R* puis connectez la fiole à l'appareil de distillation préalablement nettoyé par un passage de vapeur. Dans la fiole d'absorption, ajoutez 30 mL d'une solution d'*acide borique R* à 40 g/L, 3 gouttes de *solution de vert de bromocrésol-rouge de méthyle R* et un volume d'*eau R* suffisant pour que la partie terminale du réfrigérant plonge dans le mélange. A l'aide d'un entonnoir, ajoutez 30 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R,* puis rincez soigneusement l'entonnoir avec 10 mL d'*eau R*. Fermez immédiatement la pince fixée au tube de caoutchouc, puis distillez en faisant passer un courant de vapeur dans le mélange. Recueillez 80-100 mL de distillat. Retirez la fiole d'absorption de l'extrémité inférieure du tube réfrigérant et lavez l'extrémité du tube avec un peu d'*eau R*. Titrez le distillat par l'*acide sulfurique 0,025 M* jusqu'à ce que la couleur de la solution passe du vert au violet-rouge-gris pâle en passant par le bleu-gris pâle. Effectuez un essai à blanc.

1 mL d'*acide sulfurique 0,025 M* correspond à 0,7004 mg de N.

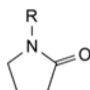
CONSERVATION

En récipient étanche.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette du récipient indique la valeur nominale de la constante *K*.

IMPURETÉS



A. R = $CH{=}CH_2$: 1-éthénylpyrrolidin-2-one (1-vinylpyrrolidin-2-one),

B. R = H : pyrrolidin-2-one (2-pyrrolidone).

01/2008:1142
corrigé 6.0

POVIDONE IODÉE

Povidonum iodinatum

DÉFINITION

Complexe d'iode et de povidone.

Teneur : 9,0 pour cent à 12,0 pour cent d'iode disponible (substance desséchée).

PRODUCTION

La substance est produite à partir de povidone conforme à la monographie *Povidone (0685)*, sauf pour la teneur en acide formique qui est au maximum de 2,0 pour cent et pour la teneur en eau qui est au maximum de 8,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, brun-jaune à brun-rouge.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *povidone iodée SCR*.

B. Dissolvez 10 mg de povidone iodée dans 10 mL d'*eau R* et ajoutez 1 mL de *solution d'amidon R*. Il se développe une coloration bleue intense.

C. Dissolvez 0,1 g de povidone iodée dans 5 mL d'*eau R* et ajoutez goutte à goutte une solution de *sulfite de sodium R* à 10 g/L jusqu'à obtention d'une solution incolore. Ajoutez 2 mL de *solution de dichromate de potassium R* et 1 mL d'*acide chlorhydrique R*. Il se forme un précipité brun clair.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 1,5 à 5,0.

Dissolvez 1,0 g de povidone iodée dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Iodures : au maximum 6,0 pour cent (substance desséchée).

Dissolvez 0,500 g de povidone iodée dans 100 mL d'*eau R*. Ajoutez du *métabisulfite de sodium R* jusqu'à disparition de la coloration due à l'iode. Ajoutez 25,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M*, 10 mL d'*acide nitrique R* et 5 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2*. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 12,69 mg d'iode total. Pour obtenir la teneur pour cent en iodures, soustrayez de la teneur pour cent en iode total, calculée par rapport à la substance desséchée, la teneur pour cent en iode disponible déterminée dans le dosage.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 8,0 pour cent, déterminée à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 0,500 g de povidone iodée.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de povidone iodée.

DOSAGE

Déposez 1,000 g de povidone iodée dans une fiole à bouchon rodé contenant 150 mL d'*eau R* et agitez pendant 1 h. Ajoutez 0,1 mL d'*acide acétique dilué R* et titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de *solution d'amidon R*.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 12,69 mg d'iode disponible.

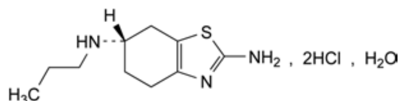
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

07/2010:2416

PRAMIPEXOLE (DICHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATÉ

Pramipexoli dihydrochloridum monohydricum



$C_{10}H_{19}Cl_2N_3S,H_2O$ M_r 302,3
[191217-81-9]

DÉFINITION

Dichlorhydrate de (6*S*)-6-*N*-propyl-4,5,6,7-tétrahydro-1,3-benzothiazole-2,6-diamine monohydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, assez soluble à peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Effectuez, au choix, les identifications B, C, D ou les identifications A, B, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 67,0 à – 69,5 (substance anhydre).

   Dissolvez 0,250 g de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Comparaison : *dichlorhydrate de pramipexole monohydraté SCR*.

C. Pureté énantiomérique (voir Essai).

D. La substance à examiner donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,1 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 2,8 à 3,4.

Dissolvez 0,4 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon. Dissolvez 5 g d'*octanesulfonate de sodium monohydraté R* et 9,1 g de *phosphate monopotassique R* dans 900 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Mélange de solvants : *acétonitrile R*, solution tampon (200:800 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 75 mg de substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 7,5 mg de *pramipexole pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B et C) dans 5,0 mL du mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution tampon,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*, solution tampon (500:500 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	60 → 20	40 → 80

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 264 nm.

Injection : 5 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *pramipexole pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport au pramipexole (temps de rétention = environ 6 min) : impureté A = environ 0,7 ; impureté B = environ 1,5 ; impureté C = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 6,0 entre les pics dus à l'impureté A et au pramipexole.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 6 mg de substance à examiner dans 5 mL d'*éthanol anhydre R* et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'*impureté D de pramipexole SCR* dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile. A 1 mL de cette solution ajoutez 1 mL de solution à examiner et complétez à 20 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice OD pour séparation des composés chiraux R*.

Phase mobile : *diéthylamine R, éthanol anhydre R, hexane R* (1:150:850 *V/V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 75 μL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du pramipexole.

Rétention relative par rapport au pramipexole (temps de rétention = environ 11 min) : impureté D = environ 0,5.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus à l'impureté D et au pramipexole dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

– *facteur de symétrie* : au maximum 2,4 pour le pic dû au pramipexole dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limite :

– *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Solvant : *eau R*.

0,500 g de substance à examiner satisfait à l'essai H. Préparez la solution témoin avec 0,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 4,5 pour cent à 6,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

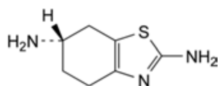
Dissolvez 0,120 g de substance à examiner dans 150 mL d'*eau R*. Ajoutez 10 mL d'*acide nitrique 3 M* et titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 14,213 mg de $C_{10}H_{19}Cl_2N_3S$.

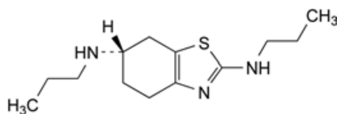
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

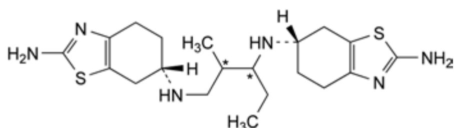
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: E.*



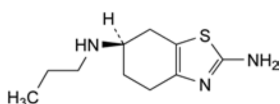
A. (6*S*)-4,5,6,7-tétrahydro-1,3-benzothiazole-2,6-diamine,



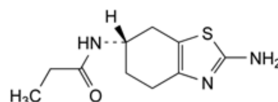
B. (6*S*)-*N*,*N*′-dipropyl-4,5,6,7-tétrahydro-1,3-benzothiazole-2,6-diamine,



C. mélange de diastéréoisomères de (6*S*)-6-*N*-[3-[(6*S*)-2-amino-4,5,6,7-tétrahydro-1,3-benzothiazol-6-yl]-1-éthyl-2-méthylpropyl]-4,5,6,7-tétrahydro-1,3-benzothiazole-2,6-diamine,



D. (6*R*)-6-*N*-propyl-4,5,6,7-tétrahydro-1,3-benzothiazole-2,6-diamine,

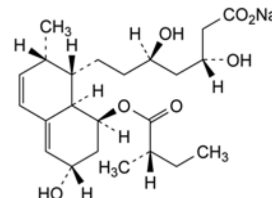


E. *N*-[(6*S*)-2-amino-4,5,6,7-tétrahydro-1,3-benzothiazol-6-yl]propanamide.

01/2010:2059

PRAVASTATINE SODIQUE

Pravastatinum natricum



$C_{23}H_{35}NaO_7$ M_r 446,5

[81131-70-6]

DÉFINITION

(3*R*,5*R*)-3,5-Dihydroxy-7-[(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8a*R*)-6-hydroxy-2-méthyl-8-[[(2*S*)-2-méthylbutanoyl]oxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yl]heptanoate de sodium.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou poudre cristalline, blanche ou blanc-jaune, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence de la pravastatine sodique de la Ph. Eur.*

C. 1 mL de solution S (voir Essai) donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,00 g de pravastatine sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Prélevez 2,0 mL de solution S et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 7,2 à 9,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 153 à + 159 (substance anhydre).

Prélevez 2,0 mL de solution S et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *méthanol R, eau R (9:11 V/V)*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,1000 g de pravastatine sodique dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté A de pravastatine SCR* dans 1,0 mL de solution à examiner (b).

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 12,4 mg de *pravastatine 1,1,3,3-tétraméthylbutylamine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),

– *température* : 25 °C.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, triéthylamine R, méthanol R, eau R* (1:1:450:550 *V/V/V/V*).

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 238 nm.

Injection : 10 µL de la solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la pravastatine.

Rétention relative par rapport à la pravastatine (temps de rétention = environ 21 min) : impureté F = environ 0,1 ; impureté B = environ 0,2 ; impureté E = environ 0,3 ; impureté G = environ 0,4 ; impureté A = environ 0,6 ; impureté D = environ 1,9 ; impureté C = environ 2,1.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 7,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la pravastatine.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),

– *impuretés B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),

– *impuretés F, G* : pour chaque impureté, au maximum 0,75 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),

– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,6 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Ethanol (*2.4.24, Système A*) : au maximum 3,0 pour cent *m/m*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g de pravastatine sodique dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 2 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *méthanol R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de pravastatine sodique.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_{23}H_{35}NaO_7$ en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) et la teneur déclarée en pravastatine de la *pravastatine 1,1,3,3-tétraméthylbutylamine SCR*.

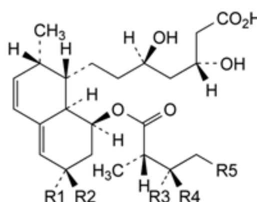
1 mg de pravastatine correspond à 1,052 mg de pravastatine sodique.

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.

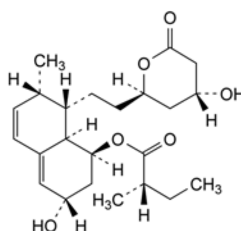


A. R1 = R3 = R4 = R5 = H, R2 = OH : acide (3*R*,5*R*)-3,5-dihydroxy-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-6-hydroxy-2-méthyl-8-[[(2*S*)-2-méthylbutanoyl]oxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yl]heptanoïque (6'-épipravastatine),

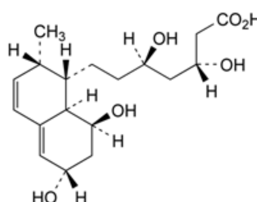
B. R1 = R4 = OH, R2 = R3 = R5 = H : acide (3*R*,5*R*)-3,5-dihydroxy-7-[(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8a*R*)-6-hydroxy-8-[[(2*S*,3*R*)-3-hydroxy-2-méthylbutanoyl]oxy]-2-méthyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yl]heptanoïque (3''-(*R*)-hydroxypravastatine),

C. R1 = OH, R2 = R3 = R4 = H, R5 = CH_3 : acide (3*R*,5*R*)-3,5-dihydroxy-7-[(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8a*R*)-6-hydroxy-2-méthyl-8-[[(2*S*)-2-méthylpentanoyl]oxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yl]heptanoïque,

E. R1 = R3 = OH, R2 = R4 = R5 = H : acide (3*R*,5*R*)-3,5-dihydroxy-7-[(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8a*R*)-6-hydroxy-8-[[(2*S*,3*S*)-3-hydroxy-2-méthylbutanoyl]oxy]-2-méthyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yl]heptanoïque (3''-(*S*)-hydroxypravastatine),

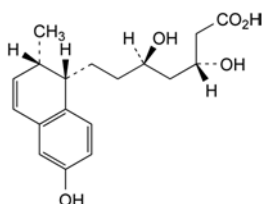


D. (2*S*)-2-méthylbutanoate de (1*S*,3*S*,7*S*,8*S*,8a*R*)-3-hydroxy-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]éthyl]-7-méthyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yle (pravastatine lactone),



F. acide (3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*S*,8*S*,8a*R*)-6,8-dihydroxy-2-méthyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoïque,

Monographies P

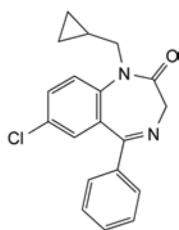


G. acide (3*R*,5*R*)-3,5-dihydroxy-7-[(1*S*,2*S*)-6-hydroxy-2-méthyl-1,2-dihydronaphtalén-1-yl]heptanoïque.

01/2008:1466
corrigé 6.0

PRAZÉPAM

Prazepamum



$C_{19}H_{17}ClN_2O$ M_r 324,8
[2955-38-6]

DÉFINITION

Le prazépam contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 7-chloro-1-(cyclopropylméthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'éthanol.

Le prazépam fond à environ 145 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Dissolvez 30,0 mg de prazépam dans de l'*alcool R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 20,0 mL et 2,0 mL de solution et complétez séparément à 100,0 mL (solution A et solution B respectivement) avec le même solvant. Examinée entre 300 nm et 350 nm (*2.2.25*), la solution A présente un maximum d'absorption à 312 nm. Examinée entre 210 nm et 300 nm, la solution B présente un maximum d'absorption à 228 nm et un point d'inflexion à 252 nm. L'absorbance spécifique au maximum à 228 nm est de 900 à 940. L'absorbance spécifique au maximum à 312 nm est de 59 à 63.

B. Examinez le prazépam par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *prazépam SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa fluorescence à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Monographies
P

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,25 g de prazépam dans de l'*alcool R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'un gel de silice approprié contenant un indicateur de fluorescence dont l'intensité est optimale à 254 nm.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,50 g de prazépam dans de l'*acétone R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *prazépam SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 15 mg de *nordazépam SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). A 1 mL de solution témoin (a), ajoutez 1 mL de solution témoin (c) et mélangez.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm en utilisant un mélange récemment préparé de 50 volumes d'*acétate d'éthyle R* et de 50 volumes d'*heptane R*. Séchez la plaque à l'air et examinez en lumière ultraviolette à 254 nm et à 365 nm. S'il apparaît une tache correspondant à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent). S'il apparaît d'autres taches que la tache principale et une tache due à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), leur nombre n'est pas supérieur à 4 et aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) présente 2 taches nettement séparées.

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de prazépam satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de prazépam, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de prazépam, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

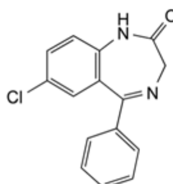
Dissolvez 0,250 g de prazépam dans 25 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 32,48 mg de $C_{19}H_{17}ClN_2O$.

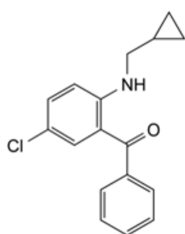
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

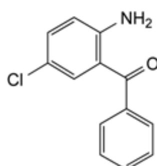
IMPURETÉS



A. 7-chloro-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one (nordazépam),



B. [5-chloro-2-[(cyclopropylméthyl)amino]phényl]phénylméthanone,

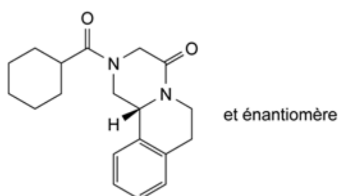


C. (2-amino-5-chlorophényl)phénylméthanone.

01/2008:0855
corrigé 7.0

PRAZIQUANTEL

Praziquantelum



$C_{19}H_{24}N_2O_2$ M_r 312,4
[55268-74-1]

DÉFINITION

(11b*RS*)-2-(Cyclohexylcarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-*a*]isoquinoléin-4-one.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

Le praziquantel présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *praziquantel SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez respectivement 50 mg de substance à examiner et 50 mg de substance de référence dans 2 mL de *méthanol R*. Evaporez et desséchez le résidu à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa. Enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 40,0 mg de praziquantel dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 40,0 mg de *praziquantel SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté A de praziquantel SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 25,0 mL avec la solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* (45:55 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 μL de la solution à examiner (a) et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention du praziquantel (temps de rétention = environ 9 min).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté A et au praziquantel.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent) et 1 seul au plus de ces pics présente une surface supérieure à 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de praziquantel satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 50 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 2 h sur 1,000 g de praziquantel.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de praziquantel.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

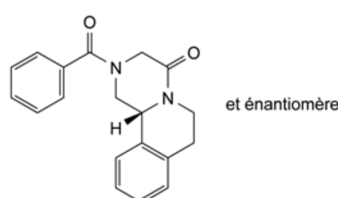
Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

Calculez la teneur en pour cent en $C_{19}H_{24}N_2O_2$.

CONSERVATION

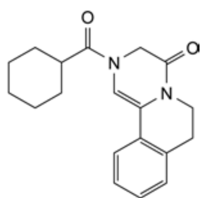
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

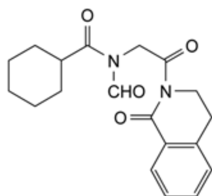


A. (11b*RS*)-2-benzoyl-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4*H*-pyrazino[2,1-*a*]isoquinoléin-4-one,

Monographies P



B. 2-(cyclohexylcarbonyl)-2,3,6,7-tétrahydro-4*H*-pyrazino[2,1-*a*]isoquinoléin-4-one,

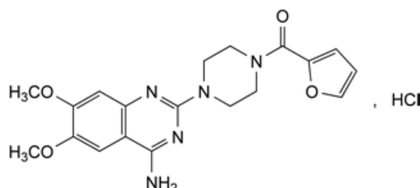


C. *N*-formyl-*N*-[2-oxo-2-(1-oxo-3,4-dihydroisoquinoléin-2(1*H*)-yl)éthyl]cyclohexanecarboxamide.

01/2008:0856
corrigé 7.0

PRAZOSINE (CHLORHYDRATE DE)

Prazosini hydrochloridum



$C_{19}H_{22}ClN_5O_4$ M_r 419,9
[19237-84-4]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 1-(4-amino-6,7-diméthoxyquinazolin-2-yl)-4-(furan-2-ylcarbonyl)pipérazine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de prazosine dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,1 pour cent *V/V* dans le *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution acide. Prélevez séparément 1,0 mL et 5,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,1 pour cent *V/V* dans le *méthanol R* (respectivement solution A et solution B). Examinée de 220 nm à 280 nm (*2.2.25*), la solution A présente un maximum d'absorption à 247 nm. L'absorbance spécifique à ce maximum est de 1320 à 1400. Examinée de 280 nm à 400 nm, la solution B présente 2 maximums d'absorption respectivement à 330 nm et à 343 nm. Les absorbances spécifiques aux maximums sont respectivement de 260 à 280 et de 240 à 265.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *chlorure de potassium R*.

Comparaison : *chlorhydrate de prazosine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de prazosine dans un mélange de 1 volume de *diéthylamine R*, de 10 volumes de *méthanol R* et de 10 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de prazosine SCR* dans un mélange de 1 volume de *diéthylamine R*, de 10 volumes de *méthanol R* et de 10 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *diéthylamine R, acétate d'éthyle R* (5:95 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez 2 mg environ de chlorhydrate de prazosine dans 2 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de prazosine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 8 mg de *chlorhydrate de métoclopramide SCR* dans 1 mL de solution à examiner et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),

Phase mobile : mélangez 50 volumes de *méthanol R* et 50 volumes d'une solution contenant 3,484 g/L de *pentanesulfonate de sodium R* et 3,64 g/L d'*hydroxyde de tétraméthylammonium R* ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention de la prazosine.

Temps de rétention : prazosine = environ 9 min ; métoclopramide = environ 5 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 8 entre les pics dus au métoclopramide et à la prazosine.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Fer : au maximum 100 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Monographies P

Solution à examiner. A 1,0 g de chlorhydrate de prazosine, ajoutez goutte à goutte environ 1,5 mL d'*acide nitrique R*. Après dispersion des vapeurs émises, évaporez au bain-marie et calcinez en augmentant progressivement la température de 150 °C à 1000 ± 50 °C. Maintenez la température finale pendant 1 h. Refroidissez, dissolvez le résidu dans 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, évaporez jusqu'à environ 5 mL et complétez à 25,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 8 ppm de fer (Fe) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au fer.

Longueur d'onde : 248 nm.

Flamme : air-acétylène.

Nickel : au maximum 50 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Utilisez la solution à examiner préparée pour l'essai du fer.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de nickel (Ni) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au nickel.

Longueur d'onde : 232 nm.

Flamme : air-acétylène.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g de chlorhydrate de prazosine. Utilisez comme solvant, un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de prazosine.

DOSAGE

Afin d'éviter un échauffement trop important du milieu réactionnel, mélangez soigneusement pendant le titrage et arrêtez le titrage immédiatement après le point de fin de titrage.

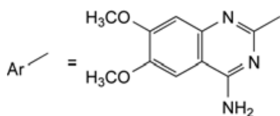
Dissolvez 0,350 g de chlorhydrate de prazosine dans un mélange de 20 mL d'*acide formique anhydre R* et de 30 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez rapidement par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 41,99 mg de $C_{19}H_{22}ClN_5O_4$.

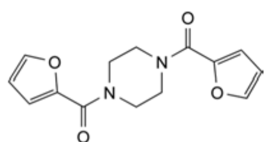
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

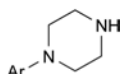
IMPURETÉS



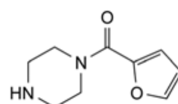
A. Ar-Cl : 2-chloro-6,7-diméthoxyquinazolin-4-amine,



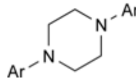
B. 1,4-bis(furan-2-ylcarbonyl)pipérazine,



C. 6,7-diméthoxy-2-(pipérazin-1-yl)quinazolin-4-amine,



D. 1-(furan-2-ylcarbonyl)pipérazine,

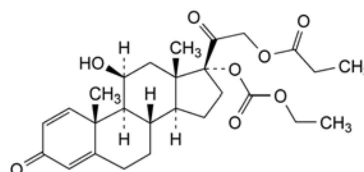


E. 2,2′-(pipérazin-1,4-diyl)bis(6,7-diméthoxyquinazolin-4-amine).

01/2008:1467
corrigé 6.0

PREDNICARBATE

Prednicarbatum



$C_{27}H_{36}O_8$ M_r 488,6
[73771-04-7]

DÉFINITION

17-Ethylcarbonate et 21-propanoate de 11β-hydroxy-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-17,21-diyle.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent, assez soluble dans le propylèneglycol.

Le prednicarbate présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *prednicarbate SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*éthanol à 96 pour cent R*, évaporez à siccité au bain-marie et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de prednicarbate dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *prednicarbate SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*acétate de prednisolone SCR* dans 5 mL de solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R.*

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Monographies P

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* ; chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laissez refroidir ; examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 60 à + 66 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de prednicarbate dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de prednicarbate dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 3 mg d'*impureté F de prednicarbate SCR* dans la phase mobile, ajoutez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 30,0 mg de *prednicarbate SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,125 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* (5:6 *V/V*).

Débit : 0,7 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 243 nm.

Injection : 20 μL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du prednicarbate.

Temps de rétention : prednicarbate = environ 17 min ; impureté F = environ 19 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus au prednicarbate et à l'impureté F ; si nécessaire, ajustez la composition de la phase mobile.

Limites :

– *impureté F* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,025 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,0125 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de prednicarbate.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (c).

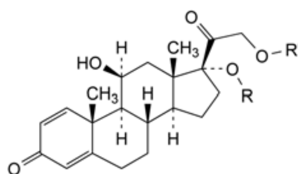
Calculez la teneur pour cent de $C_{27}H_{36}O_8$ en tenant compte de la teneur déclarée du *prednicarbate SCR*.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F.*



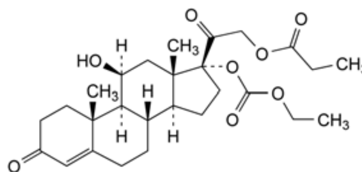
A. R = R′ = H : prednisolone,

B. R = CO-O-C_2H_5, R′ = H : 17-éthylcarbonate de prednisolone,

C. R = H, R′ = CO-C_2H_5 : 21-propanoate de prednisolone,

D. R = H, R′ = CO-O-C_2H_5 : 21-éthylcarbonate de prednisolone,

E. R = CO-O-C_2H_5, R′ = CO-CH_3 : 21-acétate 17-éthylcarbonate de prednisolone,

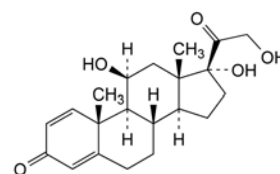


F. 17-éthylcarbonate 21-propanoate de 11β-hydroxy-3,20-dioxoprégn-4-ène-17,21-diyle (1,2-dihydroprednicarbate).

01/2008:0353
corrigé 6.0

PREDNISOLONE

Prednisolonum



$C_{21}H_{28}O_5$ M_r 360,4
[50-24-8]

DÉFINITION

11β,17,21-Trihydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol, assez soluble dans l'acétone, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

La prednisolone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *prednisolone SCR*.

Monographies P

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*acétone R*, évaporez à siccité au bain-marie et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de prednisolone dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *prednisolone SCR* dans la phase mobile et complétez à 20 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*hydrocortisone SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (10:90 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* ; chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laissez refroidir ; examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 96 à + 102 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de prednisolone dans du *dioxane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de prednisolone dans 2 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de *prednisolone SCR* et 2 mg d'*hydrocortisone SCR* (impureté A) dans la phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 µm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile : dans une fiole jaugée de 1000 mL, mélangez 220 mL de *tétrahydrofurane R* à 700 mL d'*eau R* et laissez s'équilibrer ; complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* et mélangez à nouveau.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 30 min.

Injection : 20 µL ; injectez le mélange de solvants de la solution à examiner comme blanc.

Enregistrement : 4,5 fois le temps de rétention de la prednisolone.

Temps de rétention : prednisolone = environ 14 min ; impureté A = environ 15,5 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,2 entre les pics dus à la prednisolone et à l'impureté A ; si nécessaire, ajustez la teneur en *tétrahydrofurane R* dans la phase mobile.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent) et un seul de ces pics au plus peut présenter une surface supérieure à 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g de prednisolone.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de prednisolone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 243,5 nm.

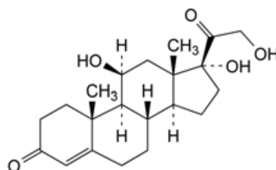
Calculez la teneur en $C_{21}H_{28}O_5$ en prenant 415 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A*.

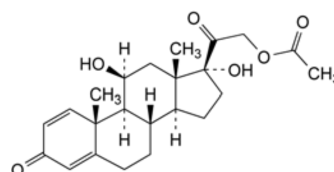


A. 11β,17,21-trihydroxyprégn-4-ène-3,20-dione (hydrocortisone).

01/2008:0734
corrigé 6.0

PREDNISOLONE (ACÉTATE DE)

Prednisoloni acetas



$C_{23}H_{30}O_6$ M_r 402,5

[52-21-1]

DÉFINITION

Acétate de 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Monographies P

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acétate de prednisolone SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'acétate de prednisolone dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R,* puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*acétate de prednisolone SCR* dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R,* puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *pivalate de prednisolone SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la même solution.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R.*

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R.* Chauffez à 105 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme obtenu présente 2 taches nettement séparées.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. A 2 mL d'*acide sulfurique R,* ajoutez environ 2 mg d'acétate de prednisolone et agitez pour dissoudre. En 5 min, il se développe une intense coloration rouge présentant une fluorescence brun-rouge en lumière ultraviolette à 365 nm. Ajoutez la solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez. La coloration s'atténue et la fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm est jaune-vert.

D. Environ 10 mg d'acétate de prednisolone donnent la réaction de l'acétyle (*2.3.1*).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 128 à + 137 (substance desséchée).

Dissolvez 70,0 mg d'acétate de prednisolone dans du *méthanol R2* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution tampon pH 4. Mélangez 1 volume d'*acide chlorhydrique dilué R,* 5 volumes d'une solution d'*acétate de sodium R* à 68,1 g/L, 15 volumes d'une solution de *chlorure de potassium R* à 37,3 g/L et 79 volumes d'*eau R.*

Mélange de solvants. Mélangez des volumes égaux d'*acétonitrile R* et de la solution tampon pH 4.

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'acétate de prednisolone dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'*acétate de prednisolone SCR* et 2 mg d'*acétate d'hydrocortisone SCR* (impureté A) dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg d'*acétate de prednisolone pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B et C) dans le mélange de solvants et complétez à 50 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* (350:650 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'acétate de prednisolone.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*acétate de prednisolone pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport à l'acétate de prednisolone (temps de rétention = environ 17 min) : impureté B = environ 0,4 ; impureté A = environ 1,1 ; impureté C = environ 2,0.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'acétate de prednisolone et à l'impureté A.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acétate de prednisolone.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g d'acétate de prednisolone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 243 nm.

Calculez la teneur en $C_{23}H_{30}O_6$ en prenant 370 comme valeur de l'absorbance spécifique.

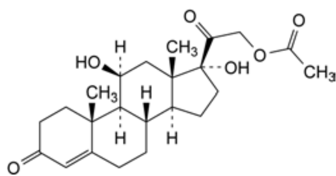
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

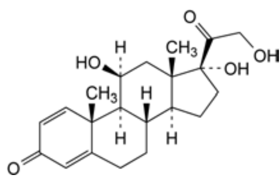
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.

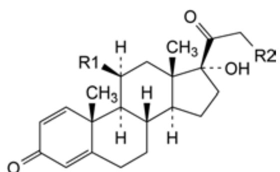
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: D, E.*



A. acétate de 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxoprégn-4-én-21-yle (acétate d'hydrocortisone),

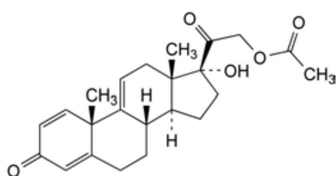


B. 11β,17,21-trihydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione (prednisolone),



C. R1 = R2 = O-CO-CH_3 : diacétate de 17-hydroxy-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-11β,21-diyle (11,21-diacétate de prednisolone),

D. R1 = OH, R2 = H : 11β,17-dihydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione,

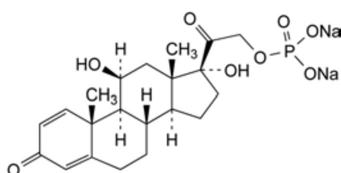


E. acétate de 17-hydroxy-3,20-dioxoprégna-1,4,9(11)-trién-21-yle.

01/2008:0735

PREDNISOLONE (PHOSPHATE SODIQUE DE)

Prednisoloni natrii phosphas



$C_{21}H_{27}Na_2O_8P$ M_r 484,4

[125-02-0]

DÉFINITION

Phosphate de 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle et de disodium.

Teneur : 96,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Dissolvez 10,0 mg de phosphate sodique de prednisolone dans 5 mL d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*. Dans un tube à bouchon rodé, introduisez 2,0 mL de cette solution. Ajoutez 10,0 mL de *solution sulfurique de phénylhydrazine R*, mélangez et chauffez au bain-marie à 60 °C pendant 20 min. Refroidissez immédiatement. L'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 415 nm est de 0,10 à 0,20.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *phosphate sodique de prednisolone SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*éthanol à 96 pour cent R*, évaporez à siccité au bain-marie et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de phosphate sodique de prednisolone dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *phosphate sodique de prednisolone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *phosphate sodique de dexaméthasone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, butanol R* (20:20:60 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches qui peuvent toutefois ne pas être totalement séparées.

D. A 2 mL d'*acide sulfurique R*, ajoutez environ 2 mg de phosphate sodique de prednisolone et agitez pour dissoudre. En 5 min, il se développe une intense coloration rouge présentant une fluorescence brun-rouge en lumière

Monographies
P

ultraviolette à 365 nm. Ajoutez cette solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez. La coloration s'atténue et la fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm est jaune-vert.

E. A environ 40 mg de phosphate sodique de prednisolone, ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique R* et chauffez doucement jusqu'à apparition de vapeurs blanches. Ajoutez, goutte à goutte, de l'*acide nitrique R* et continuez à chauffer jusqu'à ce que la solution soit presque incolore. Refroidissez. Ajoutez 2 mL d'*eau R*, chauffez à nouveau jusqu'à apparition de vapeurs blanches et refroidissez. Ajoutez 10 mL d'*eau R* et neutralisez au *papier tournesol rouge R* avec de l'*ammoniaque diluée R1*. La solution donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*) et la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de phosphate sodique de prednisolone dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 7,5 à 9,0 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 94 à + 100 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de phosphate sodique de prednisolone dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 62,5 mg de phosphate sodique de prednisolone dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *phosphate sodique de prednisolone SCR* et 25 mg de *prednisolone SCR* dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *Phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : dans une fiole conique de 250 mL, pesez 1,360 g de *phosphate monopotassique R* et 0,600 g d'*hexylamine R*. Mélangez et laissez reposer pendant 10 min, puis dissolvez dans 185 mL d'*eau R*. Ajoutez 65 mL d'*acétonitrile R*, mélangez et filtrez (diamètre des pores du filtre : 0,45 μm).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 30 min.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du phosphate sodique de prednisolone.

Temps de rétention : phosphate sodique de prednisolone = environ 6,5 min ; prednisolone = environ 8,5 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4,5 entre les pics dus au phosphate sodique de prednisolone et à la prednisolone ; si nécessaire, augmentez la concentration en *acétonitrile R* ou en *eau R* dans la phase mobile.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent), et un seul au plus de ces pics peut présenter une surface supérieure à 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,025 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Phosphate inorganique : au maximum 1 pour cent.

Dissolvez 50 mg de phosphate sodique de prednisolone dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. A 10 mL de cette solution, ajoutez 5 mL de *réactif molybdovanadique R*, mélangez et laissez reposer pendant 5 min. Si la solution présente une coloration jaune, celle-ci n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et de la même manière, en utilisant 10 mL de *solution à 5 ppm de phosphate* (PO_4) *R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 8,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de phosphate sodique de prednisolone.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de phosphate sodique de prednisolone dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 250,0 mL avec de l'*eau R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 247 nm.

Calculez la teneur en $C_{21}H_{27}Na_2O_8P$ en prenant 312 comme valeur de l'absorbance spécifique.

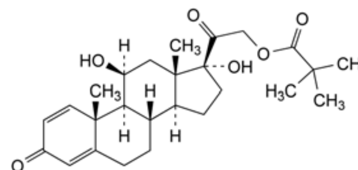
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0736
corrigé 6.0

PREDNISOLONE (PIVALATE DE)

Prednisoloni pivalas



$C_{26}H_{36}O_6$ M_r 444,6
[1107-99-9]

DÉFINITION

2,2-Diméthylpropanoate de 11β,17-dihydroxy-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans le chlorure de méthylène.

F : environ 229 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 10,0 mg de pivalate de prednisolone dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Dans un tube à bouchon rodé, introduisez 2,0 mL de cette solution, ajoutez 10,0 mL de *solution sulfurique de phénylhydrazine R*, mélangez et chauffez au bain-marie à 60 °C pendant 20 min. Refroidissez immédiatement. L'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 415 nm est de 0,20 à 0,30.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *pivalate de prednisolone SCR*.

Monographies P

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*éthanol à 96 pour cent R*, évaporez à siccité au bain-marie et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de pivalate de prednisolone dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *pivalate de prednisolone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acétate de prednisolone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*. Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches. Laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

D. A 2 mL d'*acide sulfurique R*, ajoutez environ 2 mg de pivalate de prednisolone et agitez pour dissoudre. En 5 min, il se développe une intense coloration rouge présentant une fluorescence brun-rouge en lumière ultraviolette à 365 nm. Ajoutez cette solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez. La coloration s'atténue et la fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm est jaune-vert.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 104 à + 112 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de pivalate de prednisolone dans du *dioxane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 62,5 mg de pivalate de prednisolone dans 2 mL d'un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 4 volumes de *tétrahydrofurane R*, puis complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*acétate de prednisolone SCR*, 25 mg d'*acétate de cortisone SCR* et 25 mg de *pivalate de prednisolone SCR* dans 2 mL d'un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 4 volumes de *tétrahydrofurane R*, puis complétez à 25,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez avec soin 19 mL d'*acétate de butyle R1*, 37 mL de *tétrahydrofurane R*, 213 mL d'*éther monométhylique d'éthylèneglycol R*, puis ajoutez 231 mL d'*eau R* ; mélangez, laissez s'équilibrer pendant 1 h et filtrez (diamètre des pores : 0,45 µm).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 30 min.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du pivalate de prednisolone.

Temps de rétention : acétate de prednisolone = environ 3,5 min ; acétate de cortisone = environ 4,5 min ; pivalate de prednisolone = environ 13 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'acétate de prednisolone et à l'acétate de cortisone ; si nécessaire, ajustez la concentration en eau dans la phase mobile.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent), et un seul au plus de ces pics peut présenter une surface supérieure à 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *total* : au maximum 1,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,025 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de pivalate de prednisolone.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de pivalate de prednisolone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 250,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 243 nm.

Calculez la teneur en $C_{26}H_{36}O_6$ en prenant 337 comme valeur de l'absorbance spécifique.

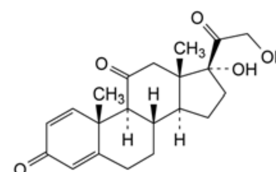
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0354
corrigé 6.0

PREDNISONE

Prednisonum



$C_{21}H_{26}O_5$ M_r 358,4

[53-03-2]

DÉFINITION

17,21-Dihydroxypregna-1,4-diène-3,11,20-trione.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

La prednisone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *prednisone SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*acétone R*, évaporez à siccité au bain-marie et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:9 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de prednisone dans le mélange de solvants, puis complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *prednisone SCR* dans le mélange de solvants, puis complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *bétaméthasone SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R.*

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R.*

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R.* Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 25 mg de prednisone dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant (solution A). Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R.*

Solution à examiner (b). Dans un tube de verre d'une longueur de 100 mm et d'un diamètre de 20 mm, à bouchon rodé ou muni d'un capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 0,4 mL de solution A. Evaporez le solvant sous un courant d'*azote R*, en chauffant doucement. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 15 pour cent *V/V* et 50 mg de *bismuthate de sodium R.* Fermez le tube et agitez la suspension dans un agitateur mécanique, à l'abri de la lumière, pendant 1 h. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 15 pour cent *V/V* et filtrez la suspension dans une ampoule à décantation de 50 mL. Lavez le filtre avec 2 fois 5 mL d'*eau R.* Agitez le filtrat limpide avec 10 mL de *chlorure de méthylène R.* Lavez la phase organique avec 5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*, puis avec 2 fois 5 mL d'*eau R.* Séchez sur du *sulfate de sodium anhydre R.*

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *prednisone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant (solution B). Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure de méthylène R.*

Solution témoin (b). Dans un tube de verre d'une longueur de 100 mm et d'un diamètre de 20 mm, à bouchon rodé ou muni d'un capuchon de polytétrafluoroéthylène, introduisez 0,4 mL de solution B. Evaporez le solvant sous un courant d'*azote R*, en chauffant doucement. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 15 pour cent *V/V* et 50 mg de *bismuthate de sodium R.* Fermez le tube et agitez la suspension dans un agitateur mécanique, à l'abri de la lumière, pendant 1 h. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 15 pour cent *V/V* et filtrez la suspension dans une ampoule à décantation de 50 mL. Lavez le filtre avec 2 fois 5 mL d'*eau R.* Agitez le filtrat limpide avec 10 mL de *chlorure de méthylène R.* Lavez la phase organique avec 5 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*, puis avec 2 fois 5 mL d'*eau R.* Séchez sur du *sulfate de sodium anhydre R.*

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R.*

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R.*

Dépôt : 5 µL de solution à examiner (a) et de solution témoin (a), 50 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (b), en déposant ces 2 dernières par petites quantités de façon à obtenir de petites taches.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante.

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R.* Chauffez à 120 °C pendant 10 min ou jusqu'à apparition des taches et laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats B : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration à la lumière du jour, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante. La tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (b) et la solution témoin (b) présente un R_F nettement plus élevé que celui de la tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (a) et la solution témoin (a).

D. A 2 mL d'*acide sulfurique R*, ajoutez environ 2 mg de prednisone et agitez pour dissoudre. En 5 min, il se développe une coloration jaune présentant une fluorescence bleue en lumière ultraviolette à 365 nm. Ajoutez cette solution à 10 mL d'*eau R* et mélangez. La coloration s'atténue mais la fluorescence bleue en lumière ultraviolette persiste.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 167 à + 175 (substance desséchée).

Dissolvez 0,125 g de prednisone dans du *dioxane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de prednisone dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de *prednisone SCR* et 2 mg de *prednisolone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dans une fiole jaugée de 1000 mL, mélangez 100 mL d'*acétonitrile R*, 200 mL de *méthanol R* et 650 mL d'*eau R* ; laissez s'équilibrer, puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* et mélangez à nouveau ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 25	100	0
25 - 40	100 → 40	0 → 60
40 - 41	40 → 0	60 → 100
41 - 46	0	100
46 - 47	0 → 100	100 → 0
47 - 52	100	0

Débit : 2,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile B pendant au moins 30 min, puis avec la phase mobile pendant 5 min. Pour les chromatogrammes suivants appliquez les conditions décrites entre 40,0 min et 52,0 min.

Injection : 20 µL ; injectez du *méthanol R* comme blanc.

Temps de rétention : prednisone = environ 19 min ; prednisolone = environ 23 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,7 entre les pics dus à la prednisone et à la prednisolone ; si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile dans la phase mobile A.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *total* : au maximum 0,75 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,75 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g de prednisone.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de prednisone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 238 nm.

Calculez la teneur en $C_{21}H_{26}O_5$ en prenant 425 comme valeur de l'absorbance spécifique.

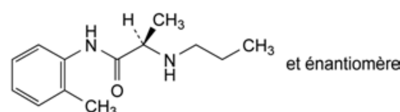
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1362

PRILOCAÏNE

Prilocainum



$C_{13}H_{20}N_2O$ M_r 220,3
[721-50-6]

DÉFINITION

(*RS*)-*N*-(2-Méthylphényl)-2-(propylamino)propanamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 36 °C à 39 °C, déterminé sans séchage préalable.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : déposez 50 µL d'une solution de substance à examiner ou de substance de référence à 30 g/L dans l'*éther R* sur une pastille de *bromure de potassium R* puis évaporez le solvant.

Comparaison : *prilocaïne SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de prilocaïne dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *prilocaïne SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg de *prilocaïne SCR* et 20,0 mg de *lidocaïne SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R*, puis complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, éther R* (1:5:100 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de prilocaïne dans 15 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de prilocaïne dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de prilocaïne et 3,0 mg d'*impureté E de prilocaïne SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 40 volumes d'*acétonitrile R* et 60 volumes d'une solution préparée comme suit : dissolvez 0,180 g de *phosphate monosodique monohydraté R* et 2,89 g de *phosphate disodique dihydraté R* dans 1000 mL d'*eau R* (pH 8,0).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la prilocaïne.

Temps de rétention : prilocaïne = environ 7 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté E et à la prilocaïne.

Limites :

– *impuretés A, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) et un seul de ces pics au plus peut présenter une surface supérieure à celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,02 pour cent).

Impureté B. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes. *Utilisez des solutions récemment préparées.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de prilocaïne dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 10,0 mg de *chlorhydrate d'o-toluidine R* (impureté B) dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Limite :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (100 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de prilocaïne satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de prilocaïne.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de prilocaïne.

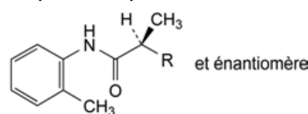
DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de prilocaïne dans 20 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 22,03 mg de $C_{13}H_{20}N_2O$.

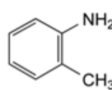
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F.*

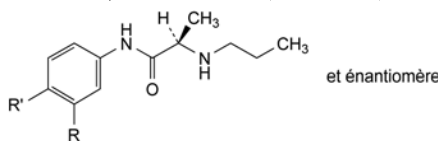


A. R = Cl : (*RS*)-2-chloro-*N*-(2-méthylphényl)propanamide,

C. R = NH-C_2H_5 : (*RS*)-2-(éthylamino)-*N*-(2-méthylphényl)propanamide,



B. 2-méthylbenzènamine (*o*-toluidine),



D. R = CH_3, R′ = H : (*RS*)-*N*-(3-méthylphényl)-2-(propylamino)propanamide,

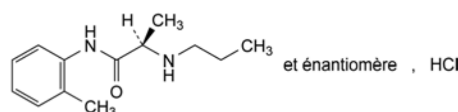
E. R = H, R′ = CH_3 : (*RS*)-*N*-(4-méthylphényl)-2-(propylamino)propanamide,

F. R = R′ = H : (*RS*)-*N*-phényl-2-(propylamino)propanamide.

01/2008:1363
corrigé 6.0

PRILOCAÏNE (CHLORHYDRATE DE)

Prilocaini hydrochloridum



$C_{13}H_{21}ClN_2O$ M_r 256,8

[1786-81-8]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (*RS*)-*N*-(2-méthylphényl)-2-(propylamino)propanamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 168 °C à 171 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles.
Comparaison : *chlorhydrate de prilocaïne SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de prilocaïne dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.
Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *chlorhydrate de prilocaïne SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Monographies
P

Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg de *chlorhydrate de prilocaïne SCR* et 20,0 mg de *chlorhydrate de lidocaïne SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R*, puis complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice* GF_{254} *pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, éther R* (1:5:100 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Le chlorhydrate de prilocaïne donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de chlorhydrate de prilocaïne dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de vert de bromocrésol R* et 0,40 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est bleue. Ajoutez 0,80 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est jaune.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de chlorhydrate de prilocaïne dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 3,0 mg de chlorhydrate de prilocaïne et 3,0 mg d'*impureté E de prilocaïne SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 40 volumes d'*acétonitrile R* et 60 volumes d'une solution préparée comme suit : dissolvez 0,180 g de *phosphate monosodique monohydraté R* et 2,89 g de *phosphate disodique dihydraté R* dans 1000 mL d'*eau R* (pH 8,0).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la prilocaïne.

Temps de rétention : prilocaïne = environ 7 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté E et à la prilocaïne.

Limites :

– *impuretés A, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent), et un seul de ces pics au plus peut présenter une surface supérieure à celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,02 pour cent).

Impureté B. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes. *Utilisez des solutions récemment préparées.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate de prilocaïne dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 10,0 mg de *chlorhydrate d'o-toluidine R* (impureté B) dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Limite :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (100 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate de prilocaïne satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de prilocaïne.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de prilocaïne.

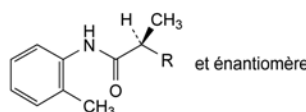
DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de chlorhydrate de prilocaïne dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 25,68 mg de $C_{13}H_{21}ClN_2O$.

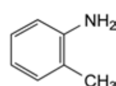
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F.*



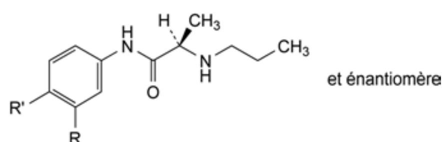
A. R = Cl : (*RS*)-2-chloro-*N*-(2-méthylphényl)propanamide,

C. R = NH-C_2H_5 : (*RS*)-2-(éthylamino)-*N*-(2-méthylphényl)propanamide,



B. 2-méthylbenzènamine (*o*-toluidine),

Monographies P



D. R = CH_3, R′ = H : (*RS*)-*N*-(3-méthylphényl)-2-(propylamino)propanamide,

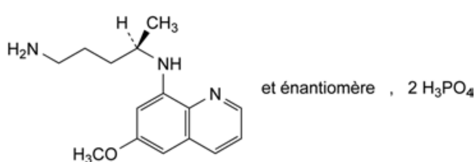
E. R = H, R′ = CH_3 : (*RS*)-*N*-(4-méthylphényl)-2-(propylamino)propanamide,

F. R = R′ = H : (*RS*)-*N*-phényl-2-(propylamino)propanamide.

01/2008:0635
corrigé 6.0

PRIMAQUINE (DIPHOSPHATE DE)

Primaquini diphosphas



$C_{15}H_{27}N_3O_9P_2$ M_r 455,3
[63-45-6]

DÉFINITION

Bisphosphate de (4*RS*)-*N*[4]-(6-méthoxyquinoléin-8-yl)pentane-1,4-diamine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline orangée.

Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 200 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 15 mg de diphosphate de primaquine dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Région spectrale : 310-450 nm pour la solution à examiner (a) ; 215-310 nm pour la solution à examiner (b).

Maximums d'absorption : à 332 nm et 415 nm pour la solution à examiner (a) ; à 225 nm, 265 nm et 282 nm pour la solution à examiner (b).

Absorbance spécifique aux maximums d'absorption :

– à 332 nm : 45 à 52 pour la solution à examiner (a),
– à 415 nm : 27 à 35 pour la solution à examiner (a),
– à 225 nm : 495 à 515 pour la solution à examiner (b),
– à 265 nm : 335 à 350 pour la solution à examiner (b),
– à 282 nm : 330 à 345 pour la solution à examiner (b).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Dissolvez séparément 0,1 g de substance à examiner et 0,1 g de substance de référence dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL d'*ammoniaque diluée R2* et 5 mL de *chlorure de méthylène R*, puis agitez. Desséchez la phase de chlorure de méthylène sur 0,5 g de *sulfate de sodium anhydre R*. Préparez une pastille à blanc avec environ 0,3 g de *bromure de potassium R* et déposez goutte à goutte sur la pastille 0,1 mL de la phase de chlorure de méthylène. Laissez évaporer le chlorure de méthylène entre les applications, puis séchez la pastille à 50 °C pendant 2 min.

Comparaison : *diphosphate de primaquine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Effectuez les opérations aussi rapidement que possible, à l'abri de la lumière. Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de diphosphate de primaquine dans 5 mL d'*eau R* et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *diphosphate de primaquine SCR* dans 5 mL d'*eau R* et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R*.

Prétraitement : lavez la plaque avec la phase mobile et laissez-la sécher à l'air.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:40:60 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez 50 mg de diphosphate de primaquine dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et agitez avec 2 fois 5 mL de *chlorure de méthylène R*. La phase aqueuse, acidifiée par de l'*acide nitrique R,* donne la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de diphosphate de primaquine dans de l'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 0,2 mL d'*ammoniaque concentrée R* et agitez avec 10,0 mL de phase mobile. Utilisez la phase inférieure limpide.

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg de *diphosphate de primaquine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 0,2 mL d'*ammoniaque concentrée R* et agitez avec 10,0 mL de phase mobile. Utilisez la phase inférieure limpide.

Solution témoin (b). Prélevez 3,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,2 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, hexane R, chlorure de méthylène R* (0,1:10:45:45 *V/V/V/V*).

Débit : 3,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 261 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : au minimum 2 fois le temps de rétention de la primaquine.

Conformité du système :
- le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) présente un pic secondaire immédiatement avant le pic principal dont la surface est d'environ 6 pour cent de celle du pic principal,
- *résolution* : au minimum 2,0 entre le pic secondaire immédiatement avant le pic principal et le pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
- *rapport signal/bruit* : au minimum 5 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limites :
- *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de diphosphate de primaquine.

DOSAGE

Dissolvez 0,2000 g de diphosphate de primaquine dans 40 mL d'*acide acétique anhydre R* en chauffant doucement. Laissez refroidir. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 22,77 mg de $C_{15}H_{27}N_3O_9P_2$.

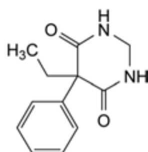
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0584
corrigé 6.0

PRIMIDONE

Primidonum



$C_{12}H_{14}N_2O_2$ M_r 218,3
[125-33-7]

DÉFINITION

5-Ethyl-5-phényldihydropyrimidine-4,6(1*H*,5*H*)-dione.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La primidone se dissout dans les solutions alcalines.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Utilisez la solution de primidone prescrite pour le dosage. Examinée de 240 nm à 300 nm (*2.2.25*), la solution présente 3 maximums d'absorption, à 252 nm, à 257 nm et à 264 nm, et 2 minimums d'absorption, à 254 nm et à 261 nm. Le rapport de l'absorbance mesurée au maximum d'absorption à 257 nm à celle mesurée au minimum d'absorption à 261 nm est de 2,00 à 2,20. L'identification n'est valable que si, dans l'essai d'évaluation du pouvoir de résolution (*2.2.25*), le rapport des absorbances est au minimum de 2,0.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.
Comparaison : *primidone SCR*.

C. Dissolvez 0,1 g de primidone dans 5 mL d'une solution de *sel sodique d'acide chromotropique R* à 5 g/L dans un mélange de 4 volumes d'*eau R* et de 9 volumes d'*acide sulfurique R*. Chauffez la solution ; il se développe une coloration bleu-rose.

D. Mélangez 0,2 g de primidone et 0,2 g de *carbonate de sodium anhydre R*. Chauffez jusqu'à fusion du mélange. Il se dégage des vapeurs d'ammoniac identifiées par leur réaction alcaline (*2.2.4*).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de primidone dans du *méthanol R1* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R1*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R1*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *primidone pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E et F) dans du *méthanol R1* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice monolithique octadécylsilylé pour chromatographie R* .

Phase mobile :
- *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 1,36 g/L,
- *phase mobile B* : *méthanol R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 1	75	25
1 - 6	75 → 40	25 → 60
6 - 8	40	60
8 - 8,5	40 → 75	60 → 25
8,5 - 10	75	25

Débit : 3,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *primidone pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics.

Rétention relative par rapport à la primidone (temps de rétention = environ 2,2 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté B = environ 1,4 ; impureté C = environ 1,6 ; impureté D = environ 1,75 ; impureté E = environ 2,0 ; impureté F = environ 2,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté B et à l'impureté C.

Limites :
- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,5 ; impureté C = 1,5 ; impureté D = 1,4 ; impureté E = 1,3 ;
- *impureté F* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;

Monographies P

– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de primidone satisfont à l'essai limite D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de primidone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de primidone.

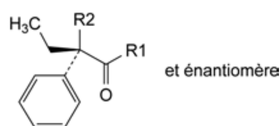
DOSAGE

Dissolvez en chauffant 60,0 mg de primidone dans 70 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* puis refroidissez et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Préparez dans les mêmes conditions une solution témoin avec 60,0 mg de *primidone SCR*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des 2 solutions au maximum d'absorption à 257 nm.

A partir des absorbances mesurées et de la concentration des solutions, calculez la teneur en $C_{12}H_{14}N_2O_2$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

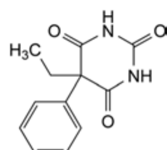


A. R1 = NH_2, R2 = CO-NH_2 : 2-éthyl-2-phénylpropanediamide (éthylphénylmalonamide),

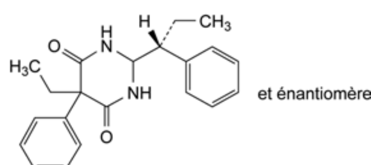
C. R1 = NH_2, R2 = H : (2*RS*)-2-phénylbutanamide,

D. R1 = NH_2, R2 = CN : (2*RS*)-2-cyano-2-phénylbutanamide,

E. R1 = OH, R2 = H : acide (2*RS*)-2-phénylbutanoïque,



B. 5-éthyl-5-phénylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione (phénobarbital),

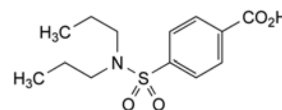


F. 5-éthyl-5-phényl-2-[(1*RS*)-1-phénylpropyl]dihydropyrimidine-4,6(1*H*,5*H*)-dione.

01/2008:0243
corrigé 6.0

PROBÉNÉCIDE

Probenecidum



$C_{13}H_{19}NO_4S$ M_r 285,4
[57-66-9]

DÉFINITION

Le probénécide contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide 4-(dipropylsulfamoyl)benzoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou petits cristaux, pratiquement insolubles dans l'eau, solubles dans l'acétone, assez solubles dans l'éthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) du probénécide est de 197 °C à 202 °C.

B. Dissolvez 20 mg de probénécide dans un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et de 9 volumes d'*alcool R*, puis complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et de 9 volumes d'*alcool R*. Examinée de 220 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente 2 maximums d'absorption à 223 nm et à 248 nm respectivement. L'absorbance spécifique mesurée au maximum à 248 nm est de 310 à 350.

C. Examinez le probénécide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *probénécide SCR*.

D. Dissolvez 0,2 g de probénécide dans la quantité minimale d'*ammoniaque diluée R2* (0,6 mL environ). Ajoutez 3 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. Il se forme un précipité blanc qui se dissout dans un excès d'ammoniaque.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de probénécide dans de l'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 10 mL avec le même solvant. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 2,0 g de probénécide, ajoutez 100 mL d'*eau R*. Chauffez au bain-marie pendant 30 min. Rétablissez le volume initial avec de l'*eau R*, puis filtrez après refroidissement de la solution à température ambiante. A 50 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g de probénécide dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*acétone R*.

Déposez séparément sur la plaque 20 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 15 volumes de *chloroforme R*, de 20 volumes d'*éther isopropylique R* et

Monographies P

de 55 volumes de *toluène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de probénécide satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de probénécide, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de probénécide, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

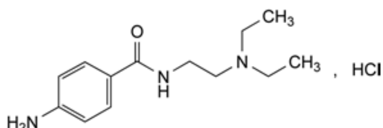
Dissolvez 0,250 g de probénécide dans 50 mL d'*alcool R,* en agitant et en chauffant légèrement si nécessaire. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 28,54 mg de $C_{13}H_{19}NO_4S$.

01/2008:0567
corrigé 6.0

PROCAÏNAMIDE (CHLORHYDRATE DE)

Procainamidi hydrochloridum



$C_{13}H_{22}ClN_3O$ M_r 271,8
[614-39-1]

DÉFINITION

Le chlorhydrate de procaïnamide contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorhydrate de 4-amino-*N*-[2-(diéthylamino)éthyl]benzamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou très légèrement jaune, hygroscopique, très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

Première identification : C, D.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) du chlorhydrate de procaïnamide est de 166 °C à 170 °C.

B. Dissolvez 10,0 mg de chlorhydrate de procaïnamide dans de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec la même solution alcaline. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Examinée de 220 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 273 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 580 à 610.

C. Examinez le chlorhydrate de procaïnamide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate de procaïnamide SCR*.

D. Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 5 mL avec de l'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

E. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL d'*eau R*. 1 mL de cette solution donne la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de chlorhydrate de procaïnamide dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 5,6 à 6,3.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de procaïnamide dans de l'*alcool R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 200 mL avec de l'*alcool R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 12 cm avec un mélange de 15 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 30 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air froid jusqu'à ce qu'elle paraisse sèche. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de chlorhydrate de procaïnamide satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de procaïnamide, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de procaïnamide, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,2500 g de chlorhydrate de procaïnamide dans 50 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (*2.5.8*).

1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 27,18 mg de $C_{13}H_{22}ClN_3O$.

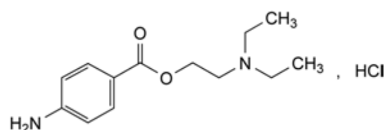
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:0050
corrigé 7.0

PROCAÏNE (CHLORHYDRATE DE)

Procaini hydrochloridum



$C_{13}H_{21}ClN_2O_2$ M_r 272,8
[51-05-8]

DÉFINITION

Le chlorhydrate de procaïne contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorhydrate de 4-aminobenzoate de 2-(diéthylamino)éthyle, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores, très solubles dans l'eau, solubles dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : A, C, D, E, F.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) du chlorhydrate de procaïne est de 154 °C à 158 °C.

B. Examinez le chlorhydrate de procaïne par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate de procaïne SCR*.

C. A 5 mg environ de chlorhydrate de procaïne, ajoutez 0,5 mL d'*acide nitrique fumant R*. Evaporez au bain-marie. Laissez refroidir puis dissolvez le résidu dans 5 mL d'*acétone R*. Ajoutez 1 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,1 M*. Il ne se développe qu'une coloration rouge-brun.

D. A 0,2 mL de la solution S (voir Essai), ajoutez 2 mL d'*eau R*, 0,5 mL d'*acide sulfurique dilué R* et agitez. Ajoutez 1 mL d'une solution de *permanganate de potassium R* à 1 g/L. La solution se décolore immédiatement.

E. Le chlorhydrate de procaïne donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

F. Prélevez 1 mL de la solution S et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. 2 mL de cette solution donnent la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de chlorhydrate de procaïne dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Prélevez 4 mL de la solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Le pH de la solution est de 5,0 à 6,5.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de procaïne dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg d'*acide 4-aminobenzoïque R* dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de la solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 4 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 16 volumes d'*hexane R* et de 80 volumes d'*éther dibutylique R*. Séchez la plaque à 100-105 °C pendant 10 min. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05 pour cent). La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner demeure au point de dépôt.

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de procaïne dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Procédez à la préfiltration. 10 mL du préfiltrat satisfont à l'essai E (5 ppm). Préparez la solution témoin avec 5 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de chlorhydrate de procaïne, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de procaïne, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de chlorhydrate de procaïne dans 50 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (*2.5.8*).

1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 27,28 mg de $C_{13}H_{21}ClN_2O_2$.

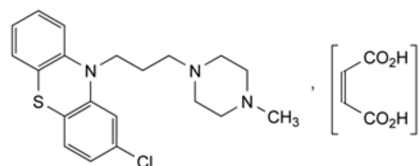
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

07/2010:0244

PROCHLORPÉRAZINE (MALÉATE DE)

Prochlorperazini maleas



$C_{28}H_{32}ClN_3O_8S$ M_r 606

[84-02-6]

DÉFINITION

Bis[(*Z*)-hydrogénobutènedioate] de 2-chloro-10-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl]-10*H*-phénothiazine.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance désséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaune pâle.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*). *Effectuez l'identification à l'abri de la lumière et mesurez immédiatement les absorbances.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 50 mg de maléate de prochlorpérazine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 500,0 mL avec le même acide.

Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Région spectrale : 280-350 nm pour la solution à examiner (a) ; 230-280 nm pour la solution à examiner (b).

Maximum d'absorption : à 305 nm pour la solution à examiner (a) ; à 255 nm pour la solution à examiner (b).

Absorbance spécifique au maximum d'absorption à 255 nm : 525 à 575 pour la solution à examiner (b).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *maléate de prochlorpérazine SCR*.

C. Identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince (*2.3.3*) avec les modifications suivantes.

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de maléate de prochlorpérazine dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *maléate de prochlorpérazine SCR* dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

Dépôt : 4 µL.

D. Triturez 0,2 g de maléate de prochlorpérazine avec 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et 3 mL d'*eau R*. Agitez avec 3 fois 5 mL d'*éther R*. A 0,1 mL

Monographies P

de la phase aqueuse, ajoutez une solution de 10 mg de *résorcinol R* dans 3 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez au bain-marie pendant 15 min. Il ne se développe pas de coloration. Au reste de la phase aqueuse, ajoutez 2 mL de *solution de brome R*. Chauffez au bain-marie pendant 15 min. Chauffez ensuite à ébullition, puis refroidissez. A 0,1 mL de cette solution, ajoutez une solution de 10 mg de *résorcinol R* dans 3 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez au bain-marie pendant 15 min. Il se développe une coloration bleue.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 4,0 pour une solution saturée récemment préparée de maléate de prochlorpérazine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances apparentées. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Mélange de solvants : *diéthylamine R, méthanol R* (5:95 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,2 g de maléate de prochlorpérazine dans le mélange de solvants puis complétez à 10 mL avec le mélange de solvants. Préparez la solution extemporanément.

Solution témoin. Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 200 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acétone R, diéthylamine R, cyclohexane R* (10:10:80 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Limite : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent) ; ne tenez pas compte des taches éventuelles apparaissant aux points de dépôt.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de maléate de prochlorpérazine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de maléate de prochlorpérazine.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de maléate de prochlorpérazine pulvérisé dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R* en chauffant au bain-marie. Laissez refroidir à température ambiante. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 30,31 mg de $C_{28}H_{32}ClN_3O_8S$.

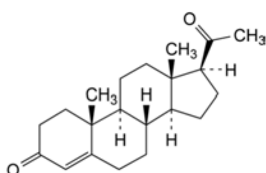
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0429
corrigé 6.0

PROGESTÉRONE

Progesteronum



$C_{21}H_{30}O_2$ M_r 314,5
[57-83-0]

DÉFINITION

Prégn-4-ène-3,20-dione.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol, assez soluble dans l'acétone et dans les huiles grasses.

La progestérone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *progestérone SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de progestérone dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *progestérone SCR* dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acétate d'éthyle R, chlorure de méthylène R* (33:66 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R*, chauffez à 120 °C pendant 15 min et laissez refroidir. Examinez à la lumière du jour et en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa fluorescence en lumière ultraviolette à 365 nm et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 186 à + 194 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de progestérone dans de l'*éthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de progestérone dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,0 mg de *progestérone SCR* et 2,0 mg d'*impureté C de progestérone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Monographies P

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm) à particules sphériques

Phase mobile :
– *phase mobile A* : *eau R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	50	50
20 - 27	50 → 20	50 → 80
27 - 45	20	80
45 - 50	50	50

Débit : 0,8 mL/min.
Détection : spectrophotomètre à 241 nm.
Injection : 10 μL.
Conformité du système : solution témoin (a) :
– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté C et à la progestérone.

Limites :
– *toute impureté* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 0,8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,8 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 0,500 g de progestérone.

DOSAGE

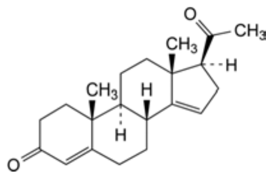
Dissolvez 25,0 mg de progestérone dans de l'*alcool R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*alcool R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum à 241 nm.

Calculez la teneur en $C_{21}H_{30}O_2$ en prenant 535 comme valeur de l'absorbance spécifique.

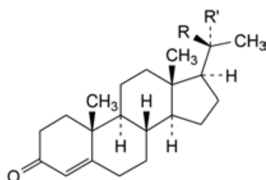
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. prégna-4,14-diène-3,20-dione,

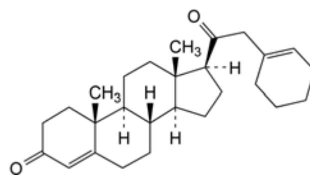


B. R = OH, R′ = H : (20*S*)-20-hydroxyprégn-4-én-3-one,

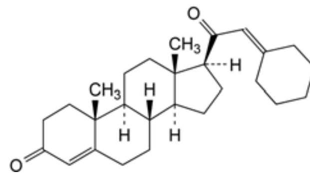
C. R = H, R′ = OH : (20*R*)-20-hydroxyprégn-4-én-3-one,

D. R = O-CO-CH_3, R′ = H : acétate (20*S*)-3-oxoprégn-4-én-20-yle,

E. R = H, R′ = O-CO-CH_3 : acétate (20*R*)-3-oxoprégn-4-én-20-yle,



F. 21-(cyclohex-1-ényl)prégn-4-ène-3,20-dione,

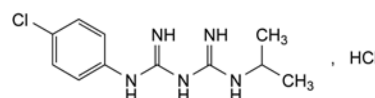


G. 21-(cyclohexylidène)prégn-4-ène-3,20-dione.

01/2008:2002
corrigé 6.0

PROGUANIL (CHLORHYDRATE DE)

Proguanili hydrochloridum



$C_{11}H_{17}Cl_2N_5$ M_r 290,2
[637-32-1]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 1-(4-chlorophényl)-5-(1-méthyléthyl)biguanide.
Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.
Solubilité : peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.
Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence du chlorhydrate de proguanil de la Ph. Eur.*

B. Dissolvez 0,4 g de chlorhydrate de proguanil dans 50 mL d'*eau R* (solution A). A 15 mL de solution A, ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Extrayez avec 20 mL d'*acétate d'éthyle R*. Lavez la phase organique avec de l'*eau R*, évaporez à siccité et desséchez à 105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) du résidu est de 130 °C à 133 °C.

C. A 10 mL de solution A, ajoutez 1 goutte de *solution de sulfate de cuivre R* et 2 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Ajoutez 5 mL de *toluène R* et agitez. Laissez reposer jusqu'à séparation des phases. La phase supérieure est rouge-violet.

D. Le chlorhydrate de proguanil donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Acidité ou alcalinité. A 35 mL d'*eau R* maintenue à 60-65 °C, ajoutez 0,2 mL d'*indicateur mixte au rouge de méthyle R*. Neutralisez jusqu'à coloration grise par l'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ou l'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Ajoutez 0,4 g de chlorhydrate de proguanil et agitez jusqu'à dissolution complète. La solution est grise ou verte. Le volume d'*acide chlorhydrique 0,01 M* nécessaire pour que la solution vire au violet-rouge est au maximum de 0,2 mL.

Chloraniline : au maximum 250 ppm.

Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de proguanil dans 1 mL d'*acide chlorhydrique 2 M R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Monographies P

Refroidissez à 5 °C. Ajoutez 1 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 3,45 g/L et laissez reposer à 5 °C pendant 5 min. Ajoutez 2 mL d'une solution de *sulfamate d'ammonium R* à 50 g/L et laissez reposer pendant 10 min. Ajoutez 2 mL de *solution de dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R*, complétez à 50 mL avec de l'*eau R* et laissez reposer pendant 30 min. S'il apparaît une coloration rouge, elle n'est pas plus intense que celle d'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière avec 20 mL d'une solution de *chloraniline R* à 1,25 mg/L.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de chlorhydrate de proguanil dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté C de proguanil SCR* dans la phase mobile et complétez à 100 mL avec la phase mobile. Prélevez 0,1 mL de solution et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg d'*impureté D de proguanil SCR* dans la phase mobile et complétez à 100 mL avec la phase mobile. Prélevez 0,1 mL de solution et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 1 mL de la solution à examiner et complétez à 200 mL avec la phase mobile. Prélevez 1 mL de solution, ajoutez 1 mL de solution témoin (c) et mélangez.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 3,78 g d'*hexanesulfonate de sodium R* dans un mélange de 10 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 800 volumes d'*eau R* et de 1200 volumes de *méthanol R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm et 254 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention du proguanil.

Temps de rétention : proguanil = environ 6 min.

Conformité du système : solution témoin (d) à 230 nm :

– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus à l'impureté D et au proguanil.

Limites :

– *impureté C* : au maximum 3,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) à 230 nm (0,7 pour cent),
– *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) à 230 nm (0,2 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) à 230 nm et à 254 nm (0,1 pour cent),
– *total* : la somme des pourcentages calculés des impuretés connues et inconnues est au maximum 1 pour cent, en considérant chaque pic à la longueur d'onde où il montre la valeur la plus élevée,
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de proguanil.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de proguanil.

DOSAGE

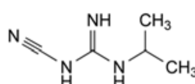
Mettez en suspension 0,100 g de chlorhydrate de proguanil dans un mélange de 20 mL d'*acide acétique anhydre R*, agitez et chauffez à 50 °C pendant 5 min. Laissez refroidir à température ambiante et ajoutez 40 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 14,51 mg de $C_{11}H_{17}Cl_2N_5$.

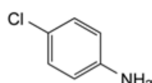
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

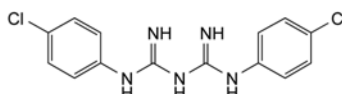
IMPURETÉS



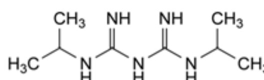
A. 1-cyano-3-(1-méthyléthyl)guanidine,



B. 4-chloroaniline,



C. 1,5-bis(4-chlorophényl)biguanide,

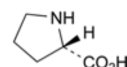


D. 1,5-bis(1-méthyléthyl)biguanide.

01/2008:0785
corrigé 6.0

PROLINE

Prolinum



$C_5H_9NO_2$ M_r 115,1
[147-85-3]

DÉFINITION

La proline contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide (*S*)-pyrrolidine-2-carboxylique, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, très solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).
B. Examinez la proline par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *proline SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.
C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b)

Monographies P

est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de proline dans de l'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 1,00 g de proline dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de – 84,0 à – 86,0.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de proline dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 10 mL avec le même acide.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *proline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 50 mL avec le même acide.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *proline SCR* et 10 mg de *thréonine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25 mL avec le même acide.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Laissez sécher la plaque à l'air. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 20 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (200 ppm).

Sulfates (*2.4.13*). Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Ammonium (*2.4.1*). 50 mg de proline satisfont à l'essai limite B de l'ammonium (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,0 g de proline dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez 2,0 g de proline dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de proline, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de proline, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,l pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de proline dans 3 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune-brun au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 11,51 mg de $C_5H_9NO_2$.

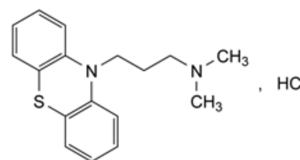
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1365
corrigé 6.0

PROMAZINE (CHLORHYDRATE DE)

Promazini hydrochloridum



$C_{17}H_{21}ClN_2S$ M_r 320,9

[53-60-1]

DÉFINITION

Le chlorhydrate de promazine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de chlorhydrate de 3-(10*H*-phénothiazin-10-yl)-*N*,*N*-diméthylpropan-1-amine, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique, très soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

Le chlorhydrate de promazine fond vers 179 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez le chlorhydrate de promazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorhydrate de promazine SCR*.
B. Le chlorhydrate de promazine satisfait à l'identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince (*2.3.3*). Utilisez le *chlorhydrate de promazine SCR* pour préparer la solution témoin.
C. Dissolvez 5 mg environ de chlorhydrate de promazine dans 2 mL d'*acide sulfurique R* et laissez reposer pendant 5 min. Il se développe une coloration orange.
D. Le chlorhydrate de promazine donne la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*). Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de promazine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Le pH de la solution récemment préparée est de 4,2 à 5,2.

Substances apparentées. *Effectuez l'essai à l'abri d'une lumière vive et préparez les solutions extemporanément.*

Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de promazine dans un mélange de 5 volumes de *diéthylamine R* et de 95 volumes de *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 200 mL avec un mélange de 5 volumes de *diéthylamine R* et de 95 volumes de *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de chlorprothixène SCR* dans un mélange de 5 volumes de *diéthylamine R* et de 95 volumes de *méthanol R*, ajoutez 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'*acétone R*, de 10 volumes de *diéthylamine R* et de 80 volumes de *cyclohexane R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent). Ne tenez pas compte d'une tache éventuelle au point de dépôt. L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches principales nettement séparées.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de promazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de promazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

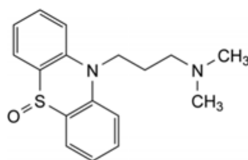
Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de promazine dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*alcool R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 32,09 mg de $C_{17}H_{21}ClN_2S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

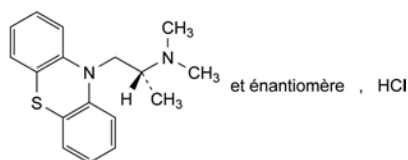


A. 3-(10*H*-phénothiazin-10-yl)-*N*,*N*-diméthylpropan-1-amine *S*-oxyde (promazine sulfoxyde).

01/2008:0524

PROMÉTHAZINE (CHLORHYDRATE DE)

Promethazini hydrochloridum



$C_{17}H_{21}ClN_2S$ M_r 320,9
[58-33-3]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (2*RS*)-*N*,*N*-diméthyl-1-(10*H*-phénothiazin-10-yl)propan-2-amine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou faiblement jaunâtre.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

F : environ 222 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate de prométhazine SCR*.

B. Le chlorhydrate de prométhazine satisfait à l'identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince (*2.3.3*) : utilisez le *chlorhydrate de prométhazine SCR* pour préparer la solution témoin.

C. Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate de prométhazine dans 3 mL d'*eau R*. Ajoutez, goutte à goutte, 1 mL d'*acide nitrique R*. Il se forme d'abord un précipité qui se dissout rapidement pour donner une solution rouge virant à l'orangé, puis au jaune. Chauffez à ébullition. La solution devient orangée et il se forme un précipité rouge-orangé.

D. Le chlorhydrate de prométhazine donne la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,0, mesuré immédiatement après la préparation de la solution.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de prométhazine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière et utilisez des solutions récemment préparées.*

Mélange de solvants : *triéthylamine R, méthanol R* (1:1000 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate de prométhazine dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *prométhazine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B et C) dans le mélange de solvants et complétez à 5 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de la solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté D de prométhazine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, à groupements polaires incorporés, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 20 volumes de *méthanol R*, 30 volumes d'*acétonitrile R* et 50 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 3,4 g/L préalablement ajustée à pH 7,0 avec de l'*hydroxyde de potassium R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la prométhazine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *prométhazine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a)

Monographies
P

pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté D.

Rétention relative par rapport à la prométhazine (temps de rétention = environ 18 min) : impureté D = environ 0,2 ; impureté C = environ 0,5 ; impureté B = environ 1,4 ; impureté A = environ 1,8.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés B et A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) est semblable au chromatogramme fourni avec la *prométhazine pour identification des pics SCR*.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,5 ;
– *impureté B* : au maximum 8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,8 pour cent) ;
– *impureté C* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *impureté D* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 12 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,2 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de prométhazine dans 5 mL d'*eau R*, ajoutez 5 mL d'*acétone R* et 5 mL de *solution tampon pH 3,5 R*. Procédez à la préfiltration. Le préfiltrat obtenu satisfait à l'essai E. Préparez la solution témoin avec 5 mL de *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de prométhazine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de prométhazine.

Monographies P

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de prométhazine dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

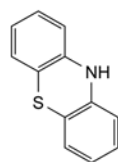
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 32,09 mg de $C_{17}H_{21}ClN_2S$.

CONSERVATION

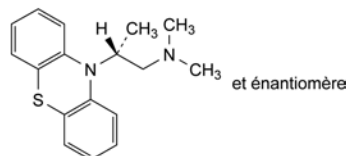
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

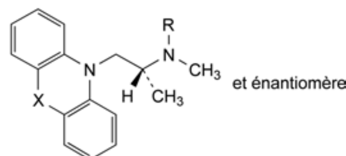
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



A. phénothiazine,



B. (2*RS*)-*N*,*N*-diméthyl-2-(10*H*-phénothiazin-10-yl)propan-1-amine (isoprométhazine),



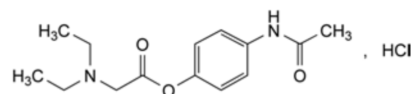
C. R = H, X = S : (2*RS*)-*N*-méthyl-1-(10*H*-phénothiazin-10-yl)propan-2-amine,

D. R = CH_3, X = SO : S-oxyde de (2*RS*)-*N*,*N*-diméthyl-1-(10*H*-phénothiazin-10-yl)propan-2-amine.

01/2008:1366
corrigé 6.0

PROPACÉTAMOL (CHLORHYDRATE DE)

Propacetamoli hydrochloridum



$C_{14}H_{21}ClN_2O_3$ M_r 300,8
[66532-86-3]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (diéthylamino)acétate de 4-(acétylamino)phényle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence du chlorhydrate de propacétamol de la Ph. Eur.*

B. Le chlorhydrate de propacétamol donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. *Préparez la solution immédiatement avant l'emploi.* Dissolvez 1,75 g de chlorhydrate de propacétamol dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 ou JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,05, déterminé à 390 nm avec la solution S.

Impureté B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Mettez en suspension 4,00 g de chlorhydrate de propacétamol dans 8 mL d'*acétonitrile R*. Agitez pendant 30 min. Filtrez. Complétez à 10 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *4-aminophénol R* (impureté B) dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Prélevez 10 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution témoin (a) et complétez à 50 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (c). Prélevez 0,2 mL de solution témoin (a) et complétez à 5 mL avec la solution à examiner.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acide formique anhydre R, eau R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (3:4:30:64 *V/V/V/V*).

Dépôt : 50 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. Pulvérisez une solution de *diméthylaminobenzaldéhyde R* à 10 g/L dans de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Identification des taches : la solution témoin (c) présente 2 taches, une tache visible en lumière ultraviolette due au propacétamol et une tache jaune visible après révélation due à l'impureté B. Il peut apparaître une tache supplémentaire visible en lumière ultraviolette due à l'impureté A.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Limite :

– *impureté B* : s'il apparaît une tache jaune due à l'impureté B non visible en lumière ultraviolette, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (25 ppm).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Dissolvez 2,16 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans 900 mL d'*eau R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant. Ajustez cette solution à pH 3,0 avec de l'*acide acétique R*.

Solution à examiner. Mettez en suspension 1,00 g de chlorhydrate de propacétamol dans 10,0 mL d'*acétonitrile R*. Agitez pendant 10 min. Laissez décanter. Prélevez 3,0 mL de la solution surnageante et complétez à 10,0 mL avec la solution A. Injectez immédiatement.

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg de *paracétamol R* (impureté A) dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 3,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *paracétamol R* (impureté A) et 0,100 g de *4-aminophénol R* (impureté B) dans de l'*acétonitrile R,* puis complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 3,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R,* solution A (30:70 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 246 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du propacétamol.

Identification des impuretés : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente un pic dû à l'impureté A (1er pic) et un pic dû à l'impureté B (2nd pic).

Rétention relative par rapport à l'impureté A : impureté B = environ 1,6.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (200 ppm),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 3,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent en tenant compte du facteur de réponse du paracétamol égal à 1,6),
– *total* : au maximum 6,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent en tenant compte du facteur de réponse du paracétamol égal à 1,6),
– *limite d'exclusion* : 0,01 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (3 ppm en tenant compte du facteur de réponse du paracétamol égal à 1,6).

Méthanol. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Prélevez 2,0 mL de *propanol R* et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 2,00 g de chlorhydrate de propacétamol dans de l'*eau R,* ajoutez 2,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Prélevez 0,8 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution, ajoutez 2,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *matériau* : verre,
– *dimensions* : *l* = 2 m, Ø = 2 mm,
– *phase stationnaire* : tamis moléculaire au carbone imprégné de 0,2 pour cent de macrogol 1500.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 1,5	60
	1,5 - 5,5	60 → 80
	5,5 - 15,5	80
Chambre à injection		170
Détecteur		220

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 µL.

Limite :

– *méthanol* : calculez le rapport *R* entre la surface du pic dû au méthanol et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin ; s'il apparaît un pic dû au méthanol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, calculez le rapport entre la surface de ce pic et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à *R* (500 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate de propacétamol dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de chlorhydrate de propacétamol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de propacétamol.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de propacétamol dans un mélange de 25 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 25 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

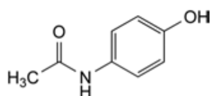
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 30,08 mg de $C_{14}H_{21}ClN_2O_3$.

CONSERVATION

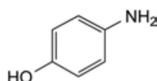
A l'abri de l'humidité.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. *N*-(4-hydroxyphényl)acétamide (paracétamol),

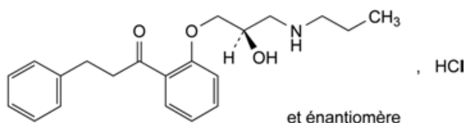


B. 4-aminophénol.

01/2008:2103
corrigé 7.0

PROPAFÉNONE (CHLORHYDRATE DE)

Propafenoni hydrochloridum



$C_{21}H_{28}ClNO_3$ M_r 377,9
[34183-22-7]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 1-[2-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-(propylamino)propoxy]phényl]-3-phénylpropan-1-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : cristaux incolores ou poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau froide, soluble dans le méthanol et dans l'eau chaude, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 173 °C.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de propafénone SCR*.

B. A 5,0 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 2 gouttes d'*acide nitrique dilué R*. Il se forme un précipité. Après 10 min, filtrez. 2,0 mL du filtrat limpide donnent la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dans une fiole jaugée de 100 mL, ajoutez à 0,500 g de chlorhydrate de propafénone 50 mL d'*eau R* et chauffez à ébullition pendant 5 min. Laissez refroidir à température ambiante et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et elle est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 6,2 pour la solution S.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,05° à + 0,05°.

Dissolvez 1,00 g de chlorhydrate de propafénone dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : phase mobile B, phase mobile A (35:65 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de propafénone dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg de chlorhydrate de propafénone et 5,0 mg d'*impureté B de propafénone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) présentant une surface spécifique de 320-350 m^2/g et un diamètre de pores de 12-13 nm,
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate dipotassique trihydraté R* à 3,42 g/L ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 8	65	35
8 - 20	65 → 30	35 → 70
20 - 30	30	70

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Equilibrage : 60 min avec la phase mobile à la composition initiale avant chaque série d'injections.

Injection : 20 µL de solution à examiner, des solutions témoins (a), (b) et (c) et du mélange de solvants comme blanc.

Rétention relative par rapport à la propafénone (temps de rétention = environ 5 min) : impureté B = environ 0,8 ; impureté D = environ 2,3 ; impureté G = environ 3,6 ; impureté C = environ 4,1 ; impureté F = environ 5,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté B et à la propafénone.

Limites :

– *impuretés B, C, D, F, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),

Monographies
P

– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,03 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate de propafénone dans un mélange de 0,4 mL d'*acide acétique R* et de 15,0 mL d'*eau R* en chauffant au bain marie. A la solution chaude, ajoutez 3 mL de *solution tampon pH 3,5 R*. Laissez refroidir à température ambiante, puis filtrez à travers un entonnoir en verre fritté (40) (*2.1.2*) et rincez avec de l'*eau R* jusqu'à obtention de 20,0 mL de filtrat. 12,0 mL de filtrat satisfont à l'essai limite A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de propafénone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de propafénone.

DOSAGE

Afin d'éviter toute surchauffe pendant le titrage, mélangez soigneusement pendant toute l'opération et arrêtez immédiatement le titrage lorsque le point de fin de titrage est atteint.

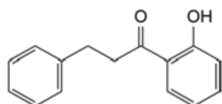
Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de propafénone dans 2 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 37,79 mg de $C_{21}H_{28}ClNO_3$.

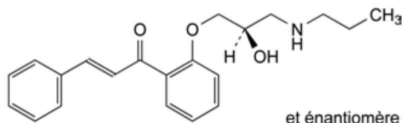
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *B, C, D, F, G.*

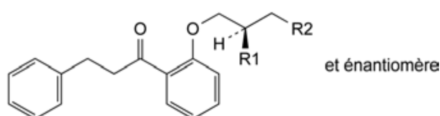
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, E, H.*



A. 1-(2-hydroxyphényl)-3-phénylpropan-1-one,



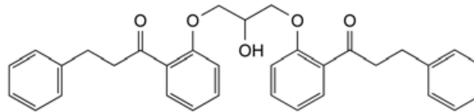
B. (2*E*)-1-[2-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-(propylamino)propoxy]phényl]-3-phénylprop-2-én-1-one,



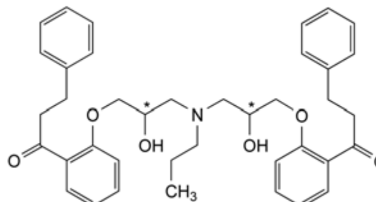
C. R1 + R2 = O : 1-[2-[[(2*RS*)-oxiranyl]méthoxy]phényl]-3-phénylpropan-1-one,

D. R1 = R2 = OH : 1-[2-[(2*RS*)-2,3-dihydroxypropoxy]phényl]-3-phénylpropan-1-one,

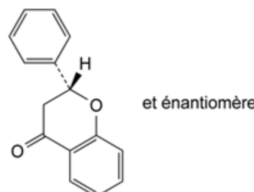
E. R1 = OH, R2 = Cl : 1-[2-[(2*RS*)-3-chloro-2-hydroxypropoxy]phényl]-3-phénylpropan-1-one,



F. 1,1′-[2-hydroxypropane-1,3-diylbis(oxy-2,1-phénylène)]bis(3-phénylpropan-1-one),



G. 1,1′-[propyliminobis[(2-hydroxypropane-3,1-diyl)oxy-2,1-phénylène]]bis(3-phénylpropan-1-one),

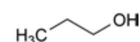


H. (2*RS*)-2-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1-benzopyran-4-one.

01/2008:2036

PROPANOL

Propanolum



C_3H_8O M_r 60,1
[71-23-8]

DÉFINITION

Propan-1-ol.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'éthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : C, B.

Seconde identification : A, B, D.

A. Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,384 à 1,387.
B. Point d'ébullition (*2.2.12*) : 96 °C à 98 °C.
C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence du propanol de la Ph. Eur.*
D. A 1,0 mL de propanol, ajoutez 0,10 g de *chlorure de dinitrobenzoyle R* et 0,05 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez à reflux pendant 30 min. Evaporez jusqu'à élimination de l'excès de propanol, puis ajoutez 5 mL d'*heptane R* au résidu et chauffez à ébullition. Filtrez à chaud. Lavez les cristaux, formés lors du refroidissement, avec de l'*heptane R*, puis desséchez sous vide (2 kPa, à température ambiante pendant 24 h). Le point de fusion (*2.2.14*) des petites plaquettes incolores et luisantes obtenues est de 71 °C à 74 °C.

ESSAI

Solution S. Dissolvez le résidu obtenu dans l'essai des substances non volatiles dans 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Aspect de la substance. Le propanol est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*). Diluez 2 mL de propanol dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Après 5 min, la solution obtenue est limpide (*2.2.1*).

Acidité ou alcalinité. A 10,0 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R,* ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R,* puis de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M* jusqu'à coloration rose pâle. Après addition de 5,0 mL de propanol, la coloration de la solution ne devient pas plus intense. Si la coloration s'estompe, ajoutez 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est rose.

Absorbance (*2.2.25*). Mesurez l'absorbance entre 230 nm et 310 nm en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation. L'absorbance *A* n'est pas supérieure aux valeurs suivantes.

Longueur d'onde (nm)	Absorbance *A*
230	0,300
250	0,100
270	0,030
290	0,020
310	0,010

La courbe d'absorption est exempte de pics.

Substances réductrices. Dans un tube à essai, d'environ 20 mm de diamètre, placé dans un bain-marie à 20 °C, introduisez 10,0 mL de propanol. Maintenez à l'abri de la lumière actinique et ajoutez 1,0 mL d'une solution récemment préparée de *permanganate de potassium R* à 0,16 g/L. Le mélange, maintenu à 20 °C, vire lentement du violet au rouge. Après 30 min, la solution à examiner n'est pas moins fortement colorée (*2.2.2, Procédé II*) que 10,0 mL d'une solution témoin préparée comme suit : à 5,5 mL de solution primaire jaune, ajoutez 13,0 mL de solution primaire rouge et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Propanol.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*heptane R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*heptane R*.

Solution témoin (b). Mélangez 0,1 mL d'*acétone R* et 0,1 mL de *2-propanol R* puis complétez à 100 mL avec la solution à examiner.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly[(cyanopropyl)(phényl)][diméthyl]siloxane R* (épaisseur du film 1,4 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Vitesse linéaire : 25 cm/s.

Rapport de division : 1:200.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 12	40
	12 - 28	40 → 200
	28 - 38	200
Chambre à injection		240
Détecteur		240

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté D et à l'impureté E.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic dû au propanol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total :* au maximum 3 fois la surface du pic dû au propanol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion :* 0,1 fois la surface du pic dû au propanol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,01 pour cent).

Substances non volatiles : au maximum 0,004 pour cent.

Evaporez à siccité à 100 °C 50 mL de propanol et desséchez le résidu à l'étuve à 100-105 °C jusqu'à masse constante. La masse du résidu est au maximum de 2 mg. Le résidu est utilisé pour la préparation de la solution S.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 10 g de propanol.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

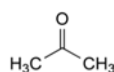
IMPURETÉS



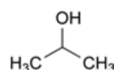
A. méthanol,



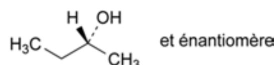
B. éthanol,



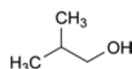
C. propanal,



D. propanone (acétone),



E. alcool isopropylique (2-propanol),



F. butan-2-ol (*sec*-butanol),



G. 2-méthylpropan-1-ol (isobutanol),



H. butan-1-ol (*n*-butanol),



I. pentan-1-ol (*n*-pentanol),

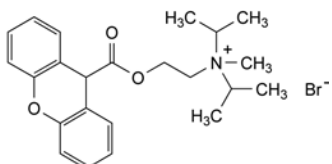
J. hexan-1-ol (*n*-hexanol).

Monographies P

01/2008:0857
corrigé 6.0

PROPANTHÉLINE (BROMURE DE)

Propanthelini bromidum



$C_{23}H_{30}BrNO_3$ M_r 448,4
[50-34-0]

DÉFINITION

Bromure de *N*-méthyl-*N*,*N*-bis(1-méthyléthyl)-2-[(9*H*-xanthén-9-ylcarbonyl)oxy]éthanaminium.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune, légèrement hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 60 mg de bromure de propanthéline dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximums d'absorption : à 246 nm et 282 nm.

Absorbance spécifique aux maximums d'absorption :

- à 246 nm : 115 à 125,
- à 282 nm : 57 à 63.

B. Dissolvez 0,2 g de bromure de propanthéline dans 15 mL d'*eau R*, ajoutez 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. Faites bouillir pendant 2 min et refroidissez légèrement. Ajoutez 7,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, puis filtrez. Lavez le résidu à l'*eau R*. Faites cristalliser dans l'*éthanol à 50 pour cent V/V R*. Séchez à 100-105 °C pendant 1 h. Dissolvez environ 10 mg du résidu obtenu dans 5 mL d'*acide sulfurique R*. Il apparaît une coloration jaune vif, présentant une intense fluorescence vert-jaune en lumière ultraviolette à 365 nm.

C. Dans un ballon de 25 mL, dissolvez 50 mg de bromure de propanthéline dans 0,1 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL de solution saturée de *permanganate de potassium R*. Adaptez au ballon une colonne à fractionnement et un réfrigérant. Le tube à dégagement doit plonger dans 1 mL d'*eau R* contenu dans un tube à essai placé dans un bain d'eau glacée. Distillez en maintenant une assez vive ébullition. Continuez à chauffer pendant 1 min après qu'un résidu sec se soit formé dans le ballon. Préparez une solution témoin en introduisant dans un tube à essai identique un volume d'*eau R* égal à celui du distillat. Maintenez les tubes dans un bain d'eau glacée. Dans chaque tube, ajoutez 0,5 mL d'une solution de *morpholine R* à 20 pour cent *V/V* et 0,5 mL d'une solution récemment préparée de *nitroprussiate de sodium R* à 50 g/L. Mélangez le contenu de chaque tube, laissez reposer à 0 °C pendant 5 min, puis à température ambiante pendant 3 min. Il ne se développe aucune coloration bleue. Ajoutez dans chaque tube 1 g de *sulfate d'ammonium R*, agitez et laissez reposer pendant 15 min. Il se développe une coloration stable, rose intense, dans la solution à examiner et une coloration jaune-brun dans la solution témoin.

D. Le bromure de propanthéline donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*).

Dissolvez 0,6 g de bromure de propanthéline dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (40:60 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 6 mg de bromure de propanthéline dans le mélange de solvants et complétez à 50 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Dissolvez 6 mg de bromure de propanthéline dans 30 mL du mélange de solvants. Ajoutez 5 mL de solution témoin (b) et complétez à 50 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (c). Dissolvez 6 mg de *xanthydrol R1* et 6 mg de bromure de propanthéline dans le mélange de solvants, puis complétez à 50 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 6 mg de *xanthydrol R1* dans le mélange de solvants et complétez à 50 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution témoin (a) et complétez à 50 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'une solution contenant 28 g/L de *perchlorate de sodium R* et 11 g/L d'*acide phosphorique R*, ajustée à pH 3,8 à l'aide de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*, puis d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 206 nm.

Injection : 20 µL des solutions à examiner (a), (b), (c) et de solution témoin (a).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la propanthéline.

Conformité du système : solution à examiner (c) :

- le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) ne présente pas de pic correspondant au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
- *résolution* : au minimum 8,0 entre les pics dus à la propanthéline et au xanthydrol.

Limites : solution à examiner (b) :

- *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû au xanthydrol (1,0 pour cent) et un seul au plus de ces pics peut présenter une surface supérieure ou égale à 0,5 fois la surface du pic dû au xanthydrol (0,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : ne tenez pas compte des pics dont le temps de rétention relatif par rapport à celui de la propanthéline est inférieur à 0,2 (pic dû au bromure) ; ne tenez pas compte du pic dû au xanthydrol.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de bromure de propanthéline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bromure de propanthéline.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de bromure de propanthéline dans 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 44,84 mg de $C_{23}H_{30}BrNO_3$.

Monographies P

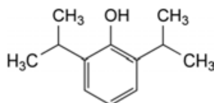
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:1558

PROPOFOL

Propofolum



$C_{12}H_{18}O$ M_r 178,3

[2078-54-8]

DÉFINITION

2,6-Bis(1-méthyléthyl)phénol.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent.

Cette monographie s'applique au propofol purifié par distillation.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore ou jaune très pâle.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, miscible à l'hexane et au méthanol.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *propofol SCR*.

ESSAI

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,5125 à 1,5145.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,00 g de propofol dans de l'*hexane R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,240 g de propofol dans de l'*hexane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 µL de propofol et 15 µL d'*impureté J de propofol SCR* dans de l'*hexane R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 0,1 mL de *propofol pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés E et G) et complétez à 1,0 mL avec de l'*hexane R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*hexane R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*hexane R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 0,240 g de *propofol SCR* dans de l'*hexane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,20 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *éthanol anhydre R, acétonitrile R, hexane R* (1,0:7,5:990 *V/V/V*).

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 275 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a), (b) et (c).

Enregistrement : 7 fois le temps de rétention du propofol.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés G et E.

Rétention relative par rapport au propofol (temps de rétention = environ 3 min) : impureté G = environ 0,5 ; impureté I = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté N = environ 2,3 ; impureté D = environ 2,5 ; impureté P = environ 2,9 ; impureté A = environ 3,0 ; impureté C = environ 3,4 ; impureté E = environ 4,0 ; impureté F = environ 5,8 ; impureté H = environ 6,4.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté J et au propofol.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté E = 0,25 ; impureté G = 5,0 ;
– *impureté G* : au maximum 2 fois la surface du pic dû au propofol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent) ;
– *impureté E* : au maximum 0,1 fois la surface du pic dû au propofol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,01 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic dû au propofol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent) ;
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic dû au propofol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,3 fois la surface du pic dû au propofol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,03 pour cent), sauf pour l'impureté E.

Impuretés J, K, L et O. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de propofol dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 µL d'*impureté J de propofol SCR* (équivalant à 5 mg) dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 4 mg de *propofol SCR* dans la solution témoin (b) et complétez à 1 mL avec la même solution.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *polyméthylphénylsiloxane R* (épaisseur du film 0,5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,7 mL/min.

Rapport de division : 1:5.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 3	80
	3 - 25	80 → 210
	25 - 40	210
Chambre à injection		100
Détecteur		270

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL de la solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Monographies P

Rétention relative par rapport au propofol (temps de rétention = environ 17 min) : impureté K = environ 0,76 ; impureté L = environ 0,81 ; impureté J = environ 1,01 ; impureté O = environ 1,03.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 3,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté J, et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au propofol.

Limites :

– *impuretés J, K, L, O* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (d).

Calculez la teneur pour cent de $C_{12}H_{18}O$ à partir de la teneur déclarée du *propofol SCR*.

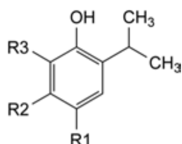
CONSERVATION

A l'abri de la lumière, sous gaz inerte.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : E, G, J, K, L, O.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D, F, H, I, N, P.*



A. R1 = $CH(CH_3)_2$, R2 = R3 = H : 2,4-bis(1-méthyléthyl)phénol,

B. R1 = R2 = H, R3 = $C(CH_3)=CH_2$: 2-(1-méthyléthényl)-6-(1-méthyléthyl)phénol,

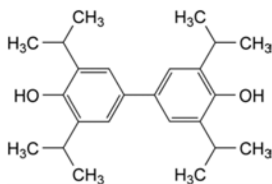
C. R1 = R2 = R3 = H : 2-(1-méthyléthyl)phénol,

D. R1 = R3 = H, R2 = $CH(CH_3)_2$: 2,5-bis(1-méthyléthyl)phénol,

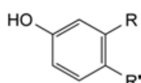
N. R1 = CO_2H, R2 = H, R3 = $CH(CH_3)_2$: acide 4-hydroxy-3,5-bis(1-méthyléthyl)benzoïque,

O. R1 = R2 = H, R3 = CH_2-CH_2-CH_3 : 2-(1-méthyléthyl)-6-propylphénol,

P. R1 = CO-O-$CH(CH_3)$2, R2 = H, R3 = $CH(CH_3)_2$: 4-hydroxy-3,5-bis(1-méthyléthyl)benzoate de 1-méthyléthyle,

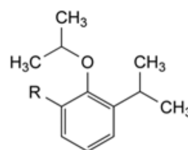


E. 3,3′,5,5′-tétrakis(1-méthyléthyl)biphényle-4,4′-diol,



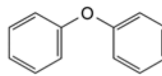
F. R = $CH(CH_3)_2$, R′ = H : 3-(1-méthyléthyl)phénol,

H. R = H, R' = $CH(CH_3)_2$: 4-(1-méthyléthyl)phénol,

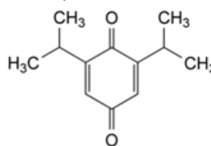


G. R = $CH(CH_3)_2$: 2-(1-méthyléthoxy)-1,3-bis(1-méthyléthyl)benzène,

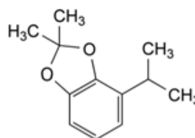
K. R = H : 1-(1-méthyléthoxy)-2-(1-méthyléthyl)benzène,



I. oxydibenzène,



J. 2,6-bis(1-méthyléthyl)benzène-1,4-dione,

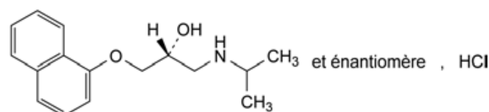


L. 2,2-diméthyl-4-(1-méthyléthyl)-1,3-benzodioxole.

01/2008:0568
corrigé 6.0

PROPRANOLOL (CHLORHYDRATE DE)

Propranololi hydrochloridum



$C_{16}H_{22}ClNO_2$ M_r 295,8

[318-98-9]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (2*RS*)-1-[(1-méthyléthyl)amino]-3-(naphtalén-1-yloxy)propan-2-ol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 163 °C à 166 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de propranolol SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de propranolol dans 1 mL de *méthanol R.*

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate de propranolol SCR* dans 1 mL de *méthanol R.*

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R1, méthanol R* (1:99 *V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à 100-105 °C.

Monographies P

Détection : pulvérisez de la *solution d'aldéhyde anisique R* et chauffez à 100-105 °C jusqu'à obtention de l'intensité maximale de la coloration des taches (10-15 min).

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Le chlorhydrate de propranolol donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 6 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate de propranolol dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 0,20 g de chlorhydrate de propranolol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,2 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ; la solution est rouge. Ajoutez 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ; la solution est jaune.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de propranolol dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *chlorhydrate de propranolol pour essai de validité SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 1,6 g de *laurilsulfate de sodium R* et 0,31 g de *dihydrogénophosphate de tétrabutylammonium R* dans un mélange de 1 mL d'*acide sulfurique R*, de 450 mL d'*eau R* et de 550 mL d'*acétonitrile R*. Ajustez à pH 3,3 par addition de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Débit : 1,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 292 nm.

Equilibrage : pendant au moins 30 min.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 7 fois le temps de rétention du propranolol.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *chlorhydrate de propranolol pour essai de validité SCR* pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– une séparation jusqu'à la ligne de base est obtenue entre les pics dus à l'impureté A et au propranolol.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de propranolol dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec le mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *méthanol R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de propranolol.

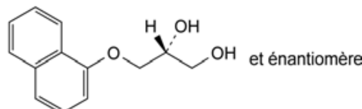
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de propranolol.

DOSAGE

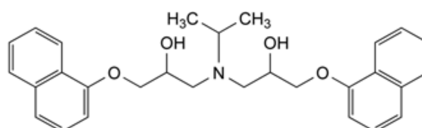
Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de propranolol dans 25 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 29,58 mg de $C_{16}H_{22}ClNO_2$.

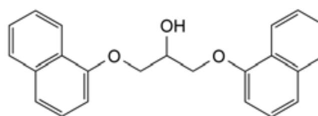
IMPURETÉS



A. (2*RS*)-3-(naphtalén-1-yloxy)propane-1,2-diol (dérivé diol),



B. 1,1'-[(1-méthyléthyl)imino]bis[3-(naphtalén-1-yloxy)propan-2-ol] (dérivé amine tertiaire),

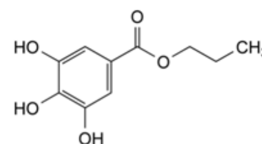


C. 1,3-bis(naphtalén-1-yloxy)propan-2-ol (dérivé bis-éther).

01/2008:1039
corrigé 7.0

PROPYLE (GALLATE DE)

Propylis gallas



$C_{10}H_{12}O_5$ M_r 212,2
[121-79-9]

DÉFINITION

Le gallate de propyle contient au minimum 97,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 103,0 pour cent de 3,4,5-trihydroxybenzoate de propyle, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. Le gallate de propyle se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) du gallate de propyle est de 148 °C à 151 °C.

B. Examinez le gallate de propyle par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *gallate de propyle SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'acide gallique. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez, en chauffant à environ 70 °C, environ 10 mg de gallate de propyle dans 10 mL d'*eau R*. Refroidissez et ajoutez 1 mL de *solution de sous-nitrate de bismuth R*. Il se forme un précipité jaune vif.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de gallate de propyle dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Acide gallique. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g de gallate de propyle dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *gallate de propyle SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg d'*acide gallique R* dans de l'*acétone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (c). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 5 mL avec la solution témoin (b).

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 8 cm avec un mélange de 10 volumes d'*acide formique anhydre R*, de 40 volumes de *formiate d'éthyle R* et de 50 volumes de *toluène R*. Laissez sécher la plaque à l'air pendant 10 min. Pulvérisez un mélange de 1 volume de *solution de chlorure ferrique R1* et de 9 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*. S'il apparaît une tache due à l'acide gallique dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenue avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches principales nettement séparées.

Chlore total. Mélangez 0,5 g de gallate de propyle avec 2 g de *carbonate de calcium R1*. Séchez et calcinez à 700 ± 50 °C. Reprenez le résidu par 20 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 30 mL avec de l'*eau R*. 15 mL de solution, sans addition ultérieure d'*acide nitrique dilué R*, satisfont à l'essai limite des chlorures (*2.4.4*) (200 ppm).

Chlorures (*2.4.4*). A 1,65 g de gallate de propyle, ajoutez 50 mL d'*eau R*. Agitez pendant 5 min. Filtrez. 15 mL du filtrat satisfont à l'essai limite des chlorures (100 ppm).

Zinc. Déterminez la teneur en zinc par spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. A 2,5 mL de la solution obtenue dans l'essai des métaux lourds, ajoutez 2,5 mL d'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de zinc (Zn) R*, diluée autant que nécessaire avec de l'*eau R*.

Mesurez l'absorbance à 213,9 nm en utilisant une lampe à cathode creuse au zinc comme source de radiation et une flamme air-acétylène.

Le gallate de propyle ne contient pas plus de 25 ppm de Zn.

Métaux lourds (*2.4.8*). 2,0 g de gallate de propyle satisfont à l'essai limite C des métaux lourds (10 ppm). Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de gallate de propyle, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de gallate de propyle, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de gallate de propyle dans du *méthanol R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 200,0 mL avec du *méthanol R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 275 nm.

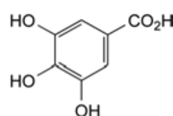
Calculez la teneur en $C_{10}H_{12}O_5$ en prenant 503 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

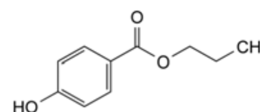


A. acide 3,4,5-trihydroxybenzoïque (acide gallique).

07/2010:0431

PROPYLE (PARAHYDROXYBENZOATE DE)

Propylis parahydroxybenzoas



$C_{10}H_{12}O_3$ M_r 180,2

[94-13-3]

DÉFINITION

4-Hydroxybenzoate de propyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 96 °C à 99 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *parahydroxybenzoate de propyle SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de parahydroxybenzoate de propyle dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.
Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *parahydroxybenzoate de propyle SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Monographies P

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *parahydroxybenzoate d'éthyle SCR* dans 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R.*

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, méthanol R* (1:30:70 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (a) et (b).

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de parahydroxybenzoate de propyle dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 2 mL de solution S, ajoutez 3 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, 5 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et 0,1 mL de *solution de vert de bromocrésol R.* Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M.*

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de parahydroxybenzoate de propyle dans 2,5 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*acide 4-hydroxybenzoïque R* (impureté A), 5 mg de *parahydroxybenzoate d'éthyle R* (impureté C) et 5 mg de parahydroxybenzoate de propyle dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 50,0 mg de *parahydroxybenzoate de propyle SCR* dans 2,5 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L, *méthanol R* (35:65 *V/V*).

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 272 nm.

Injection : 10 µl de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du parahydroxybenzoate de propyle.

Rétention relative par rapport au parahydroxybenzoate de propyle (temps de rétention = environ 4,5 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté C et au parahydroxybenzoate de propyle.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 1,4,
– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de parahydroxybenzoate de propyle.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

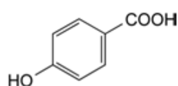
Injection : solution à examiner et solution témoin (b).

Calculez la teneur pour cent en $C_{10}H_{12}O_3$ en tenant compte de la teneur déclarée du *parahydroxybenzoate de propyle SCR.*

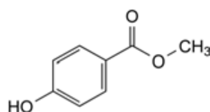
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A.*

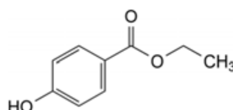
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, D.*



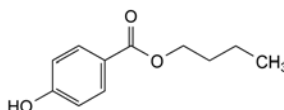
A. acide 4-hydroxybenzoïque,



B. 4-hydroxybenzoate de méthyle (parahydroxybenzoate de méthyle),



C. 4-hydroxybenzoate d'éthyle (parahydroxybenzoate d'éthyle),

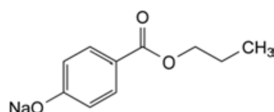


D. 4-hydroxybenzoate de butyle (parahydroxybenzoate de butyle).

01/2011:1263

PROPYLE (PARAHYDROXYBENZOATE DE) SODIQUE

Propylis parahydroxybenzoas natricus



$C_{10}H_{11}NaO_3$ M_r 202,2
[35285-69-9]

DÉFINITION

4-(Propoxycarbonyl)phénolate de sodium.

Teneur : 94,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 0,5 g de substance à examiner dans 50 mL d'*eau R*. Ajoutez immédiatement 5 mL d'*acide chlorhydrique R1*. Filtrez et lavez le précipité à l'*eau R*. Séchez à 80 °C sous vide pendant 2 h. Le point de fusion (*2.2.14*) du précipité obtenu est de 96 °C à 99 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : précipité obtenu dans l'identification A.

Comparaison : *parahydroxybenzoate de propyle SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de substance à examiner dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez immédiatement 2 mL d'*acide chlorhydrique R* et agitez avec 50 mL d'*éther R*. Evaporez à siccité la phase supérieure et reprenez le résidu par 10 mL d'*acétone R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *parahydroxybenzoate de propyle SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *parahydroxybenzoate d'éthyle SCR* dans 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, méthanol R* (1:30:70 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (a) et (b).

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S, examinée immédiatement après sa préparation, est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 9,5 à 10,5.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 100 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans 2,5 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *parahydroxybenzoate d'éthyle SCR* (impureté C), 5 mg d'*acide 4-hydroxybenzoïque R* (impureté A) et 5 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 50,0 mg de *parahydroxybenzoate de propyle SCR* dans 2,5 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L, *méthanol R* (35:65 *V/V*).

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 272 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du parahydroxybenzoate de propyle.

Rétention relative par rapport au parahydroxybenzoate de propyle (temps de rétention = environ 4,5 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté C et au parahydroxybenzoate de propyle.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 1,4,
– *impureté A* : au maximum 8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (4,0 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 350 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*acide nitrique R* et 30 mL d'*eau R*, puis complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Agitez, puis filtrez. Prélevez 10 mL de filtrat et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. Préparez le témoin avec 14 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R* additionnés de 1 mL d'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 300 ppm.

Prélevez 25 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau distillée R* et 10 mL d'*acide chlorhydrique R*, puis complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*. Agitez, puis filtrez. Prélevez 10 mL de filtrat et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de substance à examiner satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de substance à examiner.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (b).

Calculez la teneur pour cent en $C_{10}H_{11}NaO_3$ en tenant compte de la teneur déclarée du *parahydroxybenzoate de propyle SCR*, multiplié par un facteur de correction de 1,122.

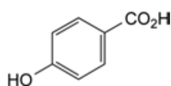
CONSERVATION

En récipient étanche.

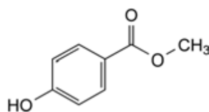
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

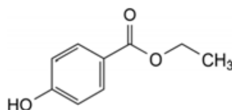
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C, D.*



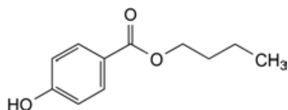
A. acide 4-hydroxybenzoïque,



B. 4-hydroxybenzoate de méthyle (parahydroxybenzoate de méthyle),



C. 4-hydroxybenzoate d'éthyle (parahydroxybenzoate d'éthyle),



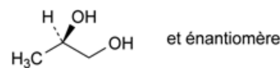
D. 4-hydroxybenzoate de butyle (parahydroxybenzoate de butyle).

Monographies P

01/2008:0430

PROPYLÈNEGLYCOL

Propylenglycolum



$C_3H_8O_2$ M_r 76,1

[57-55-6]

DÉFINITION

Le propylèneglycol est le (*RS*)-propane-1,2-diol.

CARACTÈRES

Liquide visqueux, limpide, incolore, hygroscopique, miscible à l'eau et à l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Densité (voir Essai).

B. Indice de réfraction (voir Essai).

C. Le point d'ébullition (*2.2.12*) du propylèneglycol est de 184 °C à 189 °C.

D. Mélangez 0,5 mL de propylèneglycol et 5 mL de *pyridine R*, puis ajoutez 2 g de *chlorure de nitrobenzoyle R* finement pulvérisé. Chauffez à ébullition pendant 1 min et versez le liquide dans 15 mL d'*eau R* froide en agitant. Filtrez et lavez le précipité avec 20 mL de solution saturée de *bicarbonate de sodium R*, puis avec de l'*eau R*. Séchez et reprenez le résidu par de l'*éthanol à 80 pour cent V/V R* en chauffant à ébullition. Filtrez à chaud. Laissez refroidir ; il se forme des cristaux qui, après dessiccation à 100-105 °C, présentent un point de fusion (*2.2.14*) de 121 °C à 128 °C.

ESSAI

Aspect de la substance. Le propylèneglycol est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Densité (*2.2.5*) : 1,035 à 1,040.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,431 à 1,433.

Acidité. A 10 mL de propylèneglycol, ajoutez 40 mL d'*eau R* et 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. La solution est colorée en jaune verdâtre. Le virage au bleu de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,05 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances oxydantes. Dans un ballon à bouchon rodé, introduisez 10 mL de propylèneglycol, 5 mL d'*eau R*, 2 mL de *solution d'iodure de potassium R* et 2 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 15 min. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,05 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R*. Le volume de *thiosulfate de sodium 0,05 M* utilisé n'est pas supérieur à 0,2 mL.

Substances réductrices. Chauffez au bain-marie à 60 °C pendant 5 min un mélange de 1 mL de propylèneglycol et de 1 mL d'*ammoniaque diluée R1*. La solution n'est pas colorée en jaune. Ajoutez immédiatement 0,15 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et laissez reposer pendant 5 min. La solution ne présente aucune modification.

Métaux lourds (*2.4.8*). Mélangez 4 mL de propylèneglycol et 16 mL d'*eau R*. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai A des métaux lourds (5 ppm *m/V*). Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 5,00 g de propylèneglycol, la teneur en eau n'est pas supérieure à 0,2 pour cent.

Cendres sulfuriques. Chauffez 50 g de propylèneglycol, laissez enflammer et calcinez. Refroidissez, humectez le résidu avec de l'*acide sulfurique R* et calcinez. Répétez les opérations. La masse du résidu n'est pas supérieure à 5 mg (0,01 pour cent).

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:2122

PROPYLÈNEGLYCOL (DICAPRYLOCAPRATE DE)

Propylenglycoli dicaprylocapras

DÉFINITION

Diesters de propylèneglycol et d'acides gras saturés d'origine végétale, principalement d'acide caprylique (octanoïque) et d'acide caprique (décanoïque).

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, presque incolore à jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans les huiles grasses et dans l'éther de pétrole, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,439 à 1,442.

B. Densité (*2.2.5*) : 0,910 à 0,930.

C. Viscosité (*2.2.9*) : 9 mPa·s à 12 mPa·s.

D. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la substance. Le dicaprylocaprate de propylèneglycol est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,2.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : au maximum 10.

Indice d'iode (*2.5.4*) : au maximum 1,0.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 1,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 320 à 340.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 5,0 g de dicaprylocaprate de propylèneglycol.

Impuretés à réaction alcaline. Dissolvez 2,00 g de dicaprylocaprate de propylèneglycol dans un mélange de 1,5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 3,0 mL d'*éther R*. Ajoutez 0,05 mL de *solution de bleu de bromophénol R*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,15 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé C*). Préparez la solution témoin (a) selon les indications du tableau 2.4.22.-2.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,5 µm),

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,3 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 1	70
	1 - 35	70 → 240
	35 - 50	240
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Composition en acides gras constitutifs du dicaprylocaprate de propylèneglycol :

– *acide caproïque* : au maximum 2,0 pour cent,
– *acide caprylique* : 50,0 pour cent à 80,0 pour cent,
– *acide caprique* : 20,0 pour cent à 50,0 pour cent,
– *acide laurique* : au maximum 3,0 pour cent,
– *acide myristique* : au maximum 1,0 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 5,00 g de dicaprylocaprate de propylèneglycol.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 2,0 g de dicaprylocaprate de propylèneglycol.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:2087

PROPYLÈNEGLYCOL (DILAURATE DE)

Propylenglycoli dilauras

DÉFINITION

Mélange de monoesters et de diesters de propylèneglycol et d'acide laurique (dodécanoïque).

Teneur : au minimum 70,0 pour cent de diesters et au maximum 30,0 pour cent de monoesters.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, limpide à 20 °C, incolore à légèrement jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g de dilaurate de propylèneglycol dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,1 g de *dilaurate de propylèneglycol SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *hexane R, éther R* (30:70 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *rhodamine 6 G R* à 0,1 g/L dans l'*alcool R* puis examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats : les taches du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position à celles du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Composition en acides gras (voir Essai).

C. Le dilaurate de propylèneglycol satisfait au dosage (teneur en diesters).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 4,0, déterminé sur 5,00 g de dilaurate de propylèneglycol.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 1,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 230 à 250.

Monographies P

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé C*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-2.

Composition du mélange des acides gras constitutifs du dilaurate de propylèneglycol :

- *acide caprylique* : au maximum 0,5 pour cent,
- *acide caprique* : au maximum 2,0 pour cent,
- *acide laurique* : au minimum 95,0 pour cent,
- *acide myristique* : au maximum 3,0 pour cent,
- *acide palmitique* : au maximum 1,0 pour cent.

Propylèneglycol libre : au maximum 2,0 pour cent, déterminé selon les indications du dosage.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de dilaurate de propylèneglycol.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dilaurate de propylèneglycol.

DOSAGE

Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution mère. Introduisez 0,100 g de *propylèneglycol R* dans une fiole, ajoutez du *tétrahydrofurane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Pesez 0,200 g (m) de dilaurate de propylèneglycol dans un flacon de 15 mL. Ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez jusqu'à dissolution. Pesez à nouveau le flacon et calculez la masse totale du solvant et de la subtance (M).

Solutions témoins. Dans 4 fioles de 15 mL, introduisez respectivement 0,25 mL, 0,5 mL, 1,0 mL et 2,5 mL de solution mère et ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R*. Pesez chaque flacon et calculez la concentration en propylèneglycol en milligrammes par gramme pour chaque solution témoin.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,6 m, Ø = 7 mm,
- *phase stationnaire* : *copolymère de styrène-divinylbenzène R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm.

Phase mobile : *tétrahydrofurane R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : réfractomètre différentiel.

Injection : 40 µL.

Rétention relative par rapport au propylèneglycol : diesters = environ 0,85 ; monoesters = environ 0,90.

Calculs :

- *propylèneglycol libre* : à partir de la courbe d'étalonnage obtenue avec les solutions témoins, déterminez la concentration (C) en milligrammes par gramme dans la solution à examiner et calculez la teneur pour cent dans la substance à examiner à l'aide de l'expression :

$$\frac{C \times M}{m \times 10}$$

- *monoesters* : calculez la teneur pour cent en monoesters à l'aide de l'expression :

$$\frac{A}{A+B} \times (100 - D)$$

A = surface du pic dû aux monoesters,

B = surface du pic dû aux diesters,

D = teneur pour cent en propylèneglycol libre + teneur pour cent en acides gras libres.

Calculez la teneur en acides gras libres à l'aide de l'expression :

$$\frac{I_A \times 200}{561,1}$$

I_A = indice d'acide.

- *diesters* : calculez la teneur pour cent en diesters à l'aide de l'expression :

$$\frac{B}{A+B} \times (100 - D)$$

CONSERVATION

A l'abri de l'humidité.

01/2008:1915

PROPYLÈNEGLYCOL (MONOLAURATE DE)

Propylenglycoli monolauras

DÉFINITION

Mélange de monoesters et de diesters de propylèneglycol et d'acide laurique (dodécanoïque).

Teneur :

- monolaurate de propylèneglycol (type I) : 45,0 pour cent à 70,0 pour cent de monoesters et 30,0 pour cent à 55,0 pour cent de diesters.
- monolaurate de propylèneglycol (type II) : au minimum 90,0 pour cent de monoesters et au maximum 10,0 pour cent de diesters.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, limpide à 20 °C, incolore à légèrement jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g de monolaurate de propylèneglycol dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,1 g de *monolaurate de propylèneglycol SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *hexane R, éther R* (30:70 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *rhodamine 6 G R* à 0,1 g/L dans l'*alcool R* puis examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats : les taches du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position à celles du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Le monolaurate de propylèneglycol satisfait à l'essai de composition en acides gras (voir Essai).

C. Le monolaurate de propylèneglycol satisfait au dosage (teneur en monoesters).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 4,0, déterminé sur 5,00 g de monolaurate de propylèneglycol.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 1,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 210 à 245 pour le monolaurate de propylèneglycol (type I) et 200 à 230 pour le monolaurate de propylèneglycol (type II).

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé C*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-2.

Composition du mélange des acides gras constitutifs du monolaurate de propylèneglycol :

– *acide caprylique* : au maximum 0,5 pour cent,
– *acide caprique* : au maximum 2,0 pour cent,
– *acide laurique* : au minimum 95,0 pour cent,
– *acide myristique* : au maximum 3,0 pour cent,
– *acide palmitique* : au maximum 1,0 pour cent.

Propylèneglycol libre : au maximum 5,0 pour cent pour le monolaurate de propylèneglycol (type I) et au maximum 1,0 pour cent pour le monolaurate de propylèneglycol (type II), déterminé selon les indications du dosage.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de monolaurate de propylèneglycol.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de monolaurate de propylèneglycol.

DOSAGE

Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution mère. Introduisez 0,100 g de *propylèneglycol R* dans une fiole, ajoutez du *tétrahydrofurane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Pesez 0,200 g (m) de monolaurate de propylèneglycol dans un flacon de 15 mL. Ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez jusqu'à dissolution. Pesez à nouveau le flacon et calculez la masse totale du solvant et de la substance (M).

Solutions témoins. Dans 4 fioles de 15 mL, introduisez respectivement 0,25 mL, 0,5 mL, 1,0 mL et 2,5 mL de solution mère et ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R*. Dans une 5e fiole de 15 mL, introduisez 5,0 mL de solution mère. Pesez chaque flacon et calculez la concentration en propylèneglycol en milligrammes par gramme pour chaque solution témoin.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,6 m, Ø = 7 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère de styrène-divinylbenzène R* (5 μm) présentant un diamètre de pores de 10 nm.

Phase mobile : *tétrahydrofurane R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : réfractomètre différentiel.

Injection : 40 μL.

Rétention relative par rapport au propylèneglycol : diesters = environ 0,85 ; monoesters = environ 0,90.

Calculs :

– *propylèneglycol libre* : à partir de la courbe d'étalonnage obtenue avec les solutions témoins, déterminez la concentration (C) en milligrammes par gramme dans la solution à examiner et calculez la teneur pour cent dans la substance à examiner à l'aide de l'expression :

$$\frac{C \times M}{m \times 10}$$

– *monoesters* : calculez la teneur pour cent en monoesters à l'aide de l'expression :

$$\frac{A}{A+B} \times (100 - D)$$

A = surface du pic dû aux monoesters,

B = surface du pic dû aux diesters,

D = teneur pour cent en propylèneglycol libre + teneur pour cent en acides gras libres.

Calculez la teneur en acides gras libres à l'aide de l'expression :

$$\frac{I_A \times 200}{561,1}$$

I_A = indice d'acide.

– *diesters* : calculez la teneur pour cent en diesters à l'aide de l'expression :

$$\frac{B}{A+B} \times (100 - D)$$

CONSERVATION

A l'abri de l'humidité.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type de monolaurate de propylèneglycol (type I ou type II).

01/2008:1469

PROPYLÈNEGLYCOL (MONOPALMITOSTÉARATE DE)

Propylenglycoli monopalmitostearas

DÉFINITION

Mélange de monoesters et diesters de propylèneglycol et des acides stéarique (octadécanoïque) et palmitique (héxadécanoïque), obtenu par condensation du propylèneglycol avec l'acide stéarique 50 d'origine végétale ou animale (voir *Acide stéarique (1474)*).

Teneur : au minimum 50,0 pour cent de monoesters.

CARACTÈRES

Aspect : solide cireux, blanc ou sensiblement blanc.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et dans l'alcool chaud.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (voir Essai).
B. Composition en acides gras (voir Essai).
C. Le monopalmitostéarate de propylèneglycol satisfait au dosage (teneur en monoesters).

ESSAI

Point de fusion (*2.2.15*) : 33 °C à 40 °C.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 4,0, déterminé sur 10,0 g de monopalmitostéarate de propylèneglycol.

Indice d'iode (*2.5.4*) : au maximum 3,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 170 à 185, déterminé sur 2,0 g de monopalmitostéarate de propylèneglycol.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*). La composition en acides gras constitutifs de la substance est la suivante :

– *acide stéarique* : 40,0 pour cent à 60,0 pour cent,
– *somme des teneurs en acides palmitique et stéarique* : au minimum 90,0 pour cent.

Propylèneglycol libre : au maximum 5,0 pour cent, en opérant selon les indications du dosage.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de monopalmitostéarate de propylèneglycol.

DOSAGE

Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Pesez 0,2 g environ (m), à 0,1 mg près, de monopalmitostéarate de propylèneglycol dans un flacon de 15 mL. Ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez

Monographies P

jusqu'à dissolution. Chauffez doucement, si nécessaire. Pesez à nouveau le flacon et calculez la masse totale du solvant et de la substance (*M*).

Solutions témoins. Dans 4 flacons de 15 mL, pesez, à 0,1 mg près, environ 2,5 mg, 5,0 mg, 10,0 mg et 20,0 mg de *propylèneglycol R*. Ajoutez 5,0 mL de *tétrahydrofurane R* et agitez jusqu'à dissolution. Pesez à nouveau les flacons et calculez la concentration en propylèneglycol en milligrammes par gramme dans chaque solution témoin.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,6 m, Ø = 7 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (diamètre des particules 5 µm et dimensions des pores 10 nm).

Phase mobile : *tétrahydrofurane R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : un réfractomètre différentiel.

Injection : 40 µL.

Rétention relative par rapport au propylèneglycol : diesters = environ 0,78 ; monoesters = environ 0,84.

Limites :

– *propylèneglycol libre* : à partir de la courbe d'étalonnage obtenue avec les solutions témoins, déterminez la concentration C en milligrammes par gramme dans la solution à examiner et calculez la teneur pour cent dans la substance à examiner à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{C \times M}{m \times 10}$$

– *monoesters* : calculez la teneur pour cent en monoesters à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A}{A + B} \times (100 - D)$$

A = surface du pic dû aux monoesters,

B = surface du pic dû aux diesters,

D = teneur pour cent en propylèneglycol libre + teneur pour cent en acides gras libres déterminée à l'aide de l'expression :

$$\frac{I_A \times 270}{561,1}$$

I_A = indice d'acide

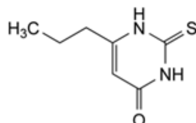
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0525
corrigé 6.0

PROPYLTHIOURACILE

Propylthiouracilum



$C_7H_{10}N_2OS$ M_r 170,2

[51-52-5]

DÉFINITION

Le propylthiouracile contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 100,5 pour cent de 2,3-dihydro-6-propyl-2-thioxopyrimidin-4(1*H*)-one, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux, très peu solubles dans l'eau, assez solubles dans l'alcool. Le propylthiouracile se dissout dans les solutions d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) du propylthiouracile est de 217 °C à 221 °C.

B. Examinez le propylthiouracile par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *propylthiouracile SCR*. Examinez sous forme de pastilles préparées à partir de 1 mg de substance pour 0,3 g de *bromure de potassium R*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai Impureté A et substances apparentées en lumière ultraviolette à 254 nm avant d'exposer la plaque aux vapeurs d'iode. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. A 20 mg environ de propylthiouracile, ajoutez 8 mL d'*eau de brome R* et agitez pendant quelques minutes. Portez à ébullition jusqu'à décoloration, laissez refroidir et filtrez. Au filtrat, ajoutez 2 mL de *solution de chlorure de baryum R1*. Il se forme un précipité blanc. Ajoutez 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Le précipité ne se colore pas en violet.

ESSAI

Impureté A et substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice* GF_{254} *pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,1 g de propylthiouracile dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *propylthiouracile SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 50 mg de *thiourée R* dans du *méthanol R* et diluez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 0,1 volume d'*acide acétique glacial R*, de 6 volumes de *2-propanol R* et de 50 volumes de *chloroforme R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm, puis exposez la plaque à des vapeurs d'iode pendant 10 min. S'il apparaît une tache correspondant à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent). S'il apparaît d'autres taches que la tache principale et que la tache correspondant à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de propylthiouracile satisfait à l'essai limite F des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution étalon à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de propylthiouracile, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de propylthiouracile, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

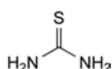
A 0,300 g de propylthiouracile, ajoutez 30 mL d'*eau R* et 30,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Chauffez à ébullition en agitant jusqu'à dissolution complète. Ajoutez 50 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* en agitant, faites bouillir doucement pendant 5 min et refroidissez. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé est égal à la somme du volume initialement ajouté et du volume utilisé dans le titrage final.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 8,511 mg de $C_7H_{10}N_2OS$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

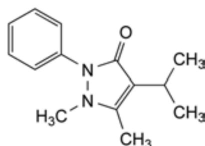


A. thiourée.

01/2008:0636

PROPYPHÉNAZONE

Propyphenazonum



$C_{14}H_{18}N_2O$ M_r 230,3

[479-92-5]

DÉFINITION

La propyphénazone contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 1,5-diméthyl-4-(1-méthyléthyl)-2-phényl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche à faiblement jaunâtre, peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) de la propyphénazone est de 102 °C à 106 °C.
B. Examinez la propyphénazone par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *propyphénazone SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.
C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).
D. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,1 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Il apparaît une coloration rouge-brun qui vire au jaune par addition de 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2 g de propyphénazone dans un mélange à volumes égaux d'*alcool R* et d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même mélange de solvants.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Ajoutez 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est colorée en rose. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution se décolore, puis vire à l'orange ou au rouge par addition de 0,2 mL de *solution de rouge de méthyle R*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* HF_{254} *R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,40 g de propyphénazone dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 5 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 80 mg de *propyphénazone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes de *butanol R*, de 45 volumes de *cyclohexane R* et de 45 volumes d'*acétate d'éthyle R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud pendant 15 min. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent). Pulvérisez un mélange à volumes égaux de *solution de ferricyanure de potassium R* et de *solution de chlorure ferrique R1*. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de propyphénazone satisfait à l'essai limite C (10 ppm). Préparez le témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée sous vide à 60 °C pendant 4 h sur 1,000 g de propyphénazone, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 0,5 g de propyphénazone, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

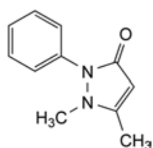
Dissolvez 0,2000 g de propyphénazone dans 10 mL d'*acide acétique anhydre R* et ajoutez 75 mL de *chlorure d'éthylène R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* et déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 23,03 mg de $C_{14}H_{18}N_2O$.

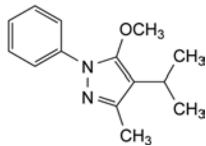
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

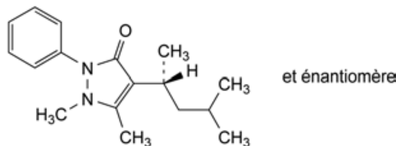
IMPURETÉS



A. 1,5-diméthyl-2-phényl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one (phénazone),



B. 5-méthoxy-3-méthyl-4-(1-méthyléthyl)-1-phényl-1*H*-pyrazole,



C. 4-[(1*RS*)-1,3-diméthylbutyl]-1,5-diméthyl-2-phényl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one.

01/2011:0686

PROTAMINE (CHLORHYDRATE DE)

Protamini hydrochloridum

DÉFINITION

Le chlorhydrate de protamine est le chlorhydrate de peptides basiques extraits du sperme ou de la laitance de poisson, provenant plus particulièrement d'espèces de la famille des *Salmonidae* et des *Clupeidae*. En solution, il se lie à l'héparine en inhibant son activité anticoagulante et en entraînant sa précipitation dans les conditions du titrage. 1 mg de chlorhydrate de protamine, calculé par rapport à la substance desséchée, précipite une quantité d'héparine correspondant au minimum à 100 UI.

PRODUCTION

Les animaux à partir desquels le chlorhydrate de protamine est obtenu répondent aux exigences de santé pour les animaux destinés à la consommation humaine.

Le procédé de production fait l'objet d'une validation permettant de démontrer que le produit satisferait à l'essai suivant s'il lui était appliqué.

Toxicité anormale (*2.6.9*). Injectez à chaque souris 0,5 mg de chlorhydrate de protamine dissous dans 0,5 mL d'*eau pour préparations injectables R*.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 40 to – 60 (substance desséchée).

Dissolvez 1,000 g de chlorhydrate de protamine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

B. Le chlorhydrate de protamine donne un précipité dans les conditions du titrage.

C. A 0,5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 4,5 mL d'*eau R*, 1,0 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 100 g/L et 1,0 mL d'une solution d'*α-naphtol R* à 0,2 g/L. Mélangez et refroidissez à 5 °C. Ajoutez 0,5 mL de *solution d'hypobromite de sodium R*. Il apparaît une intense coloration rouge.

D. Chauffez 2 mL de solution S dans un bain-marie à 60 °C. Ajoutez 0,1 mL de *solution de sulfate mercurique R*. Mélangez. Il ne se forme pas de précipité. Refroidissez dans de l'eau glacée. Il se forme un précipité.

E. Le chlorhydrate de protamine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,50 g de chlorhydrate de protamine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 or J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

A 2,5 mL de solution S, ajoutez 7,5 mL d'*eau R*.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,1 à toutes les longueurs d'onde entre 260 nm et 280 nm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 5,0 mL avec de l'*eau R*.

Chlorure : 12,3 pour cent à 19,0 pour cent (substance desséchée).

Dissolvez 0,400 g de chlorhydrate de protamine dans 50 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*acide nitrique dilué R*, 25,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et 2 mL de *phtalate de dibutyle R*, puis agitez. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 2 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2*, en agitant énergiquement à l'approche du virage.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 3,545 mg de Cl.

Sulfate : au maximum 4,0 pour cent (substance desséchée).

Dissolvez 0,500 g de chlorhydrate de protamine dans 200 mL d'*eau distillée R*, ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et chauffez à ébullition. Ajoutez, goutte à goutte, 10 mL d'une solution chaude de *chlorure de baryum R* à 100 g/L, en agitant à l'aide d'une baguette de verre. Couvrez d'un verre de montre et laissez reposer au bain-marie pendant 2 h de façon à obtenir un précipité granuleux de sulfate de baryum. Au surnageant limpide, ajoutez 0,1 mL d'une solution de *chlorure de baryum R* à 100 g/L. S'il apparaît un trouble, répétez la précipitation. Dans un creuset de porcelaine préalablement calciné et taré, transférez quantitativement le précipité et lavez-le avec de l'*eau distillée R* chaude jusqu'à ce que l'addition de *solution de nitrate d'argent R1* au filtrat n'entraîne plus l'apparition d'une opalescence. Calcinez le précipité à 600 ± 50 °C pendant 1 h. Laissez refroidir dans un dessiccateur et pesez.

1 mg de résidu correspond à 0,412 mg de SO_4.

Baryum : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de protamine dans de l'*eau distillée R*, ajoutez 1 mL d'une solution de *chlorure de césium R* à 250 g/L et 0,2 mL d'*acide chlorhydrique R*, puis complétez à 20,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Solution témoin. Prélevez 1,0 mL de *solution à 50 ppm de baryum (Ba) R*, ajoutez 5 mL d'une solution de *chlorure de césium R* à 250 g/L et 1 mL d'*acide chlorhydrique R*, puis complétez à 100,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Source : lampe à cathode creuse au baryum.

Longueur d'onde : 553,3 nm.

Flamme : air-acétylène-oxyde nitreux d'une composition appropriée.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez en chauffant 1,0 g de chlorhydrate de protamine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Mercure : au maximum 10 ppm.

Dans une fiole conique à bouchon rodé de 250 mL, introduisez 2,0 g de chlorhydrate de protamine. Ajoutez 20 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide nitrique R* et d'*acide sulfurique R*. Chauffez à reflux pendant 1 h, puis refroidissez. Diluez avec précaution dans de l'*eau R* et chauffez à ébullition jusqu'à disparition des vapeurs nitreuses. Refroidissez la solution et complétez avec précaution à 200,0 mL avec de l'*eau R,* puis mélangez et filtrez. Dans une ampoule à décantation, transvasez 50,0 mL de filtrat et agitez successivement avec de petits volumes de *chloroforme R* jusqu'à ce que la dernière quantité de *chloroforme R* ajouté reste incolore (rejetez chaque fois la phase chloroformique). A la phase aqueuse, ajoutez 25 mL d'*acide sulfurique dilué R,* 115 mL d'*eau R* et 10 mL d'une solution de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* à 200 g/L. Titrez par la *solution de dithizone R2* en agitant 20 fois le mélange après chaque addition de solution titrante. Vers la fin du titrage, décantez la phase chloroformique et rejetez-la. Titrez jusqu'à coloration vert-bleu. Calculez la quantité de mercure dans le chlorhydrate de protamine en prenant comme équivalent le nombre de microgrammes de mercure par millilitre de solution titrante, obtenu dans la détermination du titre de la *solution de dithizone R2*.

Azote : 23,0 pour cent à 27,0 pour cent (substance desséchée).

Déterminez la teneur en azote après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*) sur 10,0 mg de chlorhydrate de protamine en chauffant pendant 3-4 h.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate de protamine satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de chlorhydrate de protamine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 7,0 UI/mg, si le chlorhydrate de protamine est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Solution à examiner (a). Dissolvez 15,0 mg de chlorhydrate de protamine dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 3,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 3,0 mL avec de l'*eau R*.

Utilisez comme solution titrante de l'*héparine sodique PBR* diluée 6 fois avec de l'*eau R* ; prélevez, par exemple, 1,7 mL d'*héparine sodique PBR* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Effectuez en double le titrage de chaque solution à examiner. Dans la cuve d'un colorimètre approprié, introduisez un volume exactement mesuré de la solution à titrer, par exemple, 1,5 mL. Placez la cuve dans l'appareil et choisissez une longueur d'onde appropriée dans la région du visible (aucune n'est critique). Titrez en ajoutant de petits volumes de solution titrante jusqu'à ce qu'une augmentation nette de l'absorbance soit observée et notez le volume total de solution titrante utilisé.

Procédez à 3 essais indépendants. Calculez, pour chaque titrage individuel, le nombre d'Unités Internationales d'héparine correspondant au volume de solution titrante ajouté au point de fin de titrage, par milligramme de chlorhydrate de protamine. L'activité du chlorhydrate de protamine est égale à la moyenne des 18 titrages effectués. Vérifiez la linéarité des réponses à l'aide des méthodes statistiques habituelles (*5.3,* par exemple). Calculez les 3 écarts types correspondant aux résultats obtenus avec chacune des 3 solutions à examiner. Calculez les 3 écarts types correspondant aux résultats obtenus lors de chacun des 3 essais indépendants. L'essai n'est valable que si chacun des 6 écarts types est inférieur à 5 pour cent de la moyenne.

CONSERVATION

En récipient étanche, à fermeture inviolable. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

01/2011:0569

PROTAMINE (SULFATE DE)

Protamini sulfas

[9009-65-8]

DÉFINITION

Le sulfate de protamine est le sulfate de peptides basiques extraits du sperme ou de la laitance de poisson, provenant plus particulièrement d'espèces de la famille des *Salmonidae* et *Clupeidae*. En solution, il se lie à l'héparine en inhibant son activité anticoagulante et en entraînant sa précipitation dans les conditions du titrage. 1 mg de sulfate de protamine, calculé par rapport à la substance desséchée, précipite une quantité d'héparine correspondant au minimum à 100 UI.

PRODUCTION

Les animaux à partir desquels le sulfate de protamine est obtenu répondent aux exigences de santé pour les animaux destinés à la consommation humaine.

Le procédé de production fait l'objet d'une validation permettant de démontrer que le produit satisferait à l'essai suivant s'il lui était appliqué.

Toxicité anormale (*2.6.9*). Injectez à chaque souris 0,5 mg de sulfate de protamine dissous dans 0,5 mL d'*eau pour préparations injectables R*.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 65 à – 85 (substance desséchée).

   Dissolvez 1,000 g de sulfate de protamine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide.

B. Le sulfate de protamine donne un précipité dans les conditions du titrage.

C. A 0,5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 4,5 mL d'*eau R,* 1,0 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 100 g/L et 1,0 mL d'une solution d'*α-naphtol R* à 0,2 g/L. Mélangez et refroidissez à 5 °C. Ajoutez 0,5 mL de *solution d'hypobromite de sodium R*. Il apparaît une intense coloration rouge.

D. Chauffez 2 mL de solution S dans un bain-marie à 60 °C. Ajoutez 0,1 mL de *solution de sulfate mercurique R*. Mélangez. Il ne se forme pas de précipité. Après refroidissement dans de l'eau glacée, il se forme un précipité.

E. Le sulfate de protamine donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,20 g de sulfate de protamine dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 ou J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

A 2,5 mL de solution S, ajoutez 7,5 mL d'*eau R*.

Monographies P

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,1 à toutes les longueurs d'onde entre 260 nm et 280 nm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 5,0 mL avec de l'*eau R*.

Sulfate : 16 pour cent à 24 pour cent (substance desséchée).

Dans un vase à précipiter, dissolvez 0,150 g de sulfate de protamine dans 15 mL d'*eau distillée R*. Ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Chauffez à ébullition et ajoutez lentement 10 mL d'une solution de *chlorure de baryum R* à 100 g/L, en maintenant l'ébullition. Couvrez le vase à précipiter et laissez reposer au bain-marie pendant 1 h. Filtrez. Lavez le précipité à plusieurs reprises à l'aide de petits volumes d'*eau R* chaude. Séchez et incinérez à 600 ± 50 °C jusqu'à masse constante.

1,0 g de résidu correspond à 0,4117 g de SO_4.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez en chauffant 1,0 g de sulfate de protamine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Mercure : au maximum 10 ppm.

Dans une fiole conique de 250 mL à bouchon rodé, introduisez 2,0 g de sulfate de protamine. Ajoutez 20 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide nitrique R* et d'*acide sulfurique R*. Chauffez à reflux pendant 1 h, puis refroidissez. Diluez avec précaution dans de l'*eau R* et chauffez à ébullition jusqu'à disparition des vapeurs nitreuses. Refroidissez la solution et complétez avec précaution à 200,0 mL avec de l'*eau R*, puis mélangez et filtrez. Dans une ampoule à décantation, transvasez 50,0 mL de filtrat et agitez successivement avec de petits volumes de *chloroforme R* jusqu'à ce que la dernière quantité de *chloroforme R* ajouté reste incolore (rejetez chaque fois la phase chloroformique). A la phase aqueuse, ajoutez 25 mL d'*acide sulfurique dilué R*, 115 mL d'*eau R* et 10 mL d'une solution de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* à 200 g/L. Titrez par la *solution de dithizone R2* en agitant 20 fois le mélange après chaque addition de solution titrante. Vers la fin du titrage, laissez séparer la phase chloroformique et rejetez-la. Titrez jusqu'à coloration vert-bleu. Calculez la quantité de mercure dans le sulfate de protamine en prenant comme équivalent le nombre de microgrammes de mercure par millilitre de solution titrante, obtenu dans la détermination du titre de la *solution de dithizone R2*.

Azote : 21,0 pour cent à 26,0 pour cent (substance desséchée).

Déterminez la teneur en azote après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*) sur 10,0 mg de sulfate de protamine en chauffant pendant 3-4 h.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de sulfate de protamine satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de sulfate de protamine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 7,0 UI/mg, si le sulfate de protamine est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

TITRAGE

Solution à examiner (a). Dissolvez 15,0 mg de sulfate de protamine dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 3,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 3,0 mL avec de l'*eau R*.

Utilisez comme solution titrante de l'*héparine sodique PBR* diluée 6 fois dans de l'*eau R* ; prélevez par exemple 1,7 mL d'*héparine sodique PBR* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Effectuez en double le titrage de chaque solution à examiner. Dans la cuve d'un colorimètre approprié, introduisez un volume exactement mesuré de la solution à titrer, par exemple 1,5 mL. Placez la cuve dans l'appareil et choisissez une longueur d'onde appropriée dans la région du visible (aucune n'est critique). Titrez en ajoutant de petits volumes de solution titrante jusqu'à ce qu'une augmentation nette de l'absorbance soit observée et notez le volume total de solution titrante utilisé.

Procédez à 3 essais indépendants. Calculez, pour chaque titrage individuel, le nombre d'Unités Internationales d'héparine correspondant au volume de solution titrante ajouté au point de fin de titrage, par milligramme de sulfate de protamine. L'activité du sulfate de protamine est égale à la moyenne des 18 titrages effectués. Vérifiez la linéarité des réponses à l'aide des méthodes statistiques habituelles (*5.3*, par exemple). Calculez les 3 écarts types correspondant aux résultats obtenus avec chacune des 3 solutions à examiner. Calculez les 3 écarts types correspondant aux résultats obtenus lors de chacun des 3 essais indépendants. L'essai n'est valable que si chacun des 6 écarts types est inférieur à 5 pour cent de la moyenne.

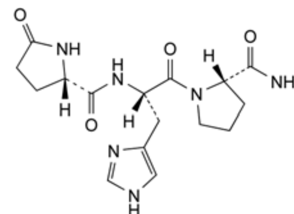
CONSERVATION

En récipient étanche, à fermeture inviolable. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

01/2008:1144

PROTIRÉLINE

Protirelinum



$C_{16}H_{22}N_6O_4$ M_r 362,4

[24305-27-9]

DÉFINITION

5-Oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-prolinamide.

Tripeptide de synthèse ayant la même séquence d'acides aminés que la neurohormone hypothalamique naturelle, qui stimule la synthèse et la libération de la thyrotropine.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre et exempte d'acide acétique).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche à blanc-jaune, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *protiréline SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.
   Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Aspect de la solution. Une solution de protiréline à 10 g/L est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 62 à – 70 (substance anhydre et exempte d'acide acétique).

Dissolvez 10 mg de protiréline dans 1,0 mL d'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 mg de protiréline dans la phase mobile A et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *D-His-protiréline SCR* dans un volume approprié de phase mobile A, de façon à obtenir une concentration de 1 mg/mL. Préparez un mélange à volumes égaux de cette solution et de la solution à examiner.

Solution témoin (b). Prélevez 0,2 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm) à particules sphériques présentant un diamètre de pores de 12 nm.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : un mélange de 100 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R*, de 1900 mL d'*eau R* et de 2,0 g d'*octanesulfonate de sodium R*, contenant 2,5 mL/L de *solution d'hydroxyde de tétraéthylammonium R* ; ajustez à pH 3,5 avec de l'*acide phosphorique R*,
– *phase mobile B* : un mélange de 300 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R*, de 1700 mL d'*eau R* et de 2,0 g d'*octanesulfonate de sodium R*, contenant 2,5 mL/L de *solution d'hydroxyde de tétraéthylammonium R* ; ajustez à pH 3,5 avec de l'*acide phosphorique R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	74 → 41	26 → 59
30 - 35	41 → 74	59 → 26
35 - 50	74	26

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 μL.

Rétention relative par rapport à la protiréline (temps de rétention = environ 18 min) : impureté C = environ 0,2 ; impureté D = environ 0,68 ; impureté A = environ 0,91 ; impureté B = environ 0,95 ; impureté E = environ 1,08.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté A et la protiréline,
– *facteur de symétrie* : 0,9 à 1,2 pour le pic dû à la protiréline.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Acide acétique (*2.5.34*) : au maximum 2,0 pour cent.

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de protiréline dans un mélange de 5 volumes de phase mobile B et de 95 volumes de phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 7,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de protiréline.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,7 UI/mg, si la protiréline est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'un flacon de *protiréline SCR* dans un volume approprié de phase mobile A de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL.

Calculez la teneur en protiréline ($C_{16}H_{22}N_6O_4$) à partir de la surface des pics des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin, et de la teneur déclarée en $C_{16}H_{22}N_6O_4$ de la *protiréline SCR*.

CONSERVATION

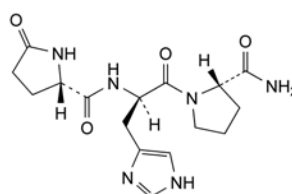
En récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

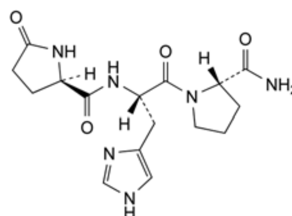
L'étiquette indique la masse de peptide contenu dans le récipient.

IMPURETÉS

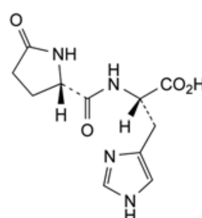
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



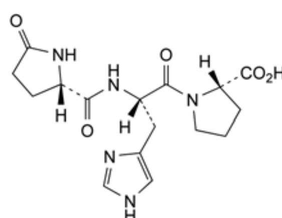
A. 5-oxo-L-prolyl-D-histidyl-L-prolinamide,



B. 5-oxo-D-prolyl-L-histidyl-L-prolinamide,

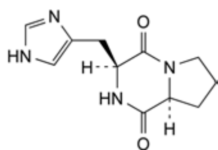


C. 5-oxo-L-prolyl-L-histidine,



D. 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-proline,

Monographies P

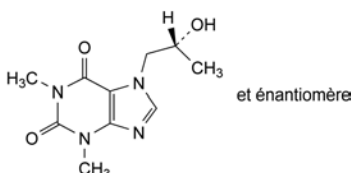


E. (3*S*,8a*S*)-3-(1*H*-imidazol-4-ylméthyl)hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-1,4-dione (cyclo(-L-histidyl-L-prolyl-)).

01/2008:0526
corrigé 6.0

PROXYPHYLLINE

Proxyphyllinum



$C_{10}H_{14}N_4O_3$ M_r 238,2
[603-00-9]

DÉFINITION

La proxyphylline contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 7-[(2*RS*)-2-hydroxypropyl]-1,3-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, C, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) de la proxyphylline est de 134 °C à 136 °C.

B. Examinez la proxyphylline par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *proxyphylline SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles préparées à partir de 0,5 mg à 1 mg de substance pour 0,3 g de *bromure de potassium R*.

C. Dissolvez 1 g de proxyphylline dans 5 mL d'*anhydride acétique R* et chauffez à reflux pendant 15 min. Laissez refroidir, puis ajoutez 100 mL d'un mélange de 20 volumes d'*éther R* et de 80 volumes d'*éther de pétrole R*. Refroidissez dans de l'eau glacée pendant 20 min au moins en agitant de temps en temps. Filtrez et lavez le précipité avec le mélange de 20 volumes d'*éther R* et de 80 volumes d'*éther de pétrole R*. Laissez cristalliser dans l'*alcool R* et séchez les cristaux sous vide. Le point de fusion (*2.2.14*) des cristaux est de 87 °C à 92 °C.

D. La proxyphylline donne la réaction des xanthines (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de proxyphylline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,25 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. La solution est colorée en jaune ou en vert. Le virage au bleu de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* HF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,3 g de proxyphylline dans un mélange de 20 volumes d'*eau R* et de 30 volumes de *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants. Préparez extemporanément.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 0,2 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *théophylline R* dans du *méthanol R*, ajoutez 0,3 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R*, de 10 volumes d'*éthanol R* et de 90 volumes de *chloroforme R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparait d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent) et une seule d'entre elles peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (400 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de proxyphylline, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de proxyphylline, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Afin d'éviter un échauffement trop important du milieu réactionnel, mélangez soigneusement pendant le titrage et arrêtez le titrage immédiatement après le point de fin de titrage.

Dissolvez 0,200 g de proxyphylline dans 3,0 mL d'*acide formique anhydre R* et ajoutez 50,0 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 23,82 mg de $C_{10}H_{14}N_4O_3$.

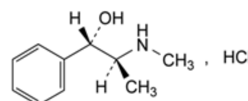
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

07/2008:1367

PSEUDOÉPHÉDRINE (CHLORHYDRATE DE)

Pseudoephedrini hydrochloridum



$C_{10}H_{16}ClNO$ M_r 201,7
[345-78-8]

Monographies P

DÉFINITION

Chlorhydrate de (1*S*,2*S*)-2-(méthylamino)-1-phénylpropan-1-ol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, assez soluble dans le chlorure de méthylène.

F : environ 184 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de pseudoéphédrine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate de pseudoéphédrine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate d'éphédrine SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 5 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *chlorure de méthylène R, ammoniaque concentrée R, 2-propanol R* (5:15:80 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 110 °C pendant 5 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,25 g de chlorhydrate de pseudoéphédrine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ; la solution est jaune. Ajoutez 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ; la solution est rouge.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 61,0 à + 62,5 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *chlorhydrate d'éphédrine SCR* (impureté A) dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *chlorhydrate d'éphédrine SCR* (impureté A) dans 5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice phénylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 6 volumes de *méthanol R* et 94 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 11,6 g/L préalablement ajustée à pH 4,0 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 257 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la pseudoéphedrine.

Rétention relative par rapport à la pseudoéphédrine (temps de rétention = environ 18 min) : impureté A = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la pseudoéphedrine ; si nécessaire, réduisez la teneur en méthanol dans la phase mobile.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),

– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de pseudoéphédrine.

DOSAGE

Dissolvez 0,170 g de chlorhydrate de pseudoéphédrine dans 30 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

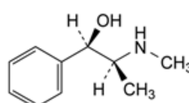
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 20,17 mg de $C_{10}H_{16}ClNO$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A*.



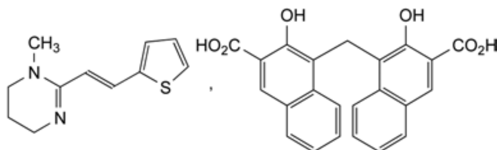
A. (1*R*,2*S*)-2-(méthylamino)-1-phénylpropan-1-ol (éphédrine).

Monographies P

01/2008:1680
corrigé 6.0

PYRANTEL (EMBONATE DE)

Pyranteli embonas



$C_{34}H_{30}N_2O_6S$ M_r 594,7
[22204-24-6]

DÉFINITION

Hydrogéno-4,4′-méthylènebis(3-hydroxynaphtalène-2-carboxylate) de 1-méthyl-2-[(*E*)-2-(thiophén-2-yl)éthényl]-1,4,5,6-tétrahydropyrimidine.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaune pâle ou jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le diméthylsulfoxyde, pratiquement insoluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *embonate de pyrantel SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément et conservez-les strictement à l'abri de la lumière pendant toute la durée de l'essai.*

Mélange de solvants. Mélangez 5 volumes d'*acide acétique glacial R* avec 5 volumes d'*eau R* et ajoutez 2 volumes de *diéthylamine R* en refroidissant.

Solution à examiner. Dissolvez 80 mg d'embonate de pyrantel dans 7 mL du mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté A de pyrantel SCR* dans le mélange de solvants ; ajoutez 2,5 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélange de solvants, *acétonitrile pour chromatographie R* (72:928 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 288 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du pyrantel.

Rétention relative par rapport au pyrantel (temps de rétention = environ 11 min) : acide embonique = environ 0,5 ; impureté A = environ 1,3 ; impureté B = environ 1,8 (l'impureté A donne également un pic d'embonate).

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus au pyrantel et à l'impureté A.

Limites :

- *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté B par 0,4,
- *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
- *impureté B* : au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
- *somme des impuretés autres que A et B* : au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 360 ppm.

A 0,46 g d'embonate de pyrantel, ajoutez 10 mL d'*acide nitrique dilué R* et 30 mL d'*eau R* puis chauffez au bain-marie pendant 5 min. Refroidissez, complétez à 50 mL avec de l'*eau R*, mélangez soigneusement et filtrez.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,1 pour cent.

A 0,50 g d'embonate de pyrantel ajoutez 2,5 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min, agitez pendant 2 min, refroidissez et filtrez.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 75 ppm.

Calcinez 0,66 g d'embonate de pyrantel à 800 ± 50 °C pendant 2 h, dissolvez le résidu dans 2,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* en chauffant légèrement pendant 10 min. Refroidissez et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : maximum 20 ppm.

1,0 g d'embonate de pyrantel satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 3 h sur 1,000 g d'embonate de pyrantel.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'embonate de pyrantel.

DOSAGE

A 0,450 g d'embonate de pyrantel ajoutez 10 mL d'*anhydride acétique R* et 50 mL d'*acide acétique glacial R*. Chauffez à 50 °C et agitez pendant 10 min. Laissez refroidir (la solution obtenue n'est pas limpide). Titrez avec de l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

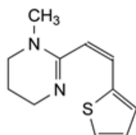
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 59,47 mg de $C_{34}H_{30}N_2O_6S$.

CONSERVATION

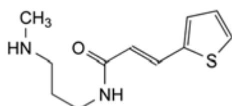
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. 1-méthyl-2-[(*Z*)-2-(thiophén-2-yl)éthényl]-1,4,5,6-tétrahydropyrimidine,

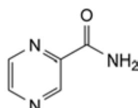


B. (*E*)-*N*-[3-(méthylamino)propyl]-3-(thiophén-2-yl)prop-2-énamide.

01/2008:0859
corrigé 6.0

PYRAZINAMIDE

Pyrazinamidum



$C_5H_5N_3O$ M_r 123,1
[98-96-4]

DÉFINITION

Le pyrazinamide contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 100,5 pour cent de pyrazine-2-carboxamide, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, assez soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) du pyrazinamide est de 188 °C à 191 °C.

B. Dissolvez 50,0 mg de pyrazinamide dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant (solution (a)). Prélevez 1,0 mL de solution (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Examinée de 290 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 310 nm. Prélevez 2,0 mL de solution (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Examinée de 230 nm à 290 nm, la solution présente un maximum d'absorption à 268 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 640 à 680.

C. Examinez le pyrazinamide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *pyrazinamide SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles. Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*alcool R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

D. Dissolvez 0,1 g de pyrazinamide dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL de *solution de sulfate ferreux R2*. La solution devient orange. Ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. La coloration de la solution vire au bleu foncé.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g de pyrazinamide dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 25 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ; la solution est colorée en rouge. Ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ; la solution est incolore. Ajoutez 0,15 mL de *solution de rouge de méthyle R* ; la solution est colorée en rouge.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g de pyrazinamide dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 50 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acide nicotinique SCR* dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*. Ajoutez 1 mL de solution à examiner et complétez à 10 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Déposez séparément sur la plaque 20 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 20 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches principales nettement séparées.

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de pyrazinamide satisfait à l'essai C des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 2,00 g de pyrazinamide, la teneur en eau n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

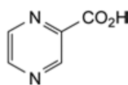
Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de pyrazinamide, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de pyrazinamide dans 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 12,31 mg de $C_5H_5N_3O$.

IMPURETÉS

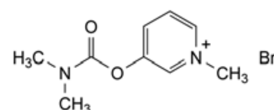


A. acide pyrazine-2-carboxylique.

01/2008:1255
corrigé 6.0

PYRIDOSTIGMINE (BROMURE DE)

Pyridostigmini bromidum



$C_9H_{13}BrN_2O_2$ M_r 261,1
[101-26-8]

Monographies P

DÉFINITION

Bromure de 3-(diméthylcarbamoyloxy)-1-méthylpyridinium.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline déliquescente, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *bromure de pyridostigmine SCR*.

B. Le bromure de pyridostigmine donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de bromure de pyridostigmine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 40 mL de solution S ajoutez quelques gouttes de *solution de rouge de méthyle R*. A 20 mL de cette solution, ajoutez 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,02 M*. La solution est jaune. Aux 20 mL restants, ajoutez 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,02 M*. La solution est rouge.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de bromure de pyridostigmine dans la phase mobile chauffée à environ 40 °C. Laissez refroidir et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 4 mg d'*impureté A de pyridostigmine SCR* et 4 mg de *bromure de pyridostigmine SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5-10 μm).

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*acétonitrile R* et 70 volumes d'une solution de *dodécylsulfate de sodium R* à 4,33 g/L ajustée à pH 2,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la pyridostigmine.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à la pyridostigmine et à l'impureté A.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent), un seul de ces pics peut présenter une surface supérieure à celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) et un seul autre pic peut présenter une surface supérieure à 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de bromure de pyridostigmine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin en utilisant 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de bromure de pyridostigmine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bromure de pyridostigmine.

DOSAGE

Dissolvez 0,230 g de bromure de pyridostigmine dans 10 mL d'*acide acétique anhydre R*. Ajoutez 40 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

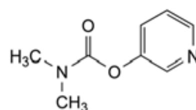
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 26,11 mg de $C_9H_{13}BrN_2O_2$.

CONSERVATION

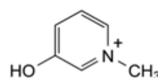
En récipient étanche à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B.*



A. diméthylcarbamate de pyridin-3-yle,

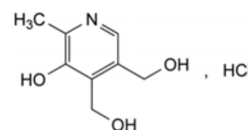


B. 3-hydroxy-1-méthylpyridinium.

01/2010:0245
corrigé 7.0

PYRIDOXINE (CHLORHYDRATE DE)

Pyridoxini hydrochloridum



$C_8H_{12}ClNO_3$ M_r 205,6

[58-56-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (5-hydroxy-6-méthylpyridine-3,4-diyl)diméthanol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 205 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution A. Prélevez 1,0 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 50,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Solution B. Prélevez 1,0 mL de solution A et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Solution C. Prélevez 1,0 mL de solution A et complétez à 100,0 mL avec la solution de phosphate monopotassique 0,025 M + phosphate disodique 0,025 M décrite dans le chapitre *2.2.3*.

Régions spectrales : 250-350 nm pour la solution B ; 220-350 nm pour la solution C.

Maximums d'absorption : 288-296 nm pour la solution B ; 248-256 nm et 320-327 nm pour la solution C.

Absorbances spécifiques aux maximums d'absorption :
- 425 à 445 pour la solution B à 288-296 nm,
- 175 à 195 pour la solution C à 248-256 nm,
- 345 à 365 pour la solution C à 320-327 nm.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de pyridoxine SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de pyridoxine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 0,10 g de *chlorhydrate de pyridoxine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, chlorure de méthylène R, tétrahydrofurane R, acétone R* (9:13:13:65 *V/V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : dans une cuve non saturée, sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *carbonate de sodium R* à 50 g/L dans un mélange de 30 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 70 volumes d'*eau R* ; faites sécher dans un courant d'air ; pulvérisez une solution de *dichloroquinonechlorimide R* à 1 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et examinez immédiatement.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. La solution S donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de chlorhydrate de pyridoxine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 2,4 à 3,0 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de chlorhydrate de pyridoxine dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 2,5 mg d'*impureté A de pyridoxine SCR* et 2,5 mg de *chlorhydrate de 4-déoxypyridoxine R* (impureté B) dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 2,72 g de *phosphate monopotassique R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 5 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la pyridoxine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Rétention relative par rapport à la pyridoxine (temps de rétention = environ 12 min) : impureté A = environ 1,7 ; impureté B = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :
- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés A et B.

Limites :
- *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur multipliez la surface du pic de l'impureté B par 1,5,
- *impureté B* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de pyridoxine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de pyridoxine.

DOSAGE

Afin d'éviter un échauffement trop important du milieu réactionnel, mélangez soigneusement pendant le titrage et arrêtez le titrage immédiatement après le point de fin de titrage.

Dissolvez 0,150 g de chlorhydrate de pyridoxine dans 5 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,56 mg de $C_8H_{12}ClNO_3$.

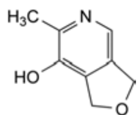
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

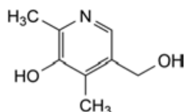
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A*.



A. 6-méthyl-1,3-dihydrofuro[3,4-*c*]pyridin-7-ol,

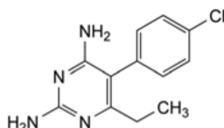


B. 5-(hydroxyméthyl)-2,4-diméthylpyridin-3-ol.

01/2008:0288
corrigé 6.0

PYRIMÉTHAMINE

Pyrimethaminum



$C_{12}H_{13}ClN_4$ M_r 248,7

[58-14-0]

DÉFINITION

La pyriméthamine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 5-(4-chlorophényl)-6-éthylpyrimidine-2,4-diamine, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, sensiblement blanche ou cristaux incolores, pratiquement insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) de la pyriméthamine est de 239 °C à 243 °C.

B. Dissolvez 0,14 g de pyriméthamine dans de l'*éthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Examinée de 250 nm à 300 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 272 nm et un minimum d'absorption à 261 nm. L'absorbance spécifique au maximum est de 310 à 330.

C. Examinez la pyriméthamine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *pyriméthamine SCR*.

D. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Monographies
P

ESSAI

Solution S. Agitez 1,0 g de pyriméthamine avec 50 mL d'*eau distillée R* pendant 2 min et filtrez.

Aspect de la solution. *Préparez la solution immédiatement avant l'emploi*. Dissolvez 0,25 g de pyriméthamine dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 3 volumes de *chlorure de méthylène R*, puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. La solution est incolore. Le virage au rose de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. Après addition de 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*, la solution est rouge ou orangée.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*. *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,25 g de pyriméthamine dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chloroforme R* et complétez à 25 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chloroforme R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,1 g de *pyriméthamine SCR* dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chloroforme R* et complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 2,5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chloroforme R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chloroforme R*.

Déposez sur la plaque 20 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 4 volumes de *chloroforme R*, de 8 volumes de *propanol R*, de 12 volumes d'*acide acétique glacial R* et de 76 volumes de *toluène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*). 15 mL de solution S satisfont à l'essai limite des sulfates (80 ppm). Préparez le témoin avec un mélange de 2,5 mL de *solution à 10 ppm de sulfate* (SO_4) *R* et de 12,5 mL d'*eau distillée R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 0,50 g de pyriméthamine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de pyriméthamine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de pyriméthamine dans 25 mL d'*acide acétique anhydre R* en chauffant doucement, puis refroidissez. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 24,87 mg de $C_{12}H_{13}ClN_4$.

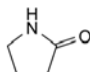
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

07/2009:2180

PYRROLIDONE

Pyrrolidonum



C_4H_7NO M_r 85,1
[616-45-5]

DÉFINITION

Pyrrolidin-2-one.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore ou légèrement grisâtre, ou cristaux blancs ou sensiblement blancs, ou aiguilles cristallines incolores.

Solubilité : miscible à l'eau, à l'éthanol à 96 pour cent et à la plupart des solvants organiques usuels.

F : environ 25 °C, la substance fondue reste liquide à des températures inférieures au point de fusion.

Eb : environ 245 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *pyrrolidone SCR.*

B. Densité (*2.2.5*) : 1,112 à 1,115.

C. Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,487 à 1,490.

ESSAI

Utilisez la substance en fusion pour tous les essais.

Aspect de la substance. La pyrrolidone est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 7 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Alcalinité. A 100 mL d'*eau R*, ajoutez 1,0 mL de *solution de bleu de bromothymol R1* et ajustez à coloration verte avec de l'*hydroxyde de potassium 0,02 M* ou de l'*acide chlorhydrique 0,02 M*. A 50 mL de cette solution, ajoutez 20 mL de pyrrolidone et titrez par l'*acide chlorhydrique 0,02 M* jusqu'à retour à la coloration initiale. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 8,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,02 M*.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Pyrrolidone.

Solution témoin (a). Dissolvez 1 mL de pyrrolidone et 1 mL de *N-méthylpyrrolidone R* (impureté C) dans du *chlorure de méthylène R* puis complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 1,1 g de pyrrolidone dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 1 mL de *butyrolactone R* (impureté B) et 1 mL de *butane-1,4-diol R* (impureté A) dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film 5 µm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 1,3 mL/min.

Rapport de division : 1:80.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 18,75	100 → 250
	18,75 - 30	250
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 0,1 µL.

Rétention relative par rapport à la pyrrolidone (temps de rétention = environ 13 min) : impureté B = environ 0,73 ; impureté A = environ 0,76 ; impureté C = environ 0,97.

Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté C.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté C et à la pyrrolidone.

Limites :

– *impureté B* : au maximum 0,5 pour cent,
– *impuretés A, C* : pour chaque impureté, au maximum 0,15 pour cent,
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent,
– *total* : au maximum 0,7 pour cent,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 4,0 g de pyrrolidone dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g de pyrrolidone.

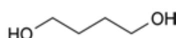
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de pyrrolidone.

CONSERVATION

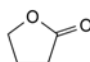
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

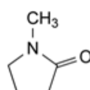
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. butane-1,4-diol,



B. dihydrofuran-2(3*H*)-one (γ-butyrolactone),



C. 1-méthylpyrrolidin-2-one (*N*-méthylpyrrolidone).

Monographies P

Monographies
P

Q

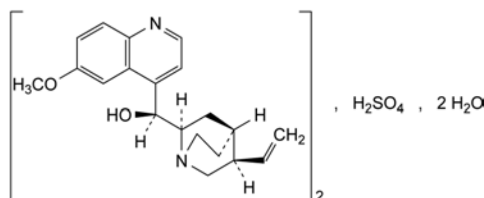
Quinidine (sulfate de)....................3045
Quinine (chlorhydrate de)....................3046
Quinine (sulfate de)....................3048

Monographies
Q-S

01/2008:0017

QUINIDINE (SULFATE DE)

Chinidini sulfas



$C_{40}H_{50}N_4O_8S,2H_2O$ M_r 783

[6591-63-5]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent de monosulfate d'alcaloïdes, exprimé en sulfate de bis[(*S*)-[(2*R*,4*S*,5*R*)-5-éthényl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-méthoxyquinoléin-4-yl)méthanol] (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou fines aiguilles soyeuses, incolores.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans l'eau bouillante et dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de sulfate de quinidine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,10 g de *sulfate de quinidine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *diéthylamine R, éther R, toluène R* (10:24:40 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : 2 fois sur un parcours de 15 cm ; séchez dans un courant d'air pendant 15 min entre les 2 développements.

Séchage : à 105 °C pendant 30 min et laissez refroidir.

Détection : pulvérisez du *réactif à l'iodoplatinate R*.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Dissolvez environ 5 mg de sulfate de quinidine dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,2 mL d'*eau de brome R* et 1 mL d'*ammoniaque diluée R2*. Il se développe une coloration verte.

C. Dissolvez 0,1 g de sulfate de quinidine dans 3 mL d'*acide sulfurique dilué R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Lors de l'examen en lumière ultraviolette à 366 nm, il apparaît une intense fluorescence bleue qui disparaît presque complètement par addition de 1 mL d'*acide chlorhydrique R*.

D. Dissolvez environ 50 mg de sulfate de quinidine dans 5 mL d'*eau R* chaude. A la solution refroidie, ajoutez 1 mL de *solution de nitrate d'argent R1* et agitez avec une baguette de verre. Après quelques minutes, il se forme un précipité blanc, soluble dans l'*acide nitrique dilué R*.

E. Le sulfate de quinidine donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

F. pH (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,500 g de sulfate de quinidine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 6,8.

Dissolvez 0,10 g de sulfate de quinidine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 275 à + 290 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Autres alcaloïdes du quinquina. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de sulfate de quinidine dans 5 mL de phase mobile, en chauffant doucement si nécessaire, et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *sulfate de quinine SCR* (impureté A) dans 5 mL de phase mobile, en chauffant doucement si nécessaire, et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *sulfate de quinidine SCR* dans 5 mL de phase mobile, en chauffant doucement si nécessaire, et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). A 1 mL de solution témoin (a), ajoutez 1 mL de solution témoin (b).

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Dissolvez 10 mg de *thiourée R* dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15-0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5-10 µm).

Phase mobile : dissolvez 6,8 g de *phosphate monopotassique R* et 3,0 g d'*hexylamine R* dans 700 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 2,8 par addition d'*acide phosphorique dilué R*, ajoutez 60 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 250 nm pour la solution témoin (e) et à 316 nm pour les autres solutions.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la quinidine.

Identification des pics : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus à l'impureté A et à la dihydroquinine. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus à la quinidine et à l'impureté C. Le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 4 pics dus à la quinidine, à l'impureté A, à l'impureté C et à la dihydroquinine, qui sont identifiés à l'aide des temps de rétention des pics correspondants dans les chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (a) et (b).

Rétention relative par rapport à l'impureté A : dihydroquinine = environ 1,4.

Rétention relative par rapport à la quinidine : impureté C = environ 1,5.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la quinidine et au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés C et A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ;
– *rapport signal/bruit* : au minimum 4 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) ;

– *coefficient de distribution massique* : 3,5 à 4,5 pour le pic dû à la quinidine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b), $t_{R'}$ étant calculé à partir du pic dû à la thiourée dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) ; si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile.

Limites :

– *impureté C* : au maximum 15 pour cent,

– *toute impureté éluée avant la quinidine* : pour chaque impureté, au maximum 5 pour cent,

– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 2,5 pour cent,

– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,2 pour cent).

Bore : au maximum 5 ppm. *Evitez dans la mesure du possible d'utiliser un appareillage de verre.*

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de sulfate de quinidine dans un mélange de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 4,0 mL d'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 0,572 g d'*acide borique R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 3,0 mL d'*eau R* et 0,5 mL d'*acide chlorhydrique R*.

Solution à blanc. Ajoutez 0,5 mL d'*acide chlorhydrique R* à 4,0 mL d'*eau R*.

Ajoutez 3,0 mL d'une solution de *2-éthylhexane-1,3-diol R* à 100 g/L dans du *chlorure de méthylène R* à la solution à examiner, à la solution témoin et à la solution à blanc, puis agitez pendant 1 min. Laissez reposer pendant 6 min. A 1,0 mL de phase inférieure, ajoutez 2,0 mL d'une solution de *curcumine R* à 3,75 g/L dans de l'*acide acétique anhydre R* et 0,3 mL d'*acide sulfurique R*. Mélangez, puis ajoutez 20 min plus tard, 25,0 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Mélangez à nouveau. La solution à blanc est jaune. S'il apparaît dans la solution à examiner une coloration rouge, elle n'est pas plus intense que celle de la solution témoin.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 3,0 pour cent à 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 130 °C sur 1,000 g de sulfate de quinidine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulfate de quinidine.

DOSAGE

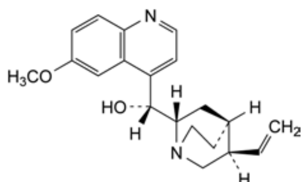
Dissolvez 0,200 g de sulfate de quinidine dans 20 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,15 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 24,90 mg de $C_{40}H_{50}N_4O_8S$.

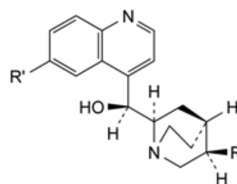
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. (*R*)-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-éthényl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-méthoxyquinoléin-4-yl)méthanol (quinine),



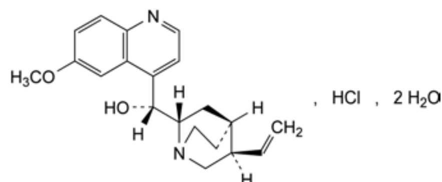
B. R = CH=CH_2, R′ = H : (*S*)-[(2*R*,4*S*,5*R*)-5-éthényl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](quinoléin-4-yl)méthanol (cinchonine),

C. R = C_2H_5, R′ = OCH_3 : (*S*)-[(2*R*,4*S*,5*R*)-5-éthyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-méthoxyquinoléin-4-yl)méthanol (dihydroquinidine).

01/2008:0018
corrigé 6.0

QUININE (CHLORHYDRATE DE)

Chinini hydrochloridum



$C_{20}H_{25}ClN_2O_2,2H_2O$ M_r 396,9

[6119-47-7]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent de monochlorhydrate d'alcaloïdes, exprimé en chlorhydrate de (*R*)-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-éthényl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-méthoxyquinoléin-4-yl)méthanol (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : aiguilles fines, soyeuses, souvent groupées en houppes, blanches ou sensiblement blanches ou incolores.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de quinine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,10 g de *sulfate de quinine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *diéthylamine R, éther R, toluène R* (10:24:40 *V/V/V*).

Dépôt : 5 μL.

Développement : 2 fois sur un parcours de 15 cm ; séchez dans un courant d'air pendant 15 min entre les 2 développements.

Séchage : à 105 °C pendant 30 min et laissez refroidir.

Détection : pulvérisez du *réactif à l'iodoplatinate R.*

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Dissolvez environ 10 mg de chlorhydrate de quinine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. A 5 mL de cette solution, ajoutez 0,2 mL d'*eau de brome R* et 1 mL d'*ammoniaque diluée R2*. Il se développe une coloration verte.

C. Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate de quinine dans 3 mL d'*acide sulfurique dilué R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Lors de l'examen en lumière ultraviolette à 366 nm, il apparaît une intense fluorescence bleue qui disparaît presque complètement par addition de 1 mL d'*acide chlorhydrique R*.

D. Le chlorhydrate de quinine donne les réactions des chlorures (*2.3.1*).

E. pH (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de quinine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 6,8.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 245 à – 258 (substance desséchée).

Dissolvez 0,500 g de chlorhydrate de quinine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Autres alcaloïdes du quinquina. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de chlorhydrate de quinine dans 5 mL de phase mobile, en chauffant doucement si nécessaire, et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *sulfate de quinine SCR* dans 5 mL de phase mobile, en chauffant doucement si nécessaire, et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *sulfate de quinidine SCR* (impureté A) dans 5 mL de phase mobile, en chauffant doucement si nécessaire, et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). A 1 mL de solution témoin (a), ajoutez 1 mL de solution témoin (b).

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Dissolvez 10 mg de *thiourée R* dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15-0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5-10 µm).

Phase mobile : dissolvez 6,8 g de *phosphate monopotassique R* et 3,0 g d'*hexylamine R* dans 700 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 2,8 par addition d'*acide phosphorique dilué R* ; ajoutez 60 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 250 nm pour la solution témoin (e) et à 316 nm pour les autres solutions.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la quinine.

Identification des pics : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus à la quinine et à l'impureté C. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus à l'impureté A et à la dihydroquinidine. Le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 4 pics dus à l'impureté A, à la quinine, à la dihydroquinidine et à l'impureté C qui sont identifiés à l'aide des temps de rétention des pics correspondants des chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (a) et (b).

Rétention relative par rapport à la quinine : impureté C = environ 1,4.

Rétention relative par rapport à l'impureté A : dihydroquinidine = environ 1,5.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à la quinine et à l'impureté A et au minimum 2,0 entre les pics dus à la dihydroquinine et à la quinine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ;
– *rapport signal/bruit* : au minimum 4 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) ;
– *coefficient de distribution massique* : 3,5 à 4,5 pour le pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b), $t_{R'}$ étant calculé à partir du pic dû à la thiourée dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) ; si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile.

Limites :

– *impureté C* : au maximum 10 pour cent,
– *toute impureté éluée avant la quinine* : pour chaque impureté, au maximum 5 pour cent,
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 2,5 pour cent,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,2 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm, déterminé avec la solution S.

Baryum. A 15 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Laissez reposer pendant 15 min. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 15 mL de solution S et de 1 mL d'*eau distillée R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 6,0 pour cent à 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de quinine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de quinine.

DOSAGE

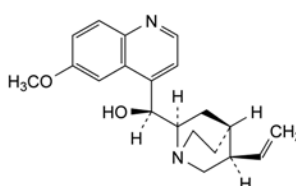
Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de quinine dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 36,09 mg de $C_{20}H_{25}ClN_2O_2$.

CONSERVATION

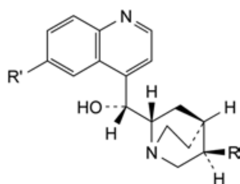
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. (*S*)-[(2*R*,4*S*,5*R*)-5-éthényl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-méthoxyquinoléin-4-yl)méthanol (quinidine),

Monographies Q-S



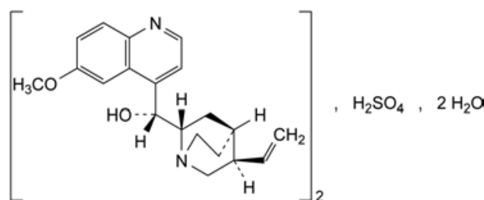
B. R = CH=CH_2, R′ = H : (*R*)-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-éthényl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](quinoléin-4-yl)méthanol (cinchonidine),

C. R = C_2H_5, R′ = OCH_3 : (*R*)-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-éthyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-méthoxyquinoléin-4-yl)méthanol (dihydroquinine).

01/2008:0019
corrigé 6.0

QUININE (SULFATE DE)

Chinini sulfas



$C_{40}H_{50}N_4O_8S,2H_2O$ M_r 783
[6119-70-6]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent de monosulfate d'alcaloïdes, exprimé en sulfate de bis[(*R*)-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-éthényl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-méthoxyquinoléin-4-yl)méthanol] (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou fines aiguilles incolores.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'eau bouillante et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de sulfate de quinine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,10 g de *sulfate de quinine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *diéthylamine R, éther R, toluène R* (10:24:40 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : 2 fois sur un parcours de 15 cm ; séchez dans un courant d'air pendant 15 min entre les 2 développements.

Séchage : à 105 °C pendant 30 min et laissez refroidir.

Détection : pulvérisez du *réactif à l'iodoplatinate R*.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Dissolvez environ 5 mg de sulfate de quinine dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,2 mL d'*eau de brome R* et 1 mL d'*ammoniaque diluée R2*. Il se développe une coloration verte.

C. Dissolvez 0,1 g de sulfate de quinine dans 3 mL d'*acide sulfurique dilué R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Lors de l'examen en lumière ultraviolette à 366 nm, il apparaît une intense fluorescence bleue qui disparaît presque complètement par addition de 1 mL d'*acide chlorhydrique R*.

D. Dissolvez environ 45 mg de sulfate de quinine dans 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. La solution donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

E. pH (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,500 g de sulfate de quinine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,7 à 6,6 pour une suspension de sulfate de quinine à 10 g/L dans l'*eau R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 237 à – 245 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Autres alcaloïdes du quinquina. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de sulfate de quinine dans 5 mL de phase mobile, en chauffant doucement si nécessaire, et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *sulfate de quinine SCR* dans 5 mL de phase mobile, en chauffant doucement si nécessaire, et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *sulfate de quinidine SCR* (impureté A) dans 5 mL de phase mobile, en chauffant doucement si nécessaire, et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). A 1 mL de solution témoin (a), ajoutez 1 mL de solution témoin (b).

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Dissolvez 10 mg de *thiourée R* dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15-0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5-10 µm).

Phase mobile : dissolvez 6,8 g de *phosphate monopotassique R* et 3,0 g d'*hexylamine R* dans 700 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 2,8 par addition d'*acide phosphorique dilué R*, ajoutez 60 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 250 nm pour la solution témoin (e) et à 316 nm pour les autres solutions.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la quinine.

Identification des pics : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus à la quinine et à l'impureté C. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus à l'impureté A et à la dihydroquinidine. Le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 4 pics dus à l'impureté A, à la quinine, à la dihydroquinidine et à l'impureté C, qui sont identifiés à l'aide des temps de rétention des pics correspondants dans les chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (a) et (b).

Rétention relative par rapport à la quinine : impureté C = environ 1,4.

Rétention relative par rapport à l'impureté A : dihydroquinidine = environ 1,5.

Monographies Q-S

Conformité du système :
- *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à la quinine et à l'impureté A et au minimum 2,0 entre les pics dus à la dihydroquinidine et à la quinine obtenu avec la solution témoin (c) ;
- *rapport signal/bruit* : au minimum 4 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) ;
- *coefficient de distribution massique* : 3,5 à 4,5 pour le pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b), $t_{R'}$ étant calculé à partir du pic dû à la thiourée dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) ; si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile.

Limites :
- *impureté C* : au maximum 10 pour cent,
- *toute impureté éluée avant la quinine* : pour chaque impureté, au maximum 5 pour cent,
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 2,5 pour cent,
- *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,2 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 3,0 pour cent à 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de sulfate de quinine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulfate de quinine.

DOSAGE

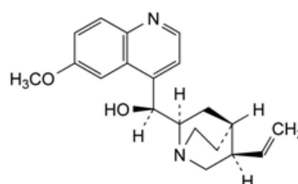
Dissolvez 0,300 g de sulfate de quinine dans un mélange de 10 mL de *chloroforme R* et de 20 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 24,90 mg de $C_{40}H_{50}N_4O_8S$.

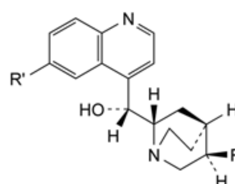
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. (*S*)-[(2*R*,4*S*,5*R*)-5-éthényl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-méthoxyquinoléin-4-yl)méthanol (quinidine),



B. R = CH=CH_2, R′ = H : (*R*)-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-éthényl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](quinoléin-4-yl)méthanol (cinchonidine),

C. R = C_2H_5, R′ = OCH_3 : (*R*)-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-éthyl-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-méthoxyquinoléin-4-yl)méthanol (dihydroquinine).

Monographies Q-S

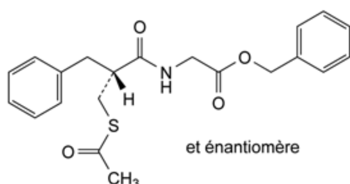
R

Racécadotril.. 3053
Raloxifène (chlorhydrate de).. 3054
Ramipril 3056
Ranitidine (chlorhydrate de).. 3058
Répaglinide 3060
Réserpine.. 3061
Résorcinol.. 3062
Ribavirine 3063
Riboflavine 3064
Riboflavine (phosphate sodique de).. 3066
Ricin (huile de) hydrogénée 3067
Ricin (huile de) raffinée.. 3068
Ricin (huile de) vierge.. 3069
Rifabutine.. 3070
Rifampicine .. 3071
Rifamycine sodique 3072
Rifaximine.. 3074
Rilménidine (dihydrogénophosphate de).. 3075
Rispéridone.. 3076
Ritonavir 3078
Rocuronium (bromure de).. 3081
Ropivacaïne (chlorhydrate de) monohydraté 3083
Roxithromycine.. 3085
Rutoside trihydraté 3087

07/2008:2171
corrigé 6.3

RACÉCADOTRIL

Racecadotrilum



$C_{21}H_{23}NO_4S$ M_r 385,5
[81110-73-8]

DÉFINITION

[[(2*RS*)-2-[(Acétylsulfanyl)méthyl]-3-phénylpropanoyl]-amino]acétate de benzyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *racécadotril SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 5,0 g de racécadotril dans 10 mL d'*acétone R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : phase mobile A, phase mobile B (50:50 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de racécadotril dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Diluez 500 µL d'*impureté A de racécadotril SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg d'*impureté G de racécadotril SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50 mL avec le mélange de solvants. A 5 mL de cette solution, ajoutez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 50,0 mg de *racécadotril SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (e). Dissolvez 2 mg de *racécadotril pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés C, E et F) dans 1,0 mL du mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 1,0 g de *phosphate monopotassique R* dans de l'*eau R*, ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	60	40
5 - 25	60 → 20	40 → 80
25 - 35	20	80

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 µL du mélange de solvants, de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a), (b), (c) et (e).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *racécadotril pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) pour identifier les pics dus aux impuretés C, E et F.

Rétention relative par rapport au racécadotril (temps de rétention = environ 16 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté C = environ 0,3 ; impureté E = environ 0,5 ; impureté F = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté G et au racécadotril.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté C = 1,4 ; impureté E = 0,6 ; impureté F = 0,7 ;
– *impuretés C, E, F* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 4 h sur 1,000 g de racécadotril.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de racécadotril.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

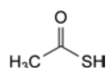
Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (d).

Calculez la teneur pour cent en $C_{21}H_{23}NO_4S$ en tenant compte de la teneur déclarée du *racécadotril SCR*.

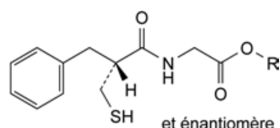
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, C, E, F.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, D, G, H.*

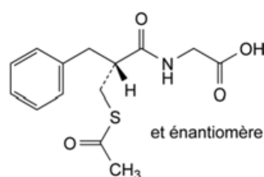


A. acide éthanethioïque (acide thioacétique),

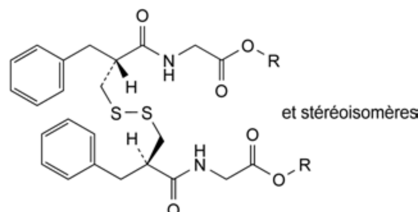


B. R = H : acide [[(2*RS*)-2-benzyl-3-sulfanylpropanoyl]amino]acétique,

G. R = CH_2-C_6H_5 : [[(2*RS*)-2-benzyl-3-sulfanylpropanoyl]amino]acétate de benzyle,

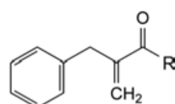


C. acide [[(2*RS*)-2-[(acétylsulfanyl)méthyl]-3-phénylpropanoyl]amino]acétique,



D. R = H : acide 5,10-dibenzyl-4,11-dioxo-7,8-dithia-3,12-diazatétradécanedioïque,

H. R = CH_2-C_6H_5 : 5,10-dibenzyl-4,11-dioxo-7,8-dithia-3,12-diazatétradécanedioate de dibenzyle,



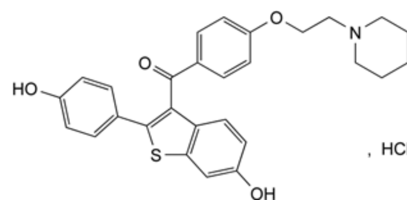
E. R = OH : acide 2-benzylprop-2-énoïque (acide 2-benzylacrylique),

F. R = NH-CH_2-CO-O-CH_2-C_6H_5 : [(2-benzylprop-2-énoyl)amino]acétate de benzyle.

01/2010:2375

RALOXIFÈNE (CHLORHYDRATE DE)

Raloxifeni hydrochloridum



$C_{28}H_{28}ClNO_4S$ M_r 510,0
[82640-04-8]

DÉFINITION

Chlorhydrate de [6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-1-benzothiophén-3-yl][4-[2-(pipéridin-1-yl)éthoxy]phényl]méthanone.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre sensiblement blanche ou jaune pâle.

Solubilité : très peu soluble ou pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'acétone, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent *V/V*.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de raloxifène SCR*.

B. Dissolvez 20 mg de chlorhydrate de raloxifène dans 2 mL de *méthanol R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R*, phase mobile A (30:70 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 30 mg de chlorhydrate de raloxifène dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Pour la préparation *in situ* de l'impureté C, ajoutez 15 mL d'*acétonitrile R*, 3 mL d'*eau R* et 5 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* stabilisée à 6 mg de chlorhydrate de raloxifène. Placez à 30 °C pendant au moins 6 h. Complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 3 mg de chlorhydrate de raloxifène dissous dans le mélange de solvants, puis complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 3 mg de *raloxifène pour identification des pics SCR* (contenant l'impureté A) dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 9,0 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 9	75	25
9 - 40	75 → 50	25 → 50

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 10 μL.

Identification de l'impureté A : utilisez le chromatogramme fourni avec le *raloxifène pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport au raloxifène (temps de rétention = environ 18 min) : impureté A = environ 0,7 ; impureté C = environ 1,2.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus au raloxifène et à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– *facteur de symétrie* : au maximum 1,8 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limites :

– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de chlorhydrate de raloxifène satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de chlorhydrate de raloxifène.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de raloxifène.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon pH 2,5. Solution de *phosphate monopotassique R* à 7,2 g/L ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de raloxifène dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *chlorhydrate de raloxifène SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Pour la préparation *in situ* de l'impureté C, ajoutez 15 mL d'*acétonitrile R*, 3 mL d'*eau R* et 5 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* stabilisée à 6 mg de chlorhydrate de raloxifène. Placez à 30 °C pendant au moins 6 h. Complétez à 50,0 mL avec la solution tampon pH 2,5.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3,5 μm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R,* solution tampon pH 2,5 (33:67 *V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du raloxifène.

Rétention relative par rapport au raloxifène (temps de rétention = environ 3 min) : impureté C = environ 1,2.

Conformité du système :

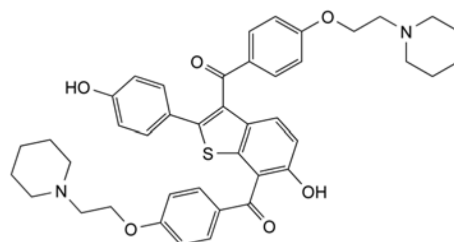
– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au raloxifène et à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) ; si nécessaire, ajustez la teneur en acétonitrile dans la phase mobile ;
– *facteur de symétrie* : au maximum 1,8 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{28}H_{28}ClNO_4S$ en tenant compte de la teneur déclarée du *chlorhydrate de raloxifène SCR*.

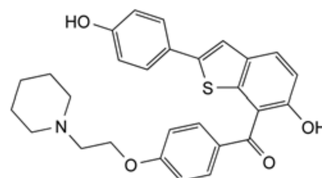
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

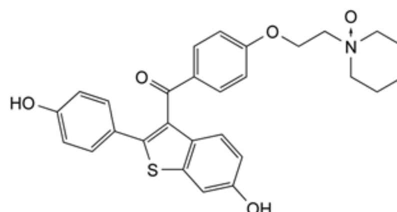
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C.*



A. [6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-7-[4-[2-(pipéridin-1-yl)éthoxy]benzoyl]-1-benzothiophén-3-yl][4-[2-pipéridin-1-yl)éthoxy]phénylméthanone],



B. [6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-1-benzothiophén-7-yl][4-[2-(pipéridin-1-yl)éthoxy]phényl]méthanone,



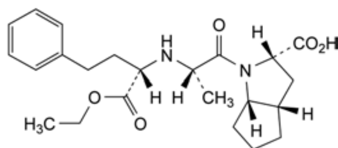
C. *N*- oxyde de [6-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-1-benzothiophén-3-yl][4-[2-(1-pipéridin-1-yl)éthoxy]phényl]méthanone.

Monographies Q-S

07/2008:1368
corrigé 7.0

RAMIPRIL

Ramiprilum



$C_{23}H_{32}N_2O_5$ M_r 416,5
[87333-19-5]

DÉFINITION

Acide (2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]octahydrocyclopenta[*b*]-pyrrole-2-carboxylique.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *ramipril SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,1 g de ramipril dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 32,0 à + 38,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de ramipril dans un mélange de 14 volumes d'*acide chlorhydrique R1* et de 86 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de ramipril dans la phase mobile A et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*impureté A de ramipril SCR*, 5 mg d'*impureté B de ramipril SCR*, 5 mg d'*impureté C de ramipril SCR* et 5 mg d'*impureté D de ramipril SCR* dans 5 mL de solution à examiner, puis complétez à 10 mL avec la phase mobile B.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile B. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile B.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile B.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 μm),
– *température* : 65 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 2,0 g de *perchlorate de sodium R* dans un mélange de 0,5 mL de *triéthylamine R* et de 800 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 3,6 avec de l'*acide phosphorique R* et ajoutez 200 mL d'*acétonitrile R1* ;
– *phase mobile B* : dissolvez 2,0 g de *perchlorate de sodium R* dans un mélange de 0,5 mL de *triéthylamine R* et de 300 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 2,6 avec de l'*acide phosphorique R* et ajoutez 700 mL d'*acétonitrile R1* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 6	90	10
6 - 7	90 → 75	10 → 25
7 - 20	75 → 65	25 → 35
20 - 30	65 → 25	35 → 75
30 - 50	25	75

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile à la composition initiale pendant au moins 35 min ; si une ligne de base appropriée ne peut être obtenue, utilisez une autre qualité de triéthylamine.

Injection : 10 μL.

Rétention relative par rapport au ramipril (temps de rétention = environ 18 min) : impureté A = environ 0,8 ; impureté B = environ 1,3 ; impureté G = environ 1,4 ; impureté C = environ 1,5 ; impureté D = environ 1,7 ; impureté O = environ 2,4.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté A et au ramipril dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),
– *facteur de symétrie* : 0,8 à 2,0 pour le pic dû au ramipril dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 2,4,
– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Palladium : au maximum 20 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de ramipril dans un mélange de 0,3 volume d'*acide nitrique R* et de 99,7 volumes d'*eau R*, puis complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solutions de référence. Utilisez des solutions contenant 0,02 μg, 0,03 μg et 0,05 μg de palladium par millilitre, récemment préparées par dilution de la *solution à 0,5 ppm de palladium (Pd) R* avec un mélange de 0,3 volume d'*acide nitrique R* et de 99,7 volumes d'*eau R*.

Solution de modificateur. Dissolvez 0,150 g de *nitrate de magnésium R* dans un mélange de 0,3 volume d'*acide nitrique R* et de 99,7 volumes d'*eau R*, puis complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants.

Injection : 20 μL de solution à examiner et de solution témoin, et 10 μL de solution de modificateur.

Source : lampe à cathode creuse au palladium en utilisant de préférence une largeur de fente spectrale de 1 nm et un tube de graphite.

Longueur d'onde : 247,6 nm.

Monographies Q-S

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé à l'étuve sous vide poussé à 60 °C pendant 4 h sur 1,000 g de ramipril.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de ramipril.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de ramipril dans 25 mL de *méthanol R* et ajoutez 25 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 41,65 mg de $C_{23}H_{32}N_2O_5$.

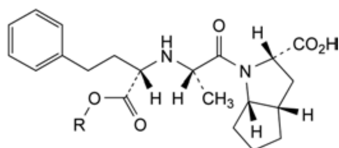
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

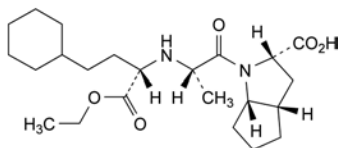
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O.*

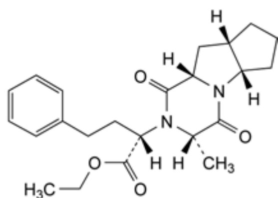


A. R = CH_3 : acide (2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(méthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-2-carboxylique (ester méthylique du ramipril),

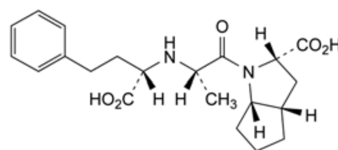
B. R = $CH(CH_3)_2$: acide (2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-[(1-méthyléthoxy)carbonyl]-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]-octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-2-carboxylique (ester isopropylique du ramipril),



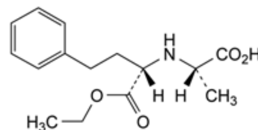
C. acide (2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-3-cyclohexyl-1-(éthoxycarbonyl)propyl]amino]propanoyl]octahydrocyclopenta-[*b*]pyrrole-2-carboxylique (hexahydroramipril),



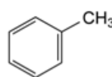
D. (2*S*)-2-[(3*S*,5a*S*,8a*S*,9a*S*)-3-méthyl-1,4-dioxodécahydro-2*H*-cyclopenta[4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-4-phénylbutanoate d'éthyle (ramipril-dicétopipérazine),



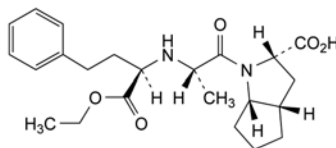
E. acide (2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-carboxy-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]octahydrocyclopenta-[*b*]pyrrole-2-carboxylique (ramipril diacide),



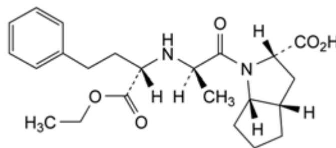
F. acide (2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]-propanoïque,



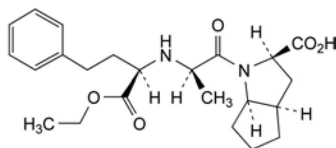
G. méthylbenzène (toluène),



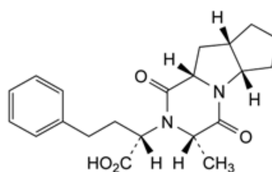
H. acide (2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*R*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]-octahydro-cyclopenta[*b*]pyrrole-2-carboxylique (épimère (*R*,*S*,*S*,*S*,*S*) du ramipril),



I. acide (2*S*,3a*S*,6a*S*)-1-[(2*R*)-2-[[(1*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]octahydro-cyclopenta[*b*]pyrrole-2-carboxylique (épimère (*S*,*R*,*S*,*S*,*S*) du ramipril),

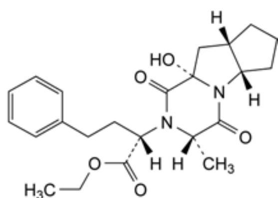


J. acide (2*R*,3a*R*,6a*R*)-1-[(2*R*)-2-[[(1*R*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]octahydro-cyclopenta[*b*]pyrrole-2-carboxylique (énantiomère du ramipril),

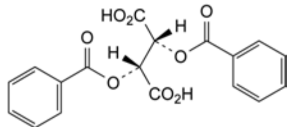


K. acide (2*S*)-2-[(3*S*,5a*S*,8a*S*,9a*S*)-3-méthyl-1,4-dioxo-décahydro-2*H*-cyclopenta[4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-4-phénylbutanoïque (ramipril-dicétopipérazine acide),

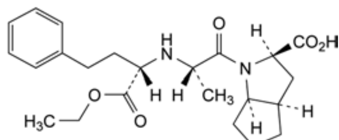
Monographies Q-S



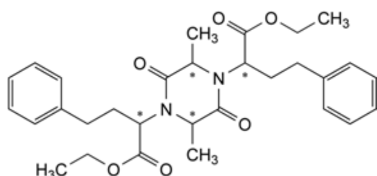
L. (2*S*)-2-[(3*S*,5a*S*,8a*S*,9a*S*)-9a-hydroxy-3-méthyl-1,4-dioxodécahydro-2*H*-cyclopenta[4,5]pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2-yl]-4-phénylbutanoate d'éthyle (ramipril-hydroxydicétopipérazine),



M. acide (2*R*,3*R*)-2,3-bis(benzoyloxy)butanedioïque (acide dibenzoyltartrique),



N. acide (2*R*,3a*R*,6a*R*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]octahydro-cyclopenta[*b*]pyrrole-2-carboxylique (isomère (*S*,*S*,*R*,*R*,*R*) du ramipril),

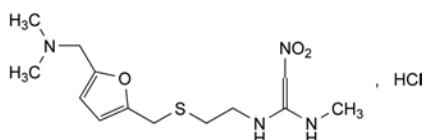


O. 2,2′-(2,5-diméthyl-3,6-dioxopipérazine-1,4-diyl)bis(4-phénylbutanoate) de diéthyle.

01/2008:0946
corrigé 7.0

RANITIDINE (CHLORHYDRATE DE)

Ranitidini hydrochloridum



$C_{13}H_{23}ClN_4O_3S$ M_r 350,9

[66357-59-3]

DÉFINITION

Chlorhydrate de *N*-[2-[[[5-[(diméthylamino)méthyl]furan-2-yl]méthyl]sulfanyl]éthyl]-*N′*-méthyl-2-nitroéthène-1,1-diamine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou jaune pâle.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble ou peu soluble dans l'éthanol anhydre, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

Le chlorhydrate de ranitidine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de ranitidine SCR*.
Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément dans un mortier en agate 10 mg de substance à examiner et 10 mg de substance de référence dans 0,5 mL de *méthanol R*. Evaporez à siccité sous un courant d'*azote R*. Desséchez les résidus sous vide pendant 30 min. Ajoutez 3 gouttes de *paraffine liquide R* aux résidus et triturez jusqu'à obtention de pâtes ayant un aspect laiteux. Comprimez les pâtes entre 2 plaques transparentes aux rayons infrarouge et enregistrez de nouveaux spectres.

B. Le chlorhydrate de ranitidine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de ranitidine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,0 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon. Dissolvez 6,8 g de *phosphate monopotassique R* dans 950 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 7,1 avec de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 13 mg de chlorhydrate de ranitidine dans la phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez 6,5 mg de *ranitidine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, D et H) dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté J de ranitine SCR* dans 1,0 mL de solution à examiner.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé R* (3,5 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :
– *phase mobile A* : *acétonitrile R*, solution tampon (2:98 *V/V*),
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*, solution tampon (22:78 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	100 → 0	0 → 100
10 - 15	0	100

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner, des solutions témoins (a), (b) et (c) et de phase mobile A comme solution à blanc.

Rétention relative par rapport à la ranitidine (temps de rétention = environ 6,8 min) : impureté H = environ 0,1 ; impureté G = environ 0,2 ; impureté F = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,6 ; impureté E = environ 0,7 ; impureté D = environ 0,8 ; impureté J = environ 0,9 ; impureté I = environ 1,3 ; impureté A = environ 1,7.

Conformité du système :
– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté J et à la ranitidine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),

Monographies Q-S

– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) est semblable au chromatogramme fourni avec la *ranitidine pour conformité du système SCR*,
– le chromatogramme obtenu avec la solution à blanc ne présente pas de pic ayant la même rétention relative que le pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limites :
– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté J par 2,
– *impureté A* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés B, C, D, E, F, G, H, I, J* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte de tout pic dû au blanc.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate de ranitidine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,75 pour cent, déterminé sous vide poussé à 60 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de ranitidine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de ranitidine.

DOSAGE

Dissolvez 0,280 g de chlorhydrate de ranitidine dans 35 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 35,09 mg de $C_{13}H_{23}ClN_4O_3S$.

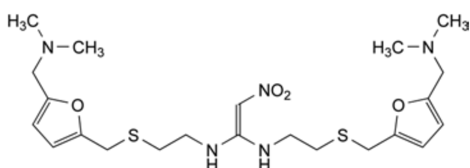
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

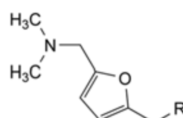
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *K.*



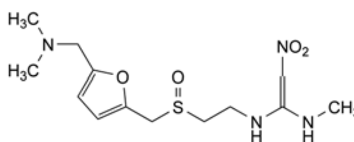
A. *N,N'*-bis[2-[[[5-[(diméthylamino)méthyl]furan-2-yl]méthyl]sulfanyl]éthyl]-2-nitroéthène-1,1-diamine,



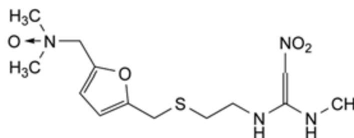
B. R = $S\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2$: 2-[[[5-[(diméthylamino)méthyl]furan-2-yl]méthyl]sulfanyl]éthanamine,

D. R = $S\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}NO_2$: *N*-[2-[[[5-[(diméthylamino)méthyl]furan-2-yl]méthyl]sulfanyl]éthyl]-2-nitroacétamide,

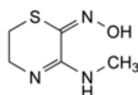
F. R = OH : [5-[(diméthylamino)méthyl]furan-2-yl]méthanol,



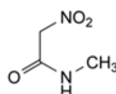
C. *N*-[2-[[[5-[(diméthylamino)méthyl]furan-2-yl]méthyl]sulfinyl]éthyl]-*N'*-méthyl-2-nitroéthène-1,1-diamine,



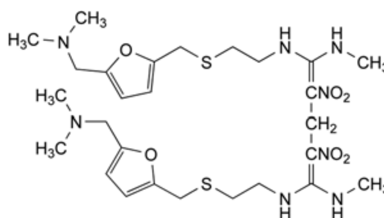
E. *N*-[2-[[[5-[(diméthyloxydoamino)méthyl]furan-2-yl]méthyl]sulfanyl]éthyl]-*N'*-méthyl-2-nitroéthène-1,1-diamine,



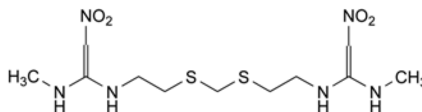
G. 3-(méthylamino)-5,6-dihydro-2*H*-1,4-thiazin-2-one-oxime,



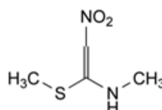
H. *N*-méthyl-2-nitroacétamide,



I. 2,2'-méthylènebis[*N*-[2-[[[5-[(diméthylamino)méthyl]furan-2-yl]méthyl]sulfanyl]éthyl]-*N'*-méthyl-2-nitroéthène-1,1-diamine],



J. 1,1'-*N*-[méthylènebis(sulfanediyléthylène)]bis(*N'*-méthyl-2-nitroéthène-1,1-diamine),



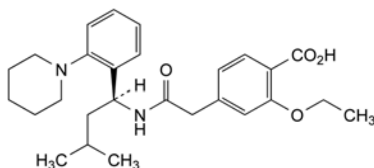
K. *N*-méthyl-1-méthylthio-2-nitroéthènamine.

Monographies Q-S

01/2008:2135
corrigé 6.0

RÉPAGLINIDE

Repaglinidum



$C_{27}H_{36}N_2O_4$ M_r 452,6
[135062-02-1]

DÉFINITION

Acide 2-éthoxy-4-[2-[[(1*S*)-3-méthyl-1-[2-(pipéridin-1-yl)phényl]butyl]amino]-2-oxoéthyl]benzoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

Le répaglinide présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 6,3 à + 7,7.

Dissolvez 1,00 g de répaglinide dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *répaglinide SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol anhydre R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions dans des récipients en verre ambré.*

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de répaglinide dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté E de répaglinide SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Mélangez 1,0 mL de solution à examiner et 10 mL de solution témoin (a), puis complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice AGP pour séparation des composés chiraux R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 1,0 g/L ajustée à pH 4,7 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4	80 → 60	20 → 40
4 - 6	60	40

Equilibrage après installation de la colonne pour emploi : avec de l'*eau R*, en portant lentement le débit de 0,2 mL/min à 0,5 mL/min, puis en le maintenant à 0,5 mL/min pendant 5 min. Avant la première analyse, la colonne doit être lavée à un débit de 1 mL/min avec de l'*eau R* pendant 1 h et avec la phase mobile à la composition initiale pendant 1 h.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Temps de rétention : répaglinide = environ 3,3 min ; impureté E = environ 5,0 min.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus au répaglinide et à l'impureté E.

Limite :

– *impureté E* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de répaglinide dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). En utilisant un bain à ultrasons, dissolvez le contenu d'une ampoule de *répaglinide pour conformité du système SCR* dans 2,0 mL d'*acétonitrile R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice alkylé pour chromatographie à utiliser avec des phases mobiles fortement aqueuses R* (5 µm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 4,0 g/L ajustée à pH 3,2 avec de l'*acide phosphorique dilué R* ;
– *phase mobile B* : phase mobile A, *acétonitrile R* (300:700 *V/V*) ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	50 → 7	50 → 93
20 - 30	7	93

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport au répaglinide (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,4 ; impureté D = environ 1,5.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'impureté C,
– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *répaglinide pour conformité du système SCR*.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,6 ; impureté B = 0,7 ; impureté C = 3,1 ;

– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de répaglinide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de répaglinide.

DOSAGE

Dissolvez 0,320 g de répaglinide dans 10 mL de *méthanol R* et ajoutez 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

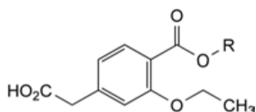
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 45,26 mg de $C_{27}H_{36}N_2O_4$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

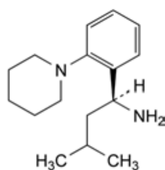
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

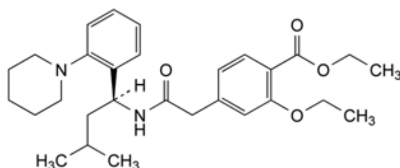


A. R = H : acide 4-(carboxyméthyl)-2-éthoxybenzoïque,

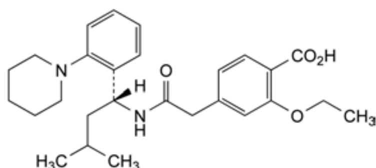
B. R = C_2H_5 : acide [3-éthoxy-4-(éthoxycarbonyl)phényl]acétique,



C. (1*S*)-3-méthyl-1-[2-(pipéridin-1-yl)phényl]butan-1-amine,



D. 2-éthoxy-4-[2-[[(1*S*)-3-méthyl-1-[2-(pipéridin-1-yl)phényl]butyl]amino]-2-oxoéthyl]benzoate d'éthyle,

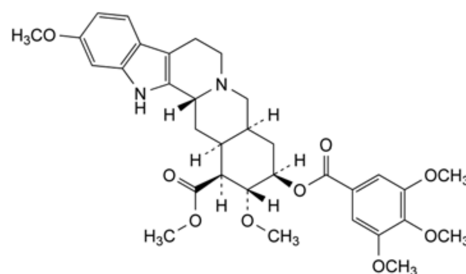


E. acide 2-éthoxy-4-[2-[[(1*R*)-3-méthyl-1-[2-(pipéridin-1-yl)phényl]butyl]amino]-2-oxoéthyl]benzoïque.

01/2008:0528

RÉSERPINE

Reserpinum



$C_{33}H_{40}N_2O_9$ M_r 609
[50-55-5]

DÉFINITION

11,17α-Diméthoxy-18β-[(3,4,5-triméthoxybenzoyl)oxy]-3β,20α-yohimbane-16β-carboxylate de méthyle.

Teneur :
– *réserpine* : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée),
– *alcaloïdes totaux* : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou petits cristaux, blancs ou sensiblement jaunâtres, dont la teinte fonce lentement par exposition à la lumière.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).
Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de réserpine dans du *chloroforme R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Examinez immédiatement.
Région spectrale : 230-350 nm.
Maximum d'absorption : à 268 nm.
Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 265 à 285.
Dans l'intervalle 288-295 nm, le spectre présente un minimum d'absorption peu prononcé suivi d'un épaulement ou d'un faible maximum d'absorption. Dans cet intervalle, l'absorbance spécifique est d'environ 170.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles.
Comparaison : *réserpine SCR*.

C. A environ 1 mg de réserpine, ajoutez 0,1 mL d'une solution de *molybdate de sodium R* à 1 g/L dans l'*acide sulfurique R*. Il apparaît une coloration jaune qui vire au bleu en 2 min.

D. A environ 1 mg de réserpine, ajoutez 0,2 mL d'une solution récemment préparée de *vanilline R* à 10 g/L dans l'*acide chlorhydrique R*. Il se développe une coloration rose en 2 min.

E. Mélangez environ 0,5 mg de réserpine avec 5 mg de *diméthylaminobenzaldéhyde R* et 0,2 mL d'*acide acétique glacial R*. Ajoutez 0,2 mL d'*acide sulfurique R*. Il apparaît une coloration verte. Ajoutez 1 mL d'*acide acétique glacial R*. La coloration vire au rouge.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 116 à – 128 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de réserpine dans du *chloroforme R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Examinez immédiatement.

Produits d'oxydation. Dissolvez 20 mg de réserpine dans de l'*acide acétique glacial R* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. L'absorbance (*2.2.25*) mesurée immédiatement au maximum d'absorption à 388 nm est au maximum de 0,10.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 667 Pa sur du *pentoxyde de diphosphore R* pendant 3 h sur 0,500 g de réserpine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 0,5 g de réserpine.

DOSAGE

Alcaloïdes totaux. Dissolvez 0,500 g de réserpine dans un mélange de 6 mL d'*anhydride acétique R* et de 40 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 60,9 mg d'alcaloïdes totaux.

Réserpine. *Opérez à l'abri de la lumière*. Humectez 25,0 mg de réserpine avec 2 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique 0,25 M* et 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Chauffez doucement jusqu'à dissolution complète. Refroidissez et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Préparez dans les mêmes conditions une solution témoin avec 25,0 mg de *réserpine SCR*. Dans 2 tubes à essai de grandes dimensions, introduisez séparément 10,0 mL de chacune des 2 solutions. A chaque tube à essai, ajoutez 2,0 mL d'*acide sulfurique 0,25 M* et 2,0 mL d'une solution récemment préparée de *nitrite de sodium R* à 3 g/L. Mélangez et chauffez au bain-marie à 55 °C pendant 35 min, puis refroidissez. Ajoutez 1,0 mL d'une solution récemment préparée d'*acide sulfamique R* à 50 g/L et complétez à 25,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de chaque solution au maximum d'absorption à 388 nm en utilisant comme liquide de compensation 10,0 mL de la même solution préparée simultanément et dans les mêmes conditions sans addition de nitrite de sodium.

Calculez la teneur en $C_{33}H_{40}N_2O_9$ en tenant compte des absorbances et de la concentration des solutions.

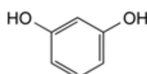
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0290

RÉSORCINOL

Resorcinolum



$C_6H_6O_2$ M_r 110,1
[108-46-3]

DÉFINITION

Le résorcinol contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de benzène-1,3-diol, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline ou cristaux incolores ou faiblement gris rosé virant au rouge quand ils sont exposés à l'air et à la lumière, très solubles dans l'eau et dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Le point de fusion (*2.2.14*) du résorcinol est de 109 °C à 112 °C.
B. Dissolvez 0,1 g de résorcinol dans 1 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et 0,1 mL de *chloroforme R*. Chauffez, puis laissez refroidir. Il se développe une coloration rouge cramoisi intense qui vire au jaune pâle par addition d'*acide chlorhydrique R* en léger excès.
C. Mélangez intimement 10 mg environ de résorcinol avec 10 mg environ de *phtalate acide de potassium R*, tous deux finement pulvérisés. Chauffez à feu nu jusqu'à apparition d'une coloration jaune orangé. Après refroidissement, ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 10 mL d'*eau R*. Agitez jusqu'à dissolution. La solution présente une intense fluorescence verte.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de résorcinol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_5 ou R_5 (*2.2.2, Procédé II*) même après un chauffage de 5 min au bain-marie.

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de bleu de bromophénol R2*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,05 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,5 g de résorcinol dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Prélevez 0,1 mL de solution à examiner et complétez à 20 mL avec du *méthanol R*.

Déposez séparément sur la plaque 2 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 40 volumes d'*acétate d'éthyle R* et de 60 volumes d'*hexane R*. Laissez sécher la plaque à l'air pendant 15 min, puis exposez-la à des vapeurs d'iode. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Pyrocatéchol. A 2 mL de solution S, ajoutez 1 mL de *solution de molybdate d'ammonium R2* et mélangez. S'il se développe une coloration jaune, elle n'est pas plus intense que celle d'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec 2 mL d'une solution de *pyrocatéchol R* à 0,1 g/L.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée dans un dessiccateur pendant 4 h sur 1,00 g de résorcinol pulvérisé, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de résorcinol, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de résorcinol dans de l'*eau R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant. Dans un ballon à bouchon rodé, introduisez 25,0 mL de cette solution, 1,0 g de *bromure de potassium R*, 50,0 mL de *bromate de potassium 0,0167 M*, 15 mL de *chloroforme R* et 15,0 mL d'*acide chlorhydrique R1*. Bouchez le ballon, agitez et laissez reposer à l'obscurité

pendant 15 min, en agitant de temps en temps. Ajoutez 10 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 100 g/L. Agitez énergiquement, puis laissez reposer pendant 5 min. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R*.

1 mL de *bromate de potassium 0,0167 M* correspond à 1,835 mg de $C_6H_6O_2$.

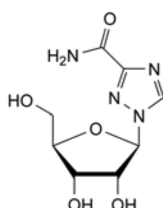
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:2109
corrigé 6.0

RIBAVIRINE

Ribavirinum



$C_8H_{12}N_4O_5$ M_r 244,2
[36791-04-5]

DÉFINITION

1-β-D-Ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble ou très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

La ribavirine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *ribavirine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *chlorure de méthylène R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 6,5.

Dissolvez 0,200 g de ribavirine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 33 à – 37 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de ribavirine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Déterminez le pouvoir rotatoire spécifique dans les 10 min suivant la préparation de la solution.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de ribavirine dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Dissolvez 25,0 mg de ribavirine dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *ribavirine pour conformité de système SCR* dans 2,0 mL de phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 25,0 mg de *ribavirine SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
– *dimensions* : l = 0,10 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse de cations forte R* (9 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *eau R* ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide sulfurique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 207 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 11 fois le temps de rétention de la ribavirine.

Rétention relative par rapport à la ribavirine (temps de rétention = environ 4 min) : impureté F = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :
– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,2, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté F et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la ribavirine.

Limites :
– *impureté F* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez, en chauffant si nécessaire, 4,0 g de ribavirine dans 20 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 5 h sur 1,000 g de ribavirine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de ribavirine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_8H_{12}N_4O_5$ en utilisant la teneur déclarée de la *ribavirine SCR*.

CONSERVATION

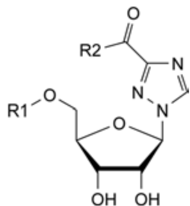
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : F.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique*

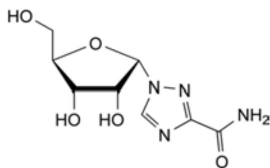
(2034). Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D, E, G.*



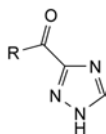
A. R1 = H, R2 = OH : acide 1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxylique,

E. R1 = CO-C_6H_5, R2 = NH_2 : 1-(5-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide (5′-*O*-benzoylribavirine),

F. R1 = CO-CH_3, R2 = NH_2 : 1-(5-*O*-acétyl-β-D-ribofuranosyl)-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide (5′-*O*-acétylribavirine),

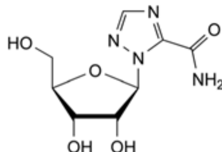


B. 1-α-D-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide (anomère),



C. R = OH : acide 1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxylique,

D. R = NH_2 : 1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide,

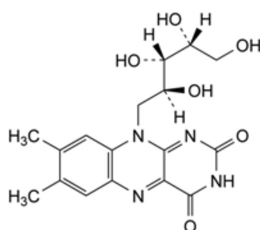


G. 1-β-D-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazole-5-carboxamide (isomère *N*).

01/2008:0292

RIBOFLAVINE

Riboflavinum



$C_{17}H_{20}N_4O_6$ M_r 376,4
[83-88-5]

DÉFINITION

7,8-Diméthyl-10-[(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4,5-tétrahydroxypentyl]-benzo[*g*]ptéridine-2,4(3*H*,10*H*)-dione.

Cette monographie s'applique à la riboflavine produite par fermentation.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune ou jaune orangé.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Les solutions s'altèrent à la lumière, en particulier si elles sont alcalines.

La riboflavine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Mettez en suspension 25 mg de riboflavine dans 10 mL d'*eau R*, agitez pendant 5 min et filtrez la suspension pour enlever la matière non dissoute.

Solution témoin. Mettez en suspension 25 mg de *riboflavine SCR* dans 10 mL d'*eau R*, agitez pendant 5 min et filtrez la suspension pour enlever la matière non dissoute.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R* (2-10 µm).

Phase mobile : *eau R*.

Dépôt : comme suit, en séchant dans un courant d'air froid après chaque dépôt individuel :

– *1[er] dépôt* : 2 µL de *chlorure de méthylène R* puis 2 µL de solution à examiner,
– *2[nd] dépôt* : 2 µL de *chlorure de méthylène R* puis 2 µL de solution témoin.

Développement : sur un parcours de 6 cm.

Séchage : dans un courant d'air froid.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dissolvez environ 1 mg de riboflavine dans 100 mL d'*eau R*. La solution présente par transparence une coloration jaune-vert pâle et, par réflexion, une fluorescence intense vert-jaune disparaissant par addition d'acides minéraux ou d'alcalis.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 115 à – 135 (substance desséchée).

Dissolvez 50,0 mg de riboflavine dans de l'*hydroxyde de sodium 0,05 M* exempt de carbonate et complétez à 10,0 mL avec la même solution alcaline. Mesurez le pouvoir rotatoire au maximum 30 min après la mise en solution.

Absorbance (*2.2.25*).

Solution à examiner. Diluez la solution finale préparée pour le dosage avec un volume équivalent d'*eau R*.

Maximums d'absorption : à 223 nm, 267 nm, 373 nm et 444 nm.

Rapports d'absorbance :

– A_{373}/A_{267} = 0,31 à 0,33 ;
– A_{444}/A_{267} = 0,36 à 0,39.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et protégez-les de la lumière.*

Solution A : solution d'*acétate de sodium R* à 13,6 g/L.

Solution à examiner. A l'aide d'ultrasons, dissolvez 0,120 g de riboflavine dans 10 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 100 mL avec la solution A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la solution A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (b). A l'aide d'ultrasons, dissolvez le contenu d'un flacon de *riboflavine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés C et D) dans 1,0 mL d'un mélange de 1 volume de la phase mobile B et 9 volumes de la phase mobile A.

Solution témoin (c). Pour la préparation *in situ* des impuretés A et B, dissolvez 10 mg de riboflavine avec 1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,5 M*. Exposez à la lumière du jour pendant 1,5 h. Ajoutez 0,5 mL d'*acide acétique R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acide phosphorique R, eau R* (1:1000 *V/V*) ;

– *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	90	10
5 - 20	90 → 80	10 → 20
20 - 25	80	20
25 - 35	80 → 50	20 → 50
35 - 45	50	50

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 267 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *riboflavine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés C et D.

Rétention relative par rapport à la riboflavine (temps de rétention = environ 16 min) : impureté C = environ 0,2 ; impureté D = environ 0,5 ; impureté A = environ 1,4 ; impureté B = environ 1,9.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus aux impuretés A et B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ;

– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) est semblable au chromatogramme fourni avec la *riboflavine pour identification des pics SCR*.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,7 ; impureté B = 1,4 ; impureté C = 2,3 ; impureté D = 1,4 ;

– *impureté A* : au maximum 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,025 pour cent) ;

– *impuretés B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;

– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;

– *limite d'exclusion pour les pics autres que ceux dus à l'impureté A* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de riboflavine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur le résidu obtenu dans l'essai de perte à la dessiccation.

DOSAGE

Effectuez le dosage à l'abri de la lumière.

Dans une fiole jaugée en verre brun de 500 mL, mettez en suspension 65,0 mg de riboflavine dans 5 mL d'*eau R* de façon à mouiller complètement l'échantillon. Dissolvez-le ensuite dans 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Dès que la dissolution est complète, ajoutez 100 mL d'*eau R*, 2,5 mL d'*acide acétique glacial R* et complétez à 500,0 mL avec de l'*eau R*. Dans une fiole jaugée en verre brun de 200 mL, introduisez 20,0 mL de cette solution, 3,5 mL d'une solution d'*acétate de sodium R* à 14 g/L, puis complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 444 nm.

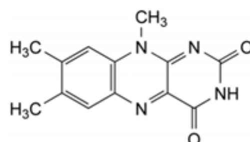
Calculez la teneur en $C_{17}H_{20}N_4O_6$ en prenant 328 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

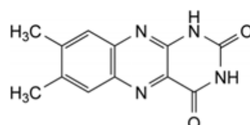
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

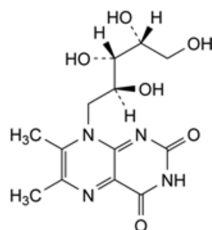
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D.*



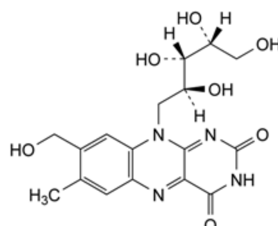
A. 7,8,10-triméthylbenzo[*g*]ptéridine-2,4(3*H*,10*H*)-dione (lumiflavine),



B. 7,8-diméthylbenzo[*g*]ptéridine-2,4(1*H*,3*H*)-dione,



C. 6,7-diméthyl-8-[(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4,5-tétrahydroxypentyl]-ptéridine-2,4(3*H*,8*H*)-dione,



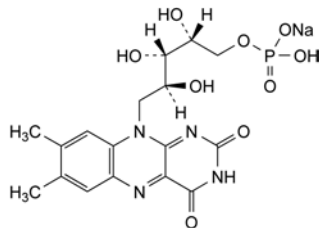
D. 8-(hydroxyméthyl)-7-méthyl-10-[(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4,5-tétrahydroxypentyl]benzo[*g*]ptéridine-2,4(3*H*,10*H*)-dione.

Monographies Q-S

01/2008:0786
corrigé 6.0

RIBOFLAVINE (PHOSPHATE SODIQUE DE)

Riboflavini natrii phosphas



$C_{17}H_{20}N_4NaO_9P$ M_r 478,3
[130-40-5]

DÉFINITION

Mélange contenant le 5′-(hydrogénophosphate sodique) de riboflavine comme composant principal ainsi que d'autres monophosphates sodiques de riboflavine.

Teneur : 73,0 pour cent à 79,0 pour cent de riboflavine ($C_{17}H_{20}N_4O_6$; M_r 376,4) (substance desséchée).

Le phosphate sodique de riboflavine contient une quantité variable d'eau.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune ou jaune orangé, hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans la *solution tampon phosphate pH 7,0 R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution tampon. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la *solution tampon phosphate pH 7,0 R*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 266 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 580 à 640.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions approximatives au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

C. Dissolvez environ 10 mg de substance à examiner dans de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 100 mL avec la même solution. Exposez 1 mL de cette solution à la lumière ultraviolette à 254 nm pendant 5 min. Ajoutez une quantité suffisante d'*acide acétique R* pour rendre la solution acide au *papier tournesol bleu R* et agitez avec 2 mL de *chlorure de méthylène R*. La phase inférieure présente une fluorescence jaune.

D. A 0,5 g de substance à examiner, ajoutez 10 mL d'*acide nitrique R*. Evaporez au bain-marie à siccité, calcinez le résidu jusqu'à obtention d'un résidu blanc. Dissolvez le résidu dans 5 mL d'*eau R* et filtrez. Le filtrat donne la réaction (a) du sodium et la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 6,5.

Dissolvez 0,5 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 38,0 à + 43,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,300 g de substance à examiner dans 18,2 mL d'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Impureté E. Agitez environ 35 mg de substance à examiner avec 10 mL de *chlorure de méthylène R* pendant 5 min. Filtrez. Le filtrat n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière actinique.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans 50 mL d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 8,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 60 mg de *riboflavine SCR* (impureté D) dans 1 mL d'*acide chlorhydrique R* et complétez à 250,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 4,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,100 g de *phosphate sodique de riboflavine SCR* dans 50 mL d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 8,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *méthanol R*, solution de *phosphate monopotassique R* à 7,35 g/L (150:850 *V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 266 nm.

Injection : 100 µL.

Enregistrement : jusqu'à ce que le pic dû à la riboflavine puisse être clairement évalué.

Rétention relative par rapport au 5′-monophosphate de riboflavine (temps de rétention = environ 20 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,5 ; 3′-monophosphate de riboflavine = environ 0,7 ; 4′-monophosphate de riboflavine = environ 0,9 ; impureté D = environ 2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus au 4′-monophosphate de riboflavine et au 5′-monophosphate de riboflavine.

Calculez la teneur pour cent en riboflavine libre (impureté D) et la teneur pour cent en riboflavine sous forme de diphosphates de riboflavine (impuretés A, B, C) à partir de la surface des pics du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner et à partir de la quantité de riboflavine libre contenue dans la solution témoin (a).

Limites :

– *impureté D* : au maximum 6,0 pour cent (substance desséchée),
– *somme des impuretés A, B et C* : au maximum 6,0 pour cent (substance desséchée).

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

Phosphate inorganique : au maximum 1,5 pour cent.

Dissolvez 0,10 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 5 mL de cette solution, ajoutez 10 mL d'*eau R*, 5 mL de *solution tampon sulfate de cuivre pH 4,0 R*, 2 mL d'une

solution de *molybdate d'ammonium R* à 30 g/L, 1 mL d'une solution récemment préparée contenant 20 g/L de *sulfate de 4-méthylaminophénol R* et 50 g/L de *métabisulfite de sodium R*, et 1 mL d'une solution d'*acide perchlorique R* à 3 pour cent *V/V*. Complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Mesurez dans les 15 min qui suivent sa préparation l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à 800 nm, en utilisant comme liquide de compensation une solution préparée de la même manière mais en omettant la substance à examiner. L'absorbance n'est pas supérieure à celle d'une solution préparée de la façon suivante : à 15 mL de *solution à 5 ppm de phosphate (PO_4) R*, ajoutez 5 mL de *solution tampon sulfate de cuivre pH 4,0 R*, 2 mL d'une solution de *molybdate d'ammonium R* à 30 g/L, 1 mL d'une solution récemment préparée contenant 20 g/L de *sulfate de 4-méthylaminophénol R* et 50 g/L de *métabisulfite de sodium R*, et 1 mL d'une solution d'*acide perchlorique R* à 3 pour cent *V/V* ; complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dans un creuset de silice, introduisez 2,0 g de substance à examiner. Ajoutez goutte à goutte 2 mL d'*acide nitrique R*, puis 0,25 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez avec précaution jusqu'à apparition de vapeurs blanches et calcinez. Refroidissez. Reprenez le résidu avec 2 fois 2 mL d'*acide chlorhydrique R* et évaporez le mélange à siccité. Dissolvez le résidu dans 2 mL d'*acide acétique dilué R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 8,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 5 h sur 1,000 g de substance à examiner.

DOSAGE

Effectuez le dosage à l'abri de la lumière.

Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans 150 mL d'*eau R*, ajoutez 2 mL d'*acide acétique glacial R* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*. A 10,0 mL de cette solution, ajoutez 3,5 mL d'une solution d'*acétate de sodium R* à 14 g/L et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 444 nm.

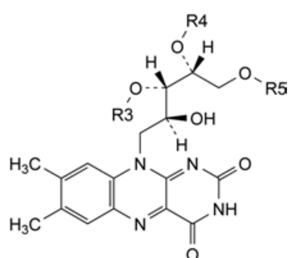
Calculez la teneur en $C_{17}H_{20}N_4O_6$ en prenant 328 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E.*

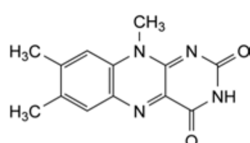


A. R3 = R4 = PO_3H_2, R5 = H : 3′,4′-diphosphate de riboflavine,

B. R3 = R5 = PO_3H_2, R4 = H : 3′,5′-diphosphate de riboflavine,

C. R3 = H, R4 = R5 = PO_3H_2 : 4′,5′-diphosphate de riboflavine,

D. R3 = R4 = R5 = H : riboflavine,



E. 7,8,10-triméthylbenzo[*g*]ptéridine-2,4(3*H*,10*H*)-dione (lumiflavine).

01/2008:1497

RICIN (HUILE DE) HYDROGÉNÉE

Ricini oleum hydrogenatum

DÉFINITION

Huile grasse obtenue par hydrogénation de l'*Huile de ricin vierge (0051)*. Elle contient principalement le triglycéride de l'acide 12-hydroxystéarique (12-hydroxyoctadécanoïque).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine sensiblement blanche ou jaune pâle ou masses ou paillettes sensiblement blanches ou jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans le chlorure de méthylène, très peu soluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans l'éther de pétrole.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 83 °C à 88 °C.

B. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

C. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 4,0, déterminé sur 10,0 g d'huile de ricin hydrogénée dissous dans 75 mL d'*éthanol (96 pour cent) R* chaud.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 145 à 165. Effectuez le dosage sur une solution chaude.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 5,0.

Impuretés alcalines. Dissolvez 1,0 g d'huile de ricin hydrogénée, en chauffant doucement, dans un mélange de 1,5 mL d'*éthanol (96 pour cent) R* et de 3 mL de *toluène R*. Ajoutez 0,05 mL d'une solution de *bleu de bromophénol R* à 0,4 g/L dans l'*éthanol (96 pour cent) R*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Composition en acides gras (*2.4.22*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Solution à examiner. Introduisez 75 mg d'huile de ricin hydrogénée dans un tube à centrifugation de 10 mL muni d'un bouchon à vis. Dissolvez dans 2 mL de *(1,1-diméthyléthyl)méthyléther R1* en agitant et chauffez doucement (50-60 °C). Ajoutez à la solution encore chaude 1 mL d'une solution de *sodium R* à 12 g/L dans le *méthanol anhydre R*, préparée avec les précautions nécessaires et agitez vigoureusement pendant au moins 5 min. Ajoutez 5 mL d'*eau distillée R* et agitez vigoureusement pendant environ 30 s. Centrifugez pendant 15 min à 1500 *g*. Utilisez la phase supérieure.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg de *12-hydroxystéarate de méthyle SCR* et 50 mg de *stéarate de méthyle SCR* dans 10,0 mL de *(1,1-diméthyléthyl)méthyléther R1*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue ;
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 0,9 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 55	215
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Monographies Q-S

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Calculez la teneur de chaque acide gras à l'aide de l'expression suivante :

$$A_{x,s,c} / \sum A_{x,s,c} \times 100 \text{ pour cent } m/m$$

$A_{x,s,c}$ = surface corrigée du pic dû à un acide gras donné obtenu avec la solution à examiner :

$$A_{x,s,c} = A_{x,s} \times R_c$$

R_c = facteur de correction relatif pour le pic dû au 12-hydroxystéarate de méthyle :

$$R_c = \frac{m_{1,r} \times A_{2,r}}{A_{1,r} \times m_{2,r}}$$

R_c = 1 pour les pics correspondant aux autres pics d'acides gras spécifiés ou non spécifiés,

$m_{1,r}$ = masse de 12-hydroxystéarate de méthyle dans la solution témoin,

$m_{2,r}$ = masse de stéarate de méthyle dans la solution témoin,

$A_{1,r}$ = surface du pic dû au 12-hydroxystéarate de méthyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,

$A_{2,r}$ = surface du pic dû au stéarate de méthyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,

$A_{x,s}$ = surface des pics dus aux esters méthyliques d'acides gras spécifiés ou non spécifiés.

Composition du mélange d'acides gras constitutifs de l'huile de ricin hydrogénée :

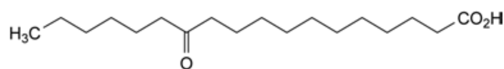
– *acide palmitique* : au maximum 2,0 pour cent,
– *acide stéarique* : 7,0 pour cent à 14,0 pour cent,
– *acide arachidique* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide 12-oxostéarique* : au maximum 5,0 pour cent,
– *acide 12-hydroxystéarique* : 78,0 pour cent à 91,0 pour cent,
– *tout autre acide gras* : au maximum 3,0 pour cent.

Nickel (*2.4.31*) : au maximum 1 ppm.

CONSERVATION

En récipient bien rempli.

IMPURETÉS



A. acide 12-oxostéarique.

01/2008:2367

RICIN (HUILE DE) RAFFINÉE

Ricini oleum raffinatum

DÉFINITION

Huile grasse obtenue à partir des graines de *Ricinus communis* L. par pression à froid suivie d'un raffinage. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

PRODUCTION

Durant l'étape de pression, la température de l'huile ne doit pas excéder 50 °C.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, visqueux, sensiblement incolore ou faiblement jaune, hygroscopique.

Solubilité : peu soluble dans l'éther de pétrole, miscible à l'éthanol à 96 pour cent et à l'acide acétique glacial.

Densité : environ 0,958.

Indice de réfraction : environ 1,479.

Viscosité : environ 1000 mPa·s.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A.

A. Un mélange de 2 mL d'huile de ricin raffinée et de 8 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* est limpide (*2.2.1*).

B. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la substance. L'huile de ricin raffinée est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée (*2.2.2, Procédé II*) que 20 mL d'un mélange de 0,25 mL de solution primaire bleue, de 0,25 mL de solution primaire rouge, de 0,8 mL de solution primaire jaune et de 18,7 mL d'une solution préparée en complétant 4,0 mL d'*acide chlorhydrique R1* à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : + 3,5° à + 6,0°.

Absorbance spécifique (*2.2.25*) : au maximum 1,5, déterminé dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* au maximum d'absorption situé entre 268 nm et 270 nm.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,8.

Dissolvez 5,00 g d'huile de ricin raffinée dans 25 mL du mélange de solvants prescrit.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : au minimum 150.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 5,0.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 0,8 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile de ricin raffinée.

Huile obtenue par extraction et falsification. Dans un tube à essai à bouchon rodé d'une longueur d'environ 125 mm et d'un diamètre intérieur d'environ 18 mm, mélangez uniformément 3 mL d'huile de ricin raffinée et 3 mL de *sulfure de carbone R*. Agitez pendant 3 min avec 1 mL d'*acide sulfurique R*. La coloration du mélange est moins intense que celle d'un mélange récemment préparé de 3,2 mL de *solution de chlorure ferrique R1*, de 2,3 mL d'*eau R* et de 0,5 mL d'*ammoniaque diluée R1*.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22*) avec les modifications suivantes.

Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Solution à examiner. Introduisez 75 mg d'huile de ricin raffinée dans un tube à centrifugation de 10 mL muni d'un bouchon à vis. Dissolvez dans 2 mL de *(1,1-diméthyléthyl)méthyléther R1*, en agitant, et chauffez doucement (50-60 °C). Ajoutez à la solution encore chaude 1 mL d'une solution de *sodium R* à 12 g/L dans le *méthanol anhydre R*, préparée avec les précautions nécessaires, et agitez énergiquement pendant au moins 5 min. Ajoutez 5 mL d'*eau distillée R* et agitez énergiquement pendant environ 30 s. Centrifugez pendant 15 min à 1500 *g*. Utilisez la phase supérieure.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg de *ricinoléate de méthyle SCR* et 50 mg de *stéarate de méthyle SCR* dans 10,0 mL de *(1,1-diméthyléthyl)méthyléther R1*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 0,9 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 55	215
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Calculez la teneur pour cent de chaque acide gras par le procédé de normalisation.

Corrigez la surface du pic dû au ricinoléate de méthyle en la multipliant par un facteur *R* calculé à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{m_1 \times A_2}{A_1 \times m_2}$$

m_1 = masse de ricinoléate de méthyle dans la solution témoin,

m_2 = masse de stéarate de méthyle dans la solution témoin,

A_1 = surface du pic dû au ricinoléate de méthyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,

A_2 = surface du pic dû au stéarate de méthyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Composition du mélange d'acides gras constitutifs de l'huile de ricin raffinée :

- *acide palmitique* : au maximum 2,0 pour cent,
- *acide stéarique* : au maximum 2,5 pour cent,
- *acide oléique et isomères* : 2,5 pour cent à 6,0 pour cent,
- *acide linoléique* : 2,5 pour cent à 7,0 pour cent,
- *acide linolénique* : au maximum 1,0 pour cent,
- *acide eicosénoïque* : au maximum 1,0 pour cent,
- *acide ricinoléique* : 85,0 pour cent à 92,0 pour cent,
- *tout autre acide gras* : au maximum 1,0 pour cent.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 5,00 g d'huile de ricin raffinée, si elle est destinée à la fabrication de préparations parentérales.

CONSERVATION

En récipient étanche, bien rempli, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

01/2008:0051

RICIN (HUILE DE) VIERGE

Ricini oleum virginale

DÉFINITION

Huile grasse obtenue à partir de graines de *Ricinus communis* L. par pression à froid. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, visqueux, sensiblement incolore ou faiblement jaune, hygroscopique.

Solubilité : peu soluble dans l'éther de pétrole, miscible à l'éthanol à 96 pour cent et à l'acide acétique glacial.

Densité : environ 0,958.

Indice de réfraction : environ 1,479.

IDENTIFICATION

Première identification : D.

Seconde identification : A, B, C.

A. Angle de rotation optique (voir Essai).

B. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

C. Indice d'iode (*2.5.4*) : 82 à 90.

D. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : + 3,5° à + 6,0°.

Absorbance spécifique (*2.2.25*) : au maximum 1,0, déterminé au maximum d'absorption à 269 nm ± 1 nm.

A 1,0 g d'huile de ricin vierge, ajoutez de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0.

Dissolvez 5,0 g d'huile de ricin vierge dans 25 mL du mélange de solvants prescrit.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : au minimum 150.

Indice de peroxyde (*2.5.5*) : au maximum 10,0.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 0,8 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile de ricin vierge.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22*) avec les modifications suivantes.

Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau *2.4.22.*-3.

Solution à examiner. Introduisez 75 mg d'huile de ricin vierge dans un tube à centrifugation de 10 mL muni d'un bouchon à vis. Dissolvez dans 2 mL de *(1,1-diméthyléthyl)méthyléther R1* en agitant et chauffez doucement (50-60 °C). Ajoutez à la solution encore chaude 1 mL d'une solution de *sodium R* à 12 g/L dans le *méthanol anhydre R*, préparée avec les précautions nécessaires et agitez vigoureusement pendant au moins 5 min. Ajoutez 5 mL d'*eau distillée R* et agitez vigoureusement pendant environ 30 s. Centrifugez pendant 15 min à 1500 *g*. Utilisez la couche supérieure.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg de *ricinoléate de méthyle SCR* et 50 mg de *stéarate de méthyle SCR* dans 10,0 mL de *(1,1-diméthyléthyl)méthyléther R1*.

Colonne :

- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
- *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 0,9 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 55	215
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Calculez la teneur pour cent de chaque acide gras par le procédé de normalisation.

Corrigez la surface du pic dû au ricinoléate de méthyle en la multipliant par un facteur *R* calculé à l'aide de l'expression suivante :

$$R = \frac{m_1 \times A_2}{A_1 \times 2}$$

m_1 = masse de ricinoléate de méthyle dans la solution témoin,

m_2 = masse de stéarate de méthyle dans la solution témoin,

A_1 = surface du pic dû au ricinoléate de méthyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,

A_2 = surface du pic dû au stéarate de méthyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile de ricin vierge :

– *acide palmitique* : au maximum 2,0 pour cent,
– *acide stéarique* : au maximum 2,5 pour cent,
– *acide oléique et isomères* (C18:1 longueur de chaîne équivalente sur le macrogol 20 000 : 18,3) : 2,5 pour cent à 6,0 pour cent,
– *acide linoléique* (C18:2 longueur de chaîne équivalente sur le macrogol 20 000 : 18,8) : 2,5 pour cent à 7,0 pour cent,
– *acide linolénique* (C18:3 longueur de chaîne équivalente sur le macrogol 20 000 : 19,2) : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide eicosénoïque* (C20:1 longueur de chaîne équivalente sur le macrogol 20 000 : 20,2) : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide ricinoléique* (longueur de chaîne équivalente sur le macrogol 20 000 : 23,9) : 85,0 pour cent à 92,0 pour cent,
– *tout autre acide gras* : au maximum 1,0 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile de ricin vierge.

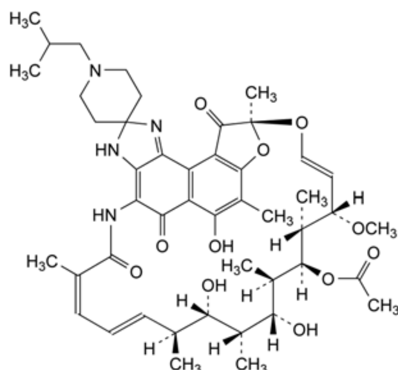
CONSERVATION

En récipient étanche, bien rempli, à l'abri de la lumière.

01/2008:1657
corrigé 6.0

RIFABUTINE

Rifabutinum



$C_{46}H_{62}N_4O_{11}$ M_r 847
[72559-06-9]

DÉFINITION

Acétate de (9*S*,12*E*,14*S*,15*R*,16*S*,17*R*,18*R*,19*R*,20*S*,21*S*,22*E*,24*Z*)-6,18,20-trihydroxy-14-méthoxy-7,9,15,17,19,21,25-heptaméthyl-1′-(2-méthylpropyl)-5,10,26-trioxo-3,5,9,10-tétrahydrospiro[9,4-(époxypentadéca[1,11,13]triènimino)-2*H*-furo[2′,3′:7,8]naphto[1,2-*d*]imidazole-2,4′-pipéridine]-16-yle.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe violet-rouge.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles.
Comparaison : *rifabutine SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.
Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions approximatifs au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de rifabutine dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*impureté A de rifabutine SCR* dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 3 mL de solution et complétez à 100 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acétone R*, *éther de pétrole R* (23:77 *V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez la plaque aux vapeurs d'iode pendant environ 5 min, puis pulvérisez de la *solution amidonnée d'iodure de potassium R* et laissez reposer pendant 5 min.

Limite :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,3 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de rifabutine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *rifabutine SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez environ 10 mg de *rifabutine SCR* dans 2 mL de *méthanol R*, ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et laissez reposer pendant environ 4 min. Ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 50 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,110 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez à volumes égaux de l'*acétonitrile R* et une solution de *phosphate monopotassique R* à 13,6 g/L ajustée à pH 6,5 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la rifabutine.

Rétention relative par rapport à la rifabutine (temps de rétention = environ 9 min) : impureté E = environ 0,5 ; impureté B = environ 0,6 ; impureté D = environ 0,9 ; impureté C = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- *résolution* : au minimum 2,0 entre le deuxième des 3 pics dus aux produits de dégradation et le pic dû à la rifabutine.

Limites :

- *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent), et 1 seul au plus de ces pics présente une surface supérieure à la moitié de celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,5 pour cent, déterminé sur 0,200 g de rifabutine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 1,0 g de rifabutine.

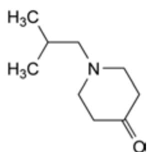
DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

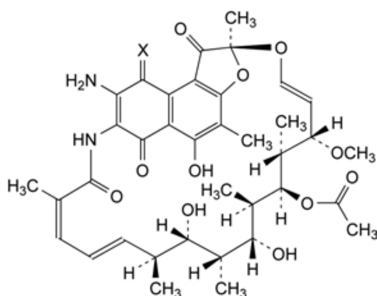
Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en rifabutine.

IMPURETÉS

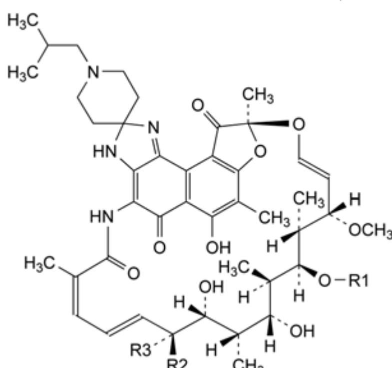


A. 1-(2-méthylpropyl)pipéridin-4-one,



B. X = O : 3-aminorifamycine S,

D. X = NH : 3-amino-4-imidorifamycine S,



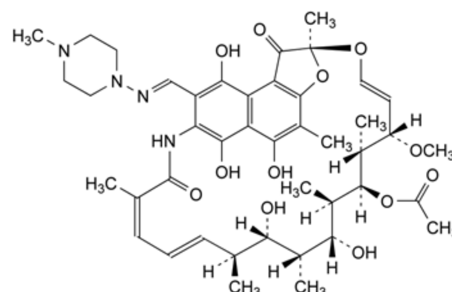
C. R1 = CO-CH_3, R2 + R3 = CH_2 : 21,31-didéshydrorifabutine,

E. R1 = R3 = H, R2 = CH_3 : 16-désacétylrifabutine.

01/2008:0052

RIFAMPICINE

Rifampicinum



$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ M_r 823

[13292-46-1]

DÉFINITION

Acétate de (2*S*,12*Z*,14*E*,16*S*,17*S*,18*R*,19*R*,20*R*,21*S*,22*R*,23*S*,24*E*)-5,6,9,17,19-pentahydroxy-23-méthoxy-2,4,12,16,18,20,22-heptaméthyl-8-[[(4-méthylpipérazin-1-yl)imino]méthyl]-1,11-dioxo-1,2-dihydro-2,7-(époxypentadéca[1,11,13]-triénimino)naphto[2,1-*b*]furan-21-yle.

Antibiotique hémi-synthétique dérivé de la rifamycine SV.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, brun-rouge ou rouge-brun.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

   Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de rifampicine dans 50 mL de *méthanol R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec la *solution tampon phosphate pH 7,4 R*.

   Région spectrale : 220-500 nm.

   Maximums d'absorption : à 237 nm, 254 nm, 334 nm et 475 nm.

   Rapport des absorbances : A_{334}/A_{475} = environ 1,75.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Préparation : pâtes de *paraffine liquide R*.

   Comparaison : *rifampicine SCR*.

C. Mettez environ 25 mg de rifampicine en suspension dans 25 mL d'*eau R*, agitez pendant 5 min et filtrez. A 5 mL de filtrat, ajoutez 1 mL d'une solution de *persulfate d'ammonium R* à 100 g/L dans la *solution tampon phosphate pH 7,4 R* et agitez pendant quelques minutes. La solution vire du jaune orangé au rouge-violet sans formation de précipité.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,5 pour une suspension de rifampicine à 10 g/L dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez la solution à examiner et la solution témoin immédiatement avant utilisation*.

Mélange de solvants. A 10 volumes d'une solution d'*acide citrique R* à 210,1 g/L, ajoutez 23 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 136,1 g/L, 77 volumes d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 174,2 g/L, 250 volumes d'*acétonitrile R* et 640 volumes d'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de rifampicine dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 20,0 mg de *rifampicine quinone SCR* (impureté A) dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. A 1,0 mL de cette solution ajoutez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,12 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 35 volumes d'*acétonitrile R* et 65 volumes d'une solution contenant 0,1 pour cent *V/V* d'*acide phosphorique R*, 1,9 g/L de *perchlorate de sodium R*, 5,9 g/L d'*acide citrique R* et 20,9 g/L de *phosphate monopotassique R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la rifampicine.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à la rifampicine et à l'impureté A ; si nécessaire, ajustez la concentration de l'acétonitrile dans la phase mobile.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 1,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à la rifampicine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1,0 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 3,5 fois la surface du pic dû à la rifampicine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (3,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic dû à la rifampicine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de rifampicine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à 80 °C sous une pression ne dépassant pas 0,67 kPa pendant 4 h, sur 1,000 g de rifampicine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 2,0 g de rifampicine.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de rifampicine dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la *solution tampon phosphate pH 7,4 R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 475 nm en utilisant comme liquide de compensation la *solution tampon phosphate pH 7,4 R*.

Calculez la teneur en $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ en prenant 187 comme valeur de l'absorbance spécifique.

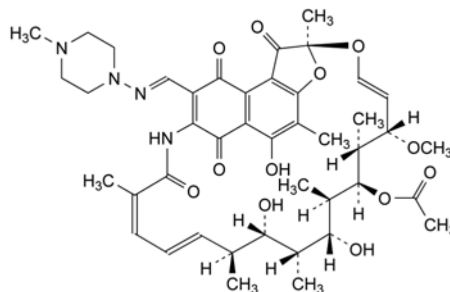
CONSERVATION

En récipient étanche, sous azote, à l'abri de la lumière, à une température ne dépassant pas 25 °C.

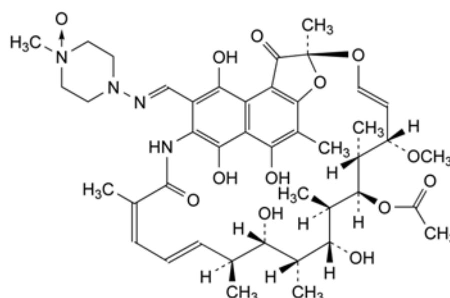
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A*.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B*.



A. rifampicine quinone,

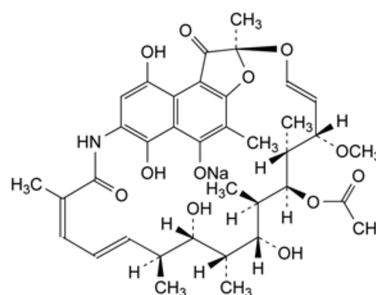


B. rifampicine *N*-oxyde.

01/2008:0432
corrigé 7.0

RIFAMYCINE SODIQUE

Rifamycinum natricum



$C_{37}H_{46}NNaO_{12}$ M_r 720
[14897-39-3]

DÉFINITION

(2*S*,12*Z*,14*E*,16*S*,17*S*,18*R*,19*R*,20*R*,21*S*,22*R*,23*S*,24*E*)-21-(acétyloxy)-6,9,17,19-tétrahydroxy-23-méthoxy-2,4,12,16,18,20,22-heptaméthyl-1,11-dioxo-1,2-dihydro-2,7-(époxypentadéca[1,11,13]triénimino)naphtho[2,1-*b*]furan-5-olate de sodium.

Sel monosodique de la rifamycine SV, obtenue par transformation chimique de la rifamycine B, elle-même élaborée par certaines souches de *Amycolatopsis mediterranei*. La rifamycine SV peut également être produite directement à partir de certains mutants de *A. mediterranei*.

Activité : au minimum 900 UI/mg (substance anhydre).

PRODUCTION

La rifamycine sodique est produite par des méthodes permettant de réduire ou éliminer les substances hypotensives.

Le procédé de fabrication fait l'objet d'une validation permettant de démontrer que le produit satisferait à l'essai suivant s'il lui était appliqué.

Monographies Q-S

Toxicité anormale (*2.6.9*). Injectez à chaque souris une solution de 4 mg de rifamycine sodique dans 0,5 mL d'*eau pour préparations injectables R*.

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine ou légèrement granulée, rouge.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *rifamycine sodique SCR*.

B. La rifamycine sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 8,0.

Dissolvez 0,5 g de rifamycine sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Absorbance (*2.2.25*). Dissolvez 20,0 mg de rifamycine sodique dans 5 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec de la *solution tampon phosphate pH 7,0 R1* récemment préparée à laquelle a été ajouté, immédiatement avant l'emploi, de l'*acide ascorbique R* à une concentration de 1 g/L. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le même tampon phosphate contenant de l'acide ascorbique, puis laissez reposer pendant 30 min. La solution présente un maximum d'absorption à 445 nm. L'absorbance spécifique à ce maximum d'absorption est de 190 à 210 (substance anhydre).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Mélange de solvants. Mélangez 50 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 3,9 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R* et 50 volumes d'*acétonitrile R*.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de rifamycine sodique dans le mélange de solvants, et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *rifamycine B SCR* (impureté A) et 40,0 mg de *rifamycine S SCR* (impureté B) dans le mélange de solvants et complétez à 200,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de rifamycine sodique et 8 mg de *rifamycine S SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 250,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 10 volumes d'*acétonitrile R* et 90 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 3,9 g/L ajustée à pH 7,5 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*,

– *phase mobile B* : mélangez 30 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 3,9 g/L ajustée à pH 7,5 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 70 volumes d'*acétonitrile R*,

– *température* : au minimum 20 °C,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 40	80 → 20	20 → 80
40 - 45	20	80
45 - 47	20 → 80	80 → 20

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Ordre d'élution : impureté A, rifamycine SV, impureté B.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la rifamycine SV et à l'impureté B.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2 pour cent),

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

– *somme des impuretés autres que A et B* : au maximum la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de rifamycine sodique satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 12,0 pour cent à 17,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de rifamycine sodique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,50 UI/mg, si la rifamycine sodique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

TITRAGE

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*).

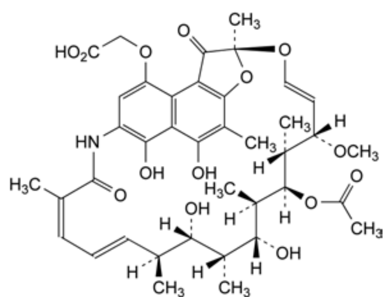
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

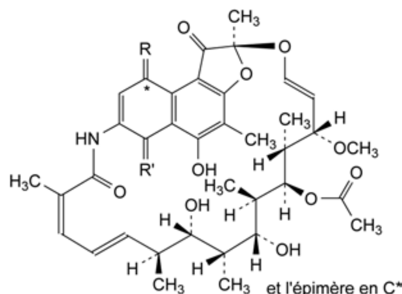
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C.*



A. rifamycine B,



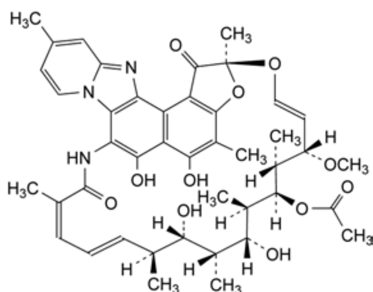
B. R = R′ = O : rifamycine S,

C. -R- = -O-CO-CH_2-O-, R′ = O : rifamycine O.

07/2009:2362

RIFAXIMINE

Rifaximinum



$C_{43}H_{51}N_3O_{11}$ M_r 786

[80621-81-4]

DÉFINITION

Acétate de (2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)-5,6,21,23-tétrahydroxy-27-méthoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octaméthyl-1,15-dioxo-1,2-dihydro-2,7-(époxypentadéca[1,11,13]triénoimino)benzofuro[4,5-*e*]pyrido[1,2-*a*]benzimidazol-25-yle.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, hygroscopique, rouge-orange.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et dans le méthanol.

La rifaximine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *rifaximine SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (40:60 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,100 g de rifaximine dans 8 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner (b). Dissolvez 40,0 mg de rifaximine dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *rifaximine pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté H) dans 4 mL du mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 40,0 mg de *rifaximine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 37 volumes d'une solution de *formiate d'ammonium R* à 3,16 g/L ajustée à pH 7,2 avec de l'*ammoniaque diluée R1* et 63 volumes d'un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et de *méthanol R*.

Débit : 1,4 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 276 nm.

Injection : 20 μL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la rifaximine.

Rétention relative par rapport à la rifaximine (temps de rétention = environ 12 min) : impuretés D et H = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté H et à la rifaximine.

Limites :

– *somme des impuretés D et H* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de rifaximine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 20 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,5 pour cent, déterminé sur 0,50 g de rifaximine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de rifaximine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_{43}H_{51}N_3O_{11}$ en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) et en tenant compte de la teneur déclarée de la *rifaximine SCR*.

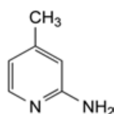
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

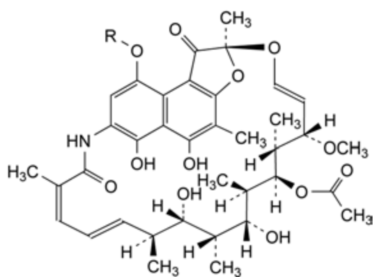
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *D, H.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C, E, F, G.*

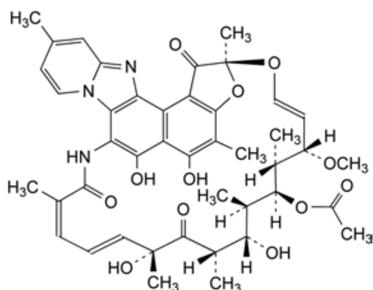


A. 4-méthylpyridin-2-amine,

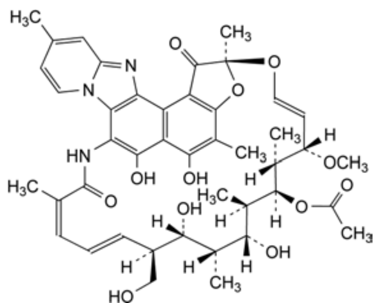


B. R = CH_2-CO_2H : rifamycine B,

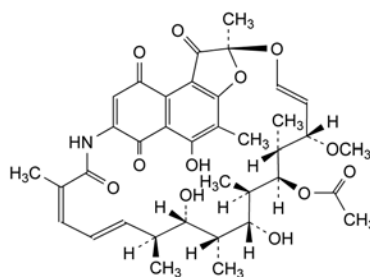
C. R = H : rifamycine SV,



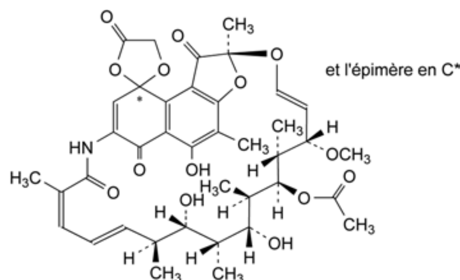
D. rifaximine Y,



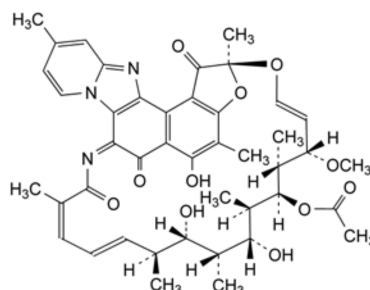
H. acétate de (2*S*,16*Z*,18*E*,20*R*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)-5,6,21,23-tétrahydroxy-20-(hydroxyméthyl)-27-méthoxy-2,4,11,16,22,24,26-heptaméthyl-1,15-dioxo-1,2-dihydro-2,7-(époxypentadéca[1,11,13]triénoimino)-benzofuro[4,5-*e*]pyrido[1,2-*a*]benzimidazol-25-yle (hydroxy-rifaximine),



E. rifamycine S,



F. rifamycine O,

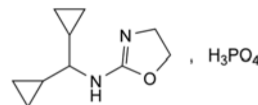


G. acétate de (2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)-5,21,23-trihydroxy-27-méthoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octaméthyl-1,6,15-trioxo-1,2,6,7-tétrahydro-2,7-(époxypentadéca[1,11,13]triénonitrilo)benzofuro-[4,5-*e*]pyrido[1,2-*a*]benzimidazol-25-yle (rifaximine oxydée).

01/2008:2020

RILMÉNIDINE (DIHYDROGÉNOPHOSPHATE DE)

Rilmenidini dihydrogenophosphas



$C_{10}H_{19}N_2O_5P$ — M_r 278,2

[85409-38-7]

DÉFINITION

Dihydrogénophosphate de *N*-(dicyclopropylméthyl)-4,5-dihydrooxazol-2-amine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du dihydrogénophosphate de rilménidine de la Ph. Eur.*

B. Dissolvez 10 mg de dihydrogénophosphate de rilménidine dans de l'*eau R* et complétez à 1 mL avec le même solvant. La solution donne la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 60,0 mg de dihydrogénophosphate de rilménidine dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 15,0 mg de *rilménidine pour conformité du système SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 3 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 25 pour cent,
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 3 g d'*heptanesulfonate de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 860 mL avec le même solvant ; ajoutez 130 mL de *méthanol R2,* 10 mL de *tétrahydrofurane pour chromatographie R* et 1,0 mL d'*acide phosphorique R,*
– *phase mobile B* : dissolvez 3 g d'*heptanesulfonate de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 600 mL avec le même solvant ; ajoutez 350 mL d'*acétonitrile pour chromatographie R,* 50 mL de *tétrahydrofurane pour chromatographie R* et 1,0 mL d'*acide phosphorique R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 14	100 → 0	0 → 100
14 - 15	0 → 100	100 → 0
15 - 30	100	0

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport à la rilménidine (temps de rétention = environ 13 min) : impureté A = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,9 ; impureté C = environ 1,4.

Sous ces conditions l'inflexion de la ligne de base, correspondant au début du gradient, apparaît après un temps minimal (t) de 5 min sur l'enregistreur. Si ce n'est pas le cas (t < 5 min) modifiez la séquence chromatographique en ajoutant avant le gradient linéaire, une élution isocratique avec 100 pour cent de phase mobile A d'une durée de (5−t) min.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 3 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la rilménidine.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve sous vide sur du *pentoxyde de diphosphore R* à 50 °C pendant 2 h sur 1,000 g de dihydrogénophosphate de rilménidine.

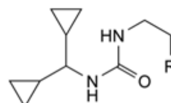
DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de dihydrogénophosphate de rilménidine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 27,82 mg de $C_{10}H_{19}N_2O_5P$.

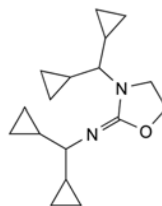
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. R = OH : 1-(dicyclopropylméthyl)-3-(2-hydroxyéthyl)urée,

B. R = Cl : 1-(2-chloroéthyl)-3-(dicyclopropylméthyl)urée,

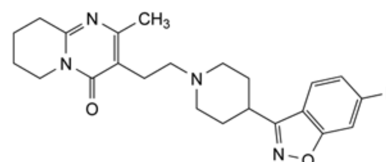


C. *N*,3-bis(dicyclopropylméthyl)oxazolidin-2-imine.

01/2011:1559

RISPÉRIDONE

Risperidonum



$C_{23}H_{27}FN_4O_2$ M_r 410,5

[106266-06-2]

DÉFINITION

3-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La rispéridone se dissout dans les solutions acides diluées.

La rispéridone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *rispéridone SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*acétone R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

Monographies Q-S

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,1 g de rispéridone dans une solution d'*acide tartrique R* à 7,5 g/L et complétez à 100 mL avec la même solution acide.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de rispéridone dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *rispéridone pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans 1,0 mL de *méthanol R.*

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté K de rispéridone SCR* dans 1,0 mL de *méthanol R.*

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*acétate d'ammonium R* à 5 g/L,
– *phase mobile B* : *méthanol R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	70	30
2 - 17	70 → 30	30 → 70
17 - 22	30	70

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *rispéridone pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et E ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté K.

Rétention relative par rapport à la rispéridone (temps de rétention = environ 12 min) : impureté A = environ 0,7 ; impureté B = environ 0,75 ; impureté C = environ 0,8 ; impureté K = environ 0,9 ; impureté D = environ 0,94 ; impureté E = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec la *rispéridone pour conformité du système SCR,*
– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la rispéridone.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impureté K* : au maximum 0,75 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de rispéridone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé dans un creuset de platine sur 1,0 g de rispéridone.

DOSAGE

Dissolvez 0,160 g de rispéridone dans 70 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,53 mg de $C_{23}H_{27}FN_4O_2$.

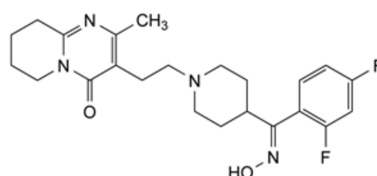
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

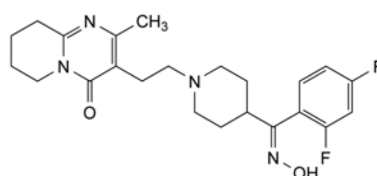
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, K.

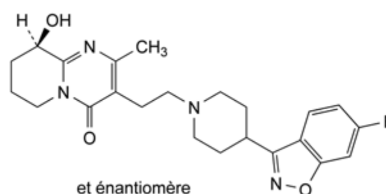
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *F, H, I, J, L, M.*



A. 3-[2-[4-[(*E*)-(2,4-difluorophényl)(hydroxyimino)méthyl]pipéridin-1-yl]éthyl]-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one,

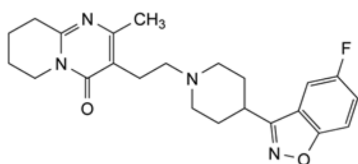


B. 3-[2-[4-[(*Z*)-(2,4-difluorophényl)(hydroxyimino)méthyl]pipéridin-1-yl]éthyl]-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one,

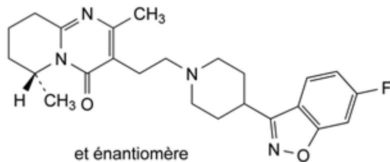


C. (9*RS*)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-9-hydroxy-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one,

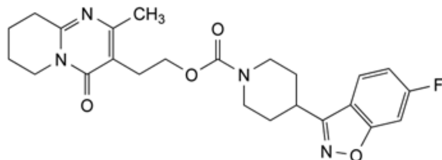
Monographies Q-S



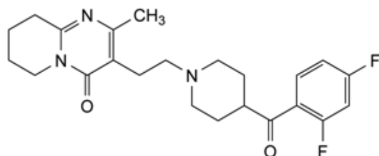
D. 3-[2-[4-(5-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one,



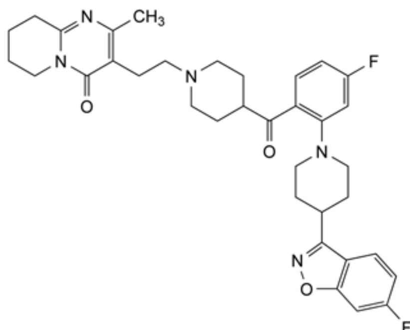
E. (6*RS*)-3-[2-[4-(6-fluoro1,2-benzisoxazol-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-2,6-diméthyl6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one,



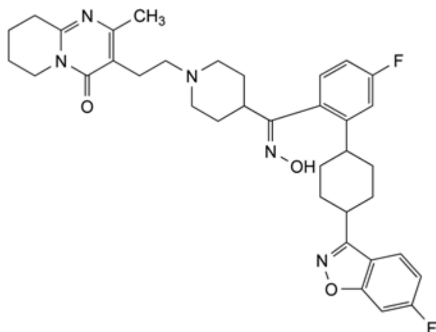
F. 4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)pipéridin-1-carboxylate de 2-[2-méthyl-4-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl]éthyle,



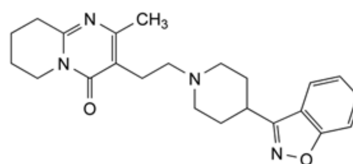
H. 3-[2-[4-(2,4-difluorobenzoyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one,



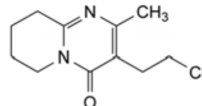
I. 3-[2-[4-[4-fluoro-2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)pipéridin-1-yl]benzoyl]pipéridin-1-yl]éthyl]-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one.



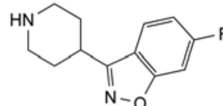
J. 3-[2-[4-[(*Z*)-[4-fluoro-2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)pipéridin-1-yl]phényl](hydroxyimino)méthyl]pipéridin-1-yl]éthyl]-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one,



K. 3-[2-[4-(1,2-benzisoxazol-3-yl)pipéridin-1-yl]éthyl]-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one (défluoro rispéridone),



L. 3-(2-chloroéthyl)-2-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one,

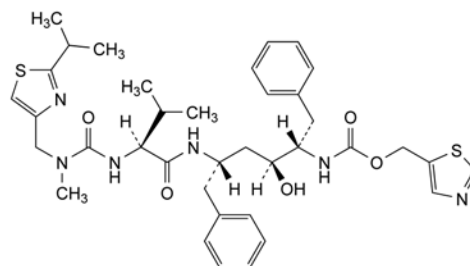


M. 6-fluoro-3-(pipéridin-4-yl)-1,2-benzisoxazole.

01/2008:2136

RITONAVIR

Ritonavirum



$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ M_r 721
[155213-67-5]

DÉFINITION

[(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-2-hydroxy-4-[[(2*S*)-3-méthyl-2-[[méthyl[[2-(1-méthyléthyl)thiazol-4-yl]méthyl]carbamoyl]-amino]butanoyl]amino]-5-phénylpentyl]carbamate de thiazol-5-ylméthyle.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

PRODUCTION

Une validation de la méthode de production est effectuée pour démontrer que la pureté énantiomérique du produit final est satisfaisante.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène, très peu soluble dans l'acétonitrile.

Le ritonavir présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *ritonavir SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *chlorure de méthylène R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Monographies Q-S

Mélange de solvants. Mélangez des volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 4,1 g/L.

Solution à examiner (a). Dissolvez 10,0 mg de ritonavir dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Traitez aux ultrasons si nécessaire.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de *ritonavir pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés E, F, L, O et T) dans le mélange de solvants et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants. Traitez aux ultrasons si nécessaire.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 10,0 mg de *ritonavir SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Traitez aux ultrasons si nécessaire. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice butylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 60 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 5 volumes de *butanol R*, 8 volumes de *tétrahydrofurane R*, 18 volumes d'*acétonitrile R* et 69 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 4,1 g/L préalablement filtrée sur une membrane de nylon (0,45 µm) ;
– *phase mobile B* : mélangez 5 volumes de *butanol R*, 8 volumes de *tétrahydrofurane R*, 40 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 4,1 g/L préalablement filtrée sur une membrane de nylon (0,45 µm) et 47 volumes d'*acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 60	100	0
60 - 120	100 → 0	0 → 100
120 - 120,1	0 → 100	100 → 0
120,1 - 155	100	0

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 50 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *ritonavir pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés E, F, L, O et T.

Rétention relative par rapport au ritonavir (temps de rétention = environ 34 min) : impureté E = environ 0,39 ; impureté F = environ 0,40 ; impureté L = environ 0,8 ; impureté O = environ 1,1 ; impureté T = environ 2,6.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,2, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté F.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté F = 1,4 ; impureté L = 1,9 ; impureté T = 1,4 ;
– *impuretés E, O* : pour chaque impureté, au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent) ;
– *impureté T* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés F, L* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de ritonavir satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g de ritonavir.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de ritonavir.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ en tenant compte de la teneur déclarée du *ritonavir SCR*.

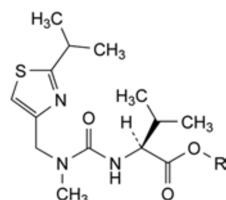
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

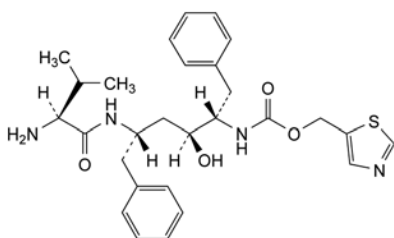
Impuretés spécifiées : E, F, L, O, T.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D, G, H, I, J, K, M, N, P, Q, R, S, U.*

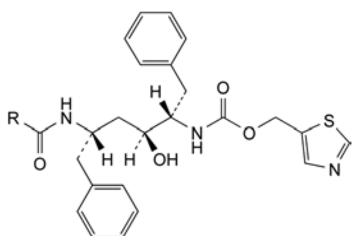


A. R = H : acide (2*S*)-3-méthyl-2-[[méthyl[[2-(1-méthyléthyl)thiazol-4-yl]méthyl]carbamoyl]amino]butanoïque,

M. R = CH_2-$CH(CH_3)_2$: (2*S*)-3-méthyl-2-[[méthyl[[2-(1-méthyléthyl)thiazol-4-yl]méthyl]carbamoyl]amino]butanoate de 2-méthylpropyle,



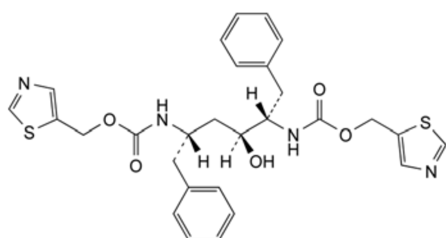
B. [(1*S*,2*S*,4*S*)-4-[[(2*S*)-2-amino-3-méthylbutanoyl]amino]-1-benzyl-2-hydroxy-5-phénylpentyl]carbamate de thiazol-5-ylméthyle,



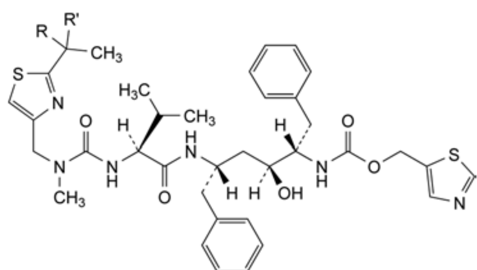
C. R = CH_3 : [(1*S*,2*S*,4*S*)-4-(acétylamino)-1-benzyl-2-hydroxy-5-phénylpentyl]carbamate de thiazol-5-ylméthyle,

J. R = O-$C(CH_3)_3$: [(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-2-hydroxy-5-phénylpentyl]carbamate de thiazol-5-ylméthyle,

K. R = O-CH_2-$CH(CH_3)_2$: [(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-2-hydroxy-4-[[(2-méthylpropoxy)carbonyl]amino]-5-phénylpentyl]carbamate de thiazol-5-ylméthyle,



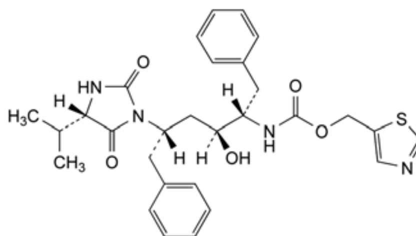
D. [(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-2-hydroxy-5-phényl-4-[[(thiazol-5-ylméthoxy)carbonyl]amino]pentyl]carbamate de thiazol-5-ylméthyle,



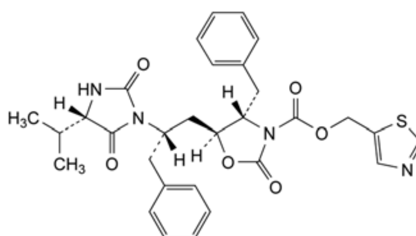
E. R = OH, R′ = CH_3 : [(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-2-hydroxy-4-[[(2*S*)-2-[[[[2-(1-hydroxy-1-méthyléthyl)thiazol-4-yl]méthyl]méthylcarbamoyl]amino]-3-méthylbutanoyl]amino]-5-phénylpentyl]carbamate de thiazol-5-ylméthyle,

G. R = OOH, R′ = CH_3 : [(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[(2*S*)-2-[[[[2-(1-hydroperoxy-1-méthyléthyl)thiazol-4-yl]méthyl]méthylcarbamoyl]amino]-3-méthylbutanoyl]amino]-2-hydroxy-5-phénylpentyl]carbamate de thiazol-5-ylméthyle,

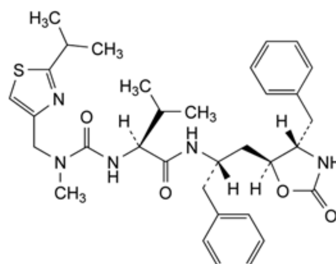
I. R = R′ = H : [(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[(2*S*)-2-[[[[2-éthylthiazol-4-yl]méthyl]méthylcarbamoyl]amino]-3-méthylbutanoyl]amino]-2-hydroxy-5-phénylpentyl]carbamate de thiazol-5-ylméthyle,



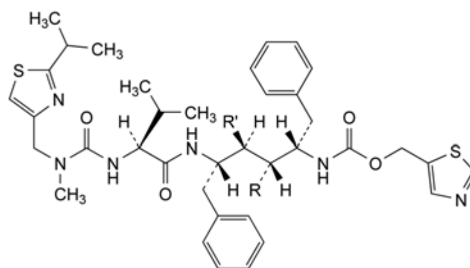
F. [(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-2-hydroxy-4-[(4*S*)-4-(1-méthyléthyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-5-phénylpentyl]carbamate de thiazol-5-ylméthyle,



H. (4*S*,5S)-4-benzyl-5-[(2*S*)-2-[(4*S*)-4-(1-méthyléthyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl]-3-phénylpropyl]-2-oxooxazolidine-3-carboxylate de thiazol-5-ylméthyle,

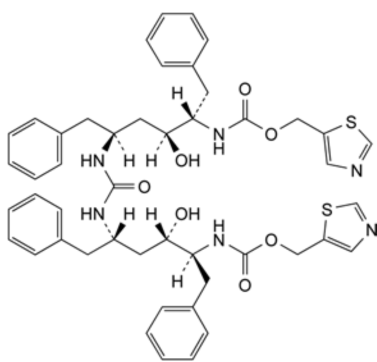


L. (4*S*,5*S*)-4-benzyl-5-[(2*S*)-2-[[(2*S*)-3-méthyl-2-[[méthyl[[2-(1-méthyléthyl)thiazol-4-yl]méthyl]carbamoyl]amino]butanoyl]amino]-3-phénylpropyl]oxazolidin-2-one,

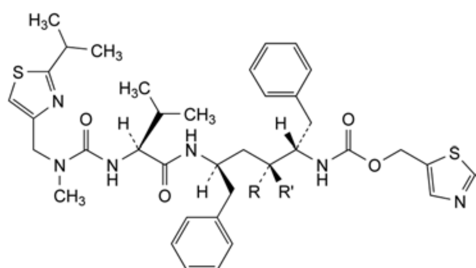


N. R = H, R′ = OH : [(1*S*,3*S*,4*S*)-1-benzyl-3-hydroxy-4-[[(2*S*)-3-méthyl-2-[[méthyl[[2-(1-méthyléthyl)thiazol-4-yl]méthyl]carbamoyl]amino]butanoyl]amino]-5-phénylpentyl]carbamate de thiazol-5-ylméthyle,

O. R = OH, R′ = H : [(1*S*,2*R*,4*S*)-1-benzyl-2-hydroxy-4-[[(2*S*)-3-méthyl-2-[[méthyl[[2-(1-méthyléthyl)thiazol-4-yl]méthyl]carbamoyl]amino]butanoyl]amino]-5-phénylpentyl]carbamate de thiazol-5-ylméthyle,

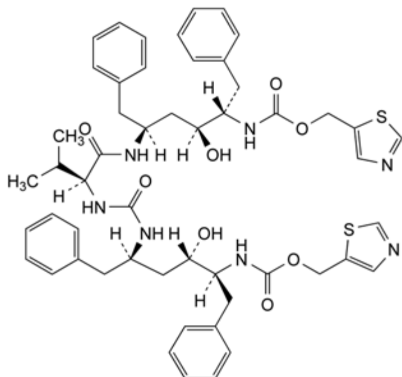


P. [carbonylbis[imino[(2*S*,3*S*,5*S*)-3-hydroxy-1,6-diphénylhexane-5,2-diyl]]]dicarbamate de bis(thiazol-5-ylméthyle),

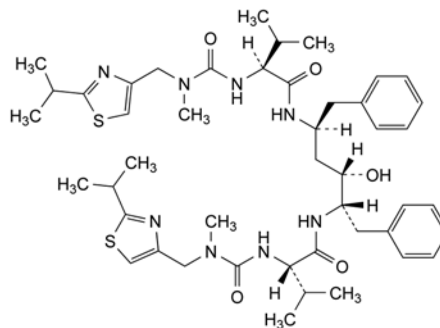


Q. R = OH, R′ = H : [(1*S*,2*R*,4*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-4-[[(2*S*)-3-méthyl-2-[[méthyl[[2-(1-méthyléthyl)thiazol-4-yl]méthyl]carbamoyl]amino]butanoyl]amino]-5-phénylpentyl]carbamate de thiazol-5-ylméthyle,

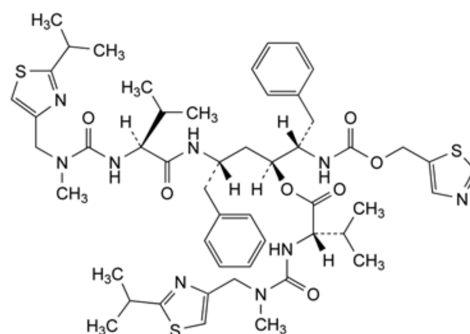
R. R = H, R′ = OH : [(1*S*,2*S*,4*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-4-[[(2*S*)-3-méthyl-2-[[méthyl[[2-(1-méthyléthyl)thiazol-4-yl]méthyl]carbamoyl]amino]butanoyl]amino]-5-phénylpentyl]carbamate de thiazol-5-ylméthyle,



S. [(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-4-[[(2*S*)-2-[[[(1*S*,3*S*,4*S*)-1–benzyl-3-hydroxy-5-phényl-4-[[(thiazol-5-ylméthoxy)-carbonyl]amino]pentyl]carbamoyl]amino]-3-méthylbutanoyl]amino]-2-hydroxy-5-phénylpentyl]carbamate de thiazol-5-ylméthyle,



T. (2*S*)-*N*-[(1*S*,2*S*,4*S*)-1-benzyl-2-hydroxy-4-[[(2*S*)-3-méthyl-2-[[méthyl[[2-(1-méthyléthyl)thiazol-4-yl]méthyl]carbamoyl]amino]butanoyl]amino]-5-phénylpentyl]-3-méthyl-2-[[méthyl[[2-(1-méthyléthyl)thiazol-4-yl]méthyl]carbamoyl]amino]butanamide,

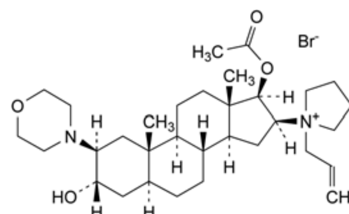


U. (2*S*)-3-méthyl-2-[[méthyl[[2-(1-méthyléthyl)-thiazol-4-yl]méthyl]carbamoyl]amino]butanoate de (1*S*,3*S*)-3-[[(2*S*)-3-méthyl-2-[[méthyl[[2-(1-méthyléthyl)thiazol-4-yl]méthyl]carbamoyl]amino]butanoyl]amino]-4-phényl-1-[(1*S*)-2-phényl-1-[[(thiazol-5-ylméthoxy)-carbonyl]amino]éthyl]butyle.

01/2008:1764

ROCURONIUM (BROMURE DE)

Rocuronii bromidum



$C_{32}H_{53}BrN_2O_4$ M_r 610

DÉFINITION

Bromure de 1-[17β-(acétyloxy)-3α-hydroxy-2β-(morpholin-4-yl)-5α-androstan-16β-yl]-1-(prop-2-ényl)pyrrolidinium.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre sensiblement blanche ou jaune pâle, légèrement hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : spectre de référence du bromure de rocuronium de la Ph. Eur.

B. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,10 g de bromure de rocuronium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 28,5 à + 32,0 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de bromure de rocuronium dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 5,15 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

pH (*2.2.3*) : 8,9 à 9,5 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *eau R, acétonitrile R1* (10:90 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de bromure de rocuronium dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *rocuronium pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, F, G et H) dans le mélange de solvants et complétez à 5 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 100 volumes d'une solution d'*hydroxyde de tétraméthylammonium R* à 4,53 g/L ajustée à pH 7,4 avec de l'*acide phosphorique R* et 900 volumes d'*acétonitrile R1*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 5 µL de solution à examiner, des solutions témoins (a) et (b) et du mélange de solvants (solution à blanc).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du rocuronium.

Rétention relative par rapport au rocuronium (temps de rétention = environ 9 min) : impureté A = environ 0,20 ; impureté G = environ 0,44 ; impureté F = environ 0,75 ; impureté B = environ 0,80 ; impureté D = environ 0,90 ; impureté H = environ 0,95 ; impureté C = environ 1,20 ; impureté E = environ 1,53.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *rocuronium pour identification des pics SCR*.

Limites :

- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,47 ; impureté F = 1,26 ; impureté G = 0,43 ; impureté H = 0,35 ;
- *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
- *impuretés B, C* : pour chaque impureté, au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
- *impuretés D, E, F, G, H* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
- *total* : au maximum 15 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus au blanc ni des pics dus à l'ion bromure éluant juste avant l'impureté A.

Chlorures. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de bromure de rocuronium dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,824 g de *chlorure de sodium R* et 0,644 g de *bromure de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,824 g de *chlorure de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à blanc. Eau R.

Précolonne :

- *dimensions* : *l* = 0,05 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *résine échangeuse d'anions R* (13 µm).

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *résine échangeuse d'anions R* (13 µm).

Phase mobile : une solution contenant 0,063 g/L de *bicarbonate de sodium R* et 0,212 g/L de *carbonate de sodium anhydre R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : détecteur à conductivité réglé à 100 µS/V et maintenu à 30 °C.

Utilisez un suppresseur d'anions auto-régénéré.

Injection : 25 µL.

Temps de rétention : chlorures = environ 1,7 min ; bromures = environ 2,8 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus aux chlorures et aux bromures.

Limite :

- *chlorures* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de bromure de rocuronium satisfont à l'essai limite C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 0,400 g de bromure de rocuronium.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bromure de rocuronium.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de bromure de rocuronium dans 40 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

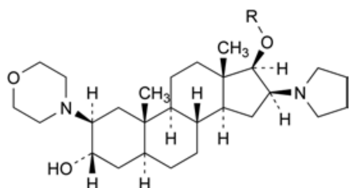
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 60,97 mg de $C_{32}H_{53}BrN_2O_4$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

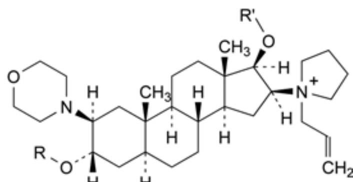
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H.



A. R = $CO-CH_3$: acétate de 3α-hydroxy-2β-(morpholin-4-yl)-16β-(pyrrolidin-1-yl)-5α-androstan-17β-yle,

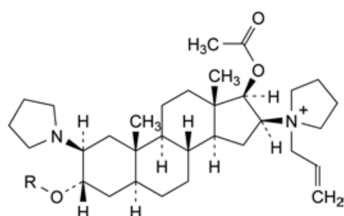
G. R = H : 2β-(morpholin-4-yl)-16β-(pyrrolidin-1-yl)-5α-androstane-3α,17β-diol,



B. R = R′ = $CO-CH_3$: 1-[3α,17β-bis(acétyloxy)-2β-(morpholin-4-yl)-5α-androstan-16β-yl]-1-(prop-2-ényl)pyrrolidinium,

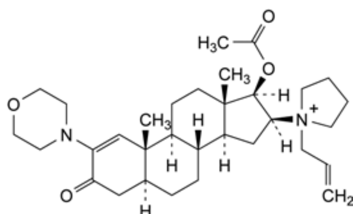
C. R = R′ = H : 1-[3α,17β-dihydroxy-2β-(morpholin-4-yl)-5α-androstan-16β-yl]-1-(prop-2-ényl)pyrrolidinium,

D. R = $CO-CH_3$, R′ = H : 1-[3α-(acétyloxy)-17β-hydroxy-2β-(morpholin-4-yl)-5α-androstan-16β-yl]-1-(prop-2-ényl)pyrrolidinium,



E. R = H : 1-[17β-(acétyloxy)-3α-hydroxy-2β-(pyrrolidin-1-yl)-5α-androstan-16β-yl]-1-(prop-2-ényl)pyrrolidinium,

F. R = $CO-CH_3$: 1-[3α,17β-bis(acétyloxy)-2β-(pyrrolidin-1-yl)-5α-androstan-16β-yl]-1-(prop-2-ényl)pyrrolidinium,

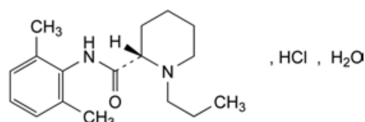


H. 1-[17β-(acétyloxy)-2-(morpholin-4-yl)-3-oxo-5α-androst-1-én-16β-yl]-1-(prop-2-ényl)pyrrolidinium.

01/2008:2335

ROPIVACAÏNE (CHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATÉ

Ropivacaini hydrochloridum monohydricum



$C_{17}H_{27}ClN_2O,H_2O$ M_r 328,9

[132112-35-7]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (–)-(2*S*)-*N*-(2,6-diméthylphényl)-1-propylpipéridine-2-carboxamide monohydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Effectuez, au choix, les identifications A, C, D ou A, B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de ropivacaïne monohydraté SCR*.

B. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 64,0 à – 74,0 (substance anhydre).
Mélangez 2 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 200 g/L et 30 mL d'*eau R*, puis complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R* (solution A). Dissolvez 0,500 g de substance à examiner dans la solution A et complétez à 50,0 mL avec la solution A.

C. La substance à examiner donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

D. Pureté énantiomérique (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,50 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,0 pour la solution S.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,030 à 405 nm et au maximum 0,025 à 436 nm, déterminé avec la solution S préparée immédiatement avant l'emploi, sous une épaisseur de 5 cm et en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 55 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 20 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de substance à examiner et 5 mg de *chlorhydrate de bupivacaïne SCR* (impureté A) dans la phase mobile, puis complétez à 5 mL avec la phase mobile. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (4 μm) à particules sphériques.

Phase mobile : mélangez 1,3 mL d'une solution de *phosphate monosodique R* à 138 g/L et 32,5 mL d'une solution de *phosphate disodique R* à 89 g/L, puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*. Mélangez des volumes égaux de cette solution (pH 8,0) et d'*acétonitrile R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Injection : 20 μL.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la ropivacaïne.

Rétention relative par rapport à la ropivacaïne (temps de rétention = environ 6 min) : impureté A = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 6,0 entre les pics dus à la ropivacaïne et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Impureté H. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 13,0 mg de *chlorhydrate de 2,6-diméthylaniline R* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Temps de rétention : impureté H = environ 2-3 min.

Limite :
– *impureté H* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (10 ppm).

Pureté énantiomérique. Electrophorèse capillaire (*2.2.47*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 1,5 mg de substance à examiner et 1,5 mg d'*impureté G de ropivacaïne SCR* dans de l'*eau R*, puis complétez à 100 mL avec le même solvant.

Capillaire :
– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : longueur utile = environ 72 cm, longueur totale = 80 cm, Ø = 50 µm.

Température : 30 °C.

Tampon ECZ : préparez une solution de *diméthyl-β-cyclodextrine R* à 13,3 g/L dans une solution d'*acide phosphorique R* à 11,5 g/L préalablement ajustée à pH 3,0 avec de la *triéthanolamine R*. Filtrez sur membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm). Utilisez immédiatement.

Détection : spectrophotomètre à 206 nm.

Préconditionnement du capillaire : rincez le capillaire, à une pression de 100 kPa, avec de l'*eau R* pendant 1 min, avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* pendant 10 min, puis avec de l'*eau R* pendant 3 min. Si le capillaire est neuf ou sec, portez à 30 min la durée de rinçage avec l'hydroxyde de sodium.

Rinçage avant chaque analyse : rincez le capillaire, à une pression de 100 kPa, avec de l'*eau R* pendant 1 min, avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* pendant 4 min, avec de l'*eau R* pendant 1 min, puis avec le tampon ECZ pendant 4 min.

Injection : sous pression (5 kPa) pendant 5 s.

Migration : appliquez un champ électrique de 375 V/cm avec une rampe initiale de 500 V/s et une polarité positive correspondant à un courant de 40-45 µA.

Enregistrement : 30 min.

Conformité du système :
– *résolution* : au minimum 3,7 entre les pics dus à l'impureté G (1[er] pic) et à la (*S*)-ropivacaïne dans l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (b) ; si nécessaire, augmentez la concentration de diméthyl-β-cyclodextrine dans le tampon ECZ ou variez le pH entre 2,9 et 3,1 ou réduisez la température ;
– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal de l'électrophorégramme obtenu avec la solution témoin (a).

Limite :
– *impureté G* : au maximum 0,5 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de substance à examiner dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *méthanol R*.

Eau (*2.5.12*) : 5,0 pour cent à 6,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

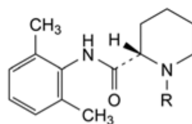
Dissolvez 0,250 g de substance à examiner dans un mélange de 10 mL d'*eau R* et de 40 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 31,09 mg de $C_{17}H_{27}ClN_2O$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, G, H.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C, D, E, F.*



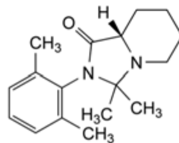
A. R = $[CH_2]_3$-CH_3 : (*S*)-bupivacaïne,

B. R = H : (–)-(2*S*)-*N*-(2,6-diméthylphényl)pipéridine-2-carboxamide,

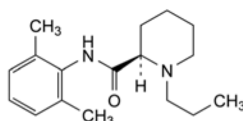
C. R = CH_3 : (–)-(2*S*)-*N*-(2,6-diméthylphényl)-1-méthylpipéridine-2-carboxamide ((*S*)-mépivacaïne),

D. R = C_2H_5 : (–)-(2*S*)-*N*-(2,6-diméthylphényl)-1-éthylpipéridine-2-carboxamide,

E. R = $CH(CH_3)_2$: (–)-(2*S*)-*N*-(2,6-diméthylphényl)-1-(1-méthyléthyl)pipéridine-2-carboxamide,

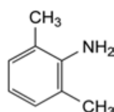


F. (8a*S*)-2-(2,6-diméthylphényl)-3,3-diméthylhexahydro-imidazo[1,5-*a*]pyridin-1(5*H*)-one (produit d'addition avec l'acétone),



G. (+)-(2*R*)-*N*-(2,6-diméthylphényl)-1-propylpipéridine-2-carboxamide ((*R*)-ropivacaïne),

Monographies Q-S

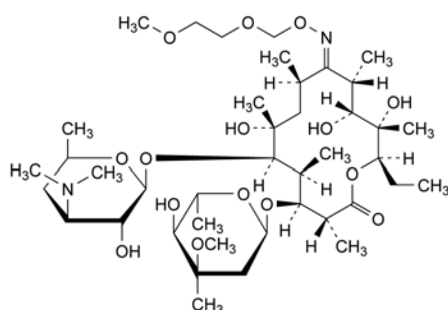


H. 2,6-diméthylaniline.

01/2008:1146
corrigé 6.0

ROXITHROMYCINE

Roxithromycinum



$C_{41}H_{76}N_2O_{15}$ M_r 837
[80214-83-1]

DÉFINITION

(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*S*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-Didésoxy-3-*C*-méthyl-3-*O*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-éthyl-7,12,13-trihydroxy-10-[(*E*)-[(2-méthoxyéthoxy)méthoxy]imino]-3,5,7,9,11,13-hexaméthyl-6-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotétradécan-2-one (érythromycine-9-(*E*)-[*O*-[(2-méthoxyéthoxy)méthyl]oxime]).

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène. La roxithromycine est peu soluble dans l'acide chlorhydrique dilué.

La roxithromycine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *roxithromycine SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, enregistrez de nouveaux spectres en utilisant des solutions à 90 g/L dans le *chlorure de méthylène R*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions approximatifs au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,2 g de roxithromycine dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 93 à – 96 (substance anhydre).

Dissolvez 0,500 g de roxithromycine dans de l'*acétone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Mélangez 30 volumes d'*acétonitrile R* et 70 volumes d'une solution de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* à 48,6 g/L ajustée à pH 5,3 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de roxithromycine dans de la solution A et complétez à 25,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *roxithromycine SCR* dans de la solution A et complétez à 25,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (c). Dissolvez 2,0 mg de *roxithromycine pour conformité du système SCR* dans de la solution A et complétez à 1,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de *toluène R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 0,2 mL de solution et complétez à 200,0 mL avec la solution A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octacécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone d'environ 19 pour cent,
– *température* : 15 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 26 volumes d'*acétonitrile R* et 74 volumes d'une solution de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* à 59,7 g/L ajustée à pH 4,3 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R,*
– *phase mobile B* : *eau R, acétonitrile R* (30:70 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 50	100	0
50 - 51	100 → 90	0 → 10
51 - 80	90	10
80 - 81	90 → 100	10 → 0
81 - 100	100	0

Débit : 1,1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 20 µL, à l'aide d'un injecteur maintenu à 8 °C, de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Rétention relative par rapport à la roxithromycine (temps de rétention = environ 22 min) : impureté A = environ 0,28 ; impureté B = environ 0,31 ; impureté C = environ 0,33 ; impureté D = environ 0,62 ; impureté E = environ 0,67 ; impureté F = environ 0,83 ; impureté G = environ 1,15 ; impureté K = environ 1,7 ; impureté H = environ 1,85 ; impureté J = environ 2,65 ; impureté I = environ 3,1.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté G et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la roxithromycine.

Limites :

– *impureté G* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impuretés A, B, C, D, E, F, H, I, J* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,0 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent). Ne tenez pas compte d'un éventuel pic dû au toluène (utilisez la solution témoin (d) pour l'identifier).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de roxithromycine dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*acétone R* et complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite B. Préparez le témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*acétone R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de roxithromycine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de roxithromycine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m.

Phase mobile : mélangez 307 volumes d'*acétonitrile R* et 693 volumes d'une solution de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* à 49,1 g/L ajustée à pH 5,3 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Injection : solution à examiner et solutions témoins (a) et (c).

Temps de rétention : roxithromycine = environ 12 min.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté G et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la roxithromycine.

CONSERVATION

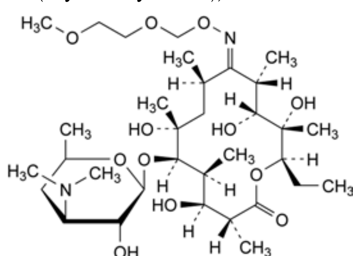
En récipient étanche.

IMPURETÉS

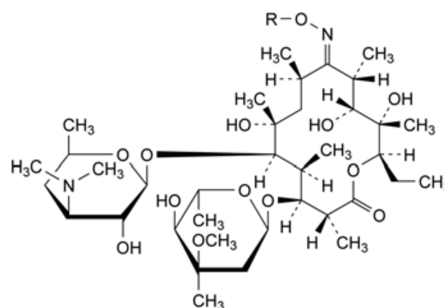
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *K*.

A. (3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-3-*O*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-éthyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexaméthyl-6-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)-β-D-*xylo*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotétradécane-2,10-dione (érythromycine A),



B. 3-*O*-dé(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-3-*O*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)érythromycine-9-(*E*)-[*O*-[(2-méthoxyéthoxy)méthyl]oxime],

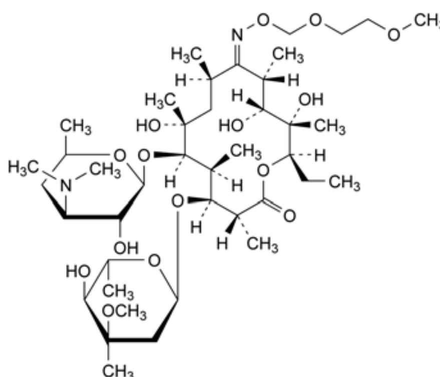


C. R = H : érythromycine-9-(*E*)-oxime,

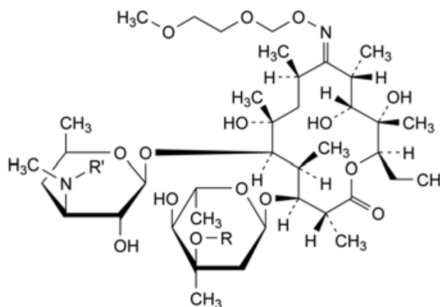
G. R = CH_2-O-CH_2-O-CH_2-CH_2-OCH_3 : érythromycine-9-(*E*)-[*O*-[[(2-méthoxyéthoxy)méthoxy]méthyl]oxime],

J. R = CH_2-O-CH_2-CH_2-Cl : érythromycine-9-(*E*)-[*O*-[(2-chloroéthoxy)méthyl]oxime],

K. R = CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-OH : érythromycine-9-(*E*)-[*O*-[[2-(hydroxyméthoxy)éthoxy]méthyl]oxime],

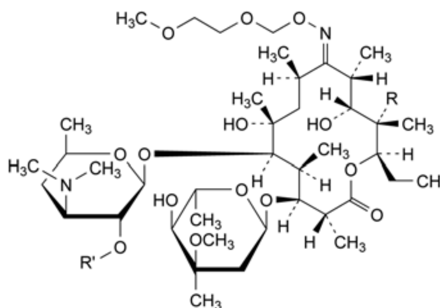


D. érythromycine-9-(*Z*)-[*O*-[(2-méthoxyéthoxy)méthyl]oxime],



E. R = H, R′ = CH_3 : 3″-*O*-déméthylérythromycine-9-(*E*)-[*O*-[(2-méthoxyéthoxy)méthyl]oxime],

F. R = CH_3, R′ = H : 3′-*N*-déméthylérythromycine-9-(*E*)-[*O*-[(2-méthoxyéthoxy)méthyl]oxime],



H. R = R′ = H : 12-désoxyérythromycine-9-(*E*)-[*O*-[(2-méthoxyéthoxy)méthyl]oxime],

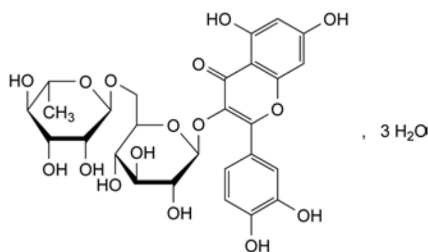
I. R = OH, R′ = CH_2-O-CH_2-CH_2-OCH_3 : 2′-*O*-[(2-méthoxyéthoxy)méthyl]érythromycine-9-(*E*)-[*O*-[(2-méthoxyéthoxy)méthyl]oxime].

Monographies Q-S

01/2008:1795
corrigé 7.0

RUTOSIDE TRIHYDRATÉ

Rutosidum trihydricum



$C_{27}H_{30}O_{16},3H_2O$ — M_r 665

DÉFINITION

3-[[6-*O*-(6-Désoxy-α-L-mannopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxy-4*H*-1-benzopyran-4-one.

Teneur : 95,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline jaune ou jaune-vert.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. Le rutoside trihydraté se dissout dans les solutions d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 50,0 mg de rutoside trihydraté dans du *méthanol R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant. Filtrez si nécessaire. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*. Examinée de 210 nm à 450 nm (*2.2.25*), la solution présente 2 maximums d'absorption à 257 nm et à 358 nm. Calculée par rapport à la substance anhydre, l'absorbance spécifique au maximum à 358 nm est de 305 à 330.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *rutoside trihydraté SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de rutoside trihydraté dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *rutoside trihydraté SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *butanol R, acide acétique anhydre R, eau R, méthyléthylcétone R, acétate d'éthyle R* (5:10:10:30:50 *V/V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez avec un mélange de 7,5 mL d'une solution de *ferricyanure de potassium R* à 10 g/L et de 2,5 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Examinez dans les 10 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez 10 mg de rutoside trihydraté dans 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, ajoutez 1 g de *zinc R* et 2 mL d'*acide chlorhydrique R1*. Il se développe une coloration rouge.

ESSAI

Impuretés absorbant la lumière (*2.2.25*) : au maximum 0,10 à toutes les longueurs d'onde comprises entre 450 nm et 800 nm.

Dissolvez 0,200 g de rutoside trihydraté dans 40 mL de *2-propanol R*. Agitez pendant 15 min, complétez à 50,0 mL avec du *2-propanol R* et filtrez.

Substances insolubles dans le méthanol : au maximum 3 pour cent.

Mélangez 2,5 g de rutoside trihydraté et 50 mL de *méthanol R*, puis agitez pendant 15 min à 20-25 °C. Filtrez sous pression réduite à travers un filtre de verre fritté (1,6) (*2.1.2*) préalablement séché pendant 15 min à 100-105 °C, refroidi dans un dessiccateur et taré. Lavez le filtre à 3 reprises avec 20 mL de *méthanol R*. Séchez le filtre pendant 30 min à 100-105 °C. Laissez refroidir et pesez. La masse du résidu est au maximum de 75 mg.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de rutoside trihydraté dans 20 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile B.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *rutoside trihydraté SCR* dans 10,0 mL de *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile B.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 5 volumes de *tétrahydrofurane R* et 95 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 15,6 g/L préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*,
– *phase mobile B* : mélangez 40 volumes de *tétrahydrofurane R* et 60 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 15,6 g/L préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	50 → 0	50 → 100
10 - 15	0	100

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport au rutoside (temps de rétention = environ 7 min) : impureté B = environ 1,1 ; impureté A = environ 1,2 ; impureté C = environ 2,5.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 10 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au rutoside.

Limites : localisez les impuretés en comparant avec le chromatogramme fourni avec le *rutoside trihydraté SCR* :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,8 ; impureté C = 0,5,
– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),

– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (4,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 7,5 pour cent à 9,5 pour cent, déterminé sur 0,100 g de rutoside trihydraté.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de rutoside trihydraté.

DOSAGE

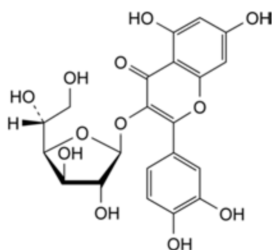
Dissolvez 0,200 g de rutoside trihydraté dans 20 mL de *diméthylformamide R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 30,53 mg de $C_{27}H_{30}O_{16}$.

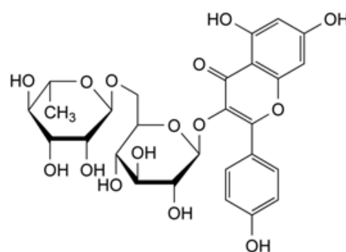
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

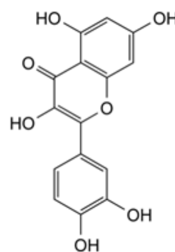
IMPURETÉS



A. 2-(3,4-dihydroxyphényl)-3-(β-D-glucofuranosyloxy)-5,7-dihydroxy-4*H*-1-benzopyran-4-one (isoquercitroside),



B. 3-[[6-*O*-(6-désoxy-α-L-mannopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphényl)-4*H*-1-benzopyran-4-one (kaempférol-3-rutinoside),



C. 2-(3,4-dihydroxyphényl)-3,5,7-trihydroxy-4*H*-1-benzopyran-4-one (quercétine).

Monographies Q-S

S

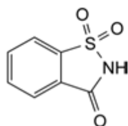
Saccharine.. 3091
Saccharine sodique 3092
Saccharose 3093
Saccharose (monopalmitate de) 3094
Saccharose (stéarate de) 3095
Salbutamol.. 3097
Salbutamol (sulfate de) 3099
Salicylique (acide).. 3101
Salmétérol (xinafoate de).. 3102
Saquinavir (mésilate de).. 3104
Saumon d'élevage (huile de).. 3106
Scopolamine 3108
Scopolamine (bromhydrate de) 3109
Scopolamine (butylbromure de).. 3110
Sélamectine pour usage vétérinaire.. 3111
Sélégiline (chlorhydrate de).. 3113
Sélénium (disulfure de).. 3114
Sérine 3115
Sertaconazole (nitrate de) 3116
Sertraline (chlorhydrate de).. 3117
Sérum bovin.. 3119
Sésame (huile de) raffinée.. 3121
Sévoflurane.. 3123
Silice colloïdale anhydre 3124
Silice colloïdale hydratée.. 3125
Silice hydrophobe colloïdale.. 3125
Silice pour usage dentaire.. 3126
Siméticone.. 3127
Simvastatine 3128
Sodium (acétate de) trihydraté.. 3130
Sodium (alendronate de).. 3130
Sodium (alginate de).. 3131
Sodium (amidotrizoate de).. 3132
Sodium (aminosalicylate de) dihydraté.. 3133
Sodium (aurothiomalate de) 3134
Sodium (benzoate de).. 3136
Sodium (bicarbonate de).. 3137
Sodium (bromure de).. 3137
Sodium (calcium édétate de).. 3138
Sodium (caprylate de).. 3139
Sodium (carbonate de) anhydre.. 3140
Sodium (carbonate de) décahydraté.. 3140
Sodium (carbonate de) monohydraté.. 3141
Sodium (chlorure de).. 3142
Sodium (citrate de).. 3143
Sodium (cromoglicate de).. 3143
Sodium (cyclamate de) 3144
Sodium (fluorure de) 3145
Sodium (fusidate de).. 3146
Sodium (glycérophosphate de) hydraté.. 3147
Sodium (hyaluronate de).. 3148
Sodium (hydroxyde de) 3150
Sodium (iodure de).. 3151
Sodium (lactate de), solution de.. 3151
Sodium ((*S*)-lactate de), solution de 3152
Sodium (laurilsulfate de).. 3153
Sodium (métabisulfite de).. 3154
Sodium (molybdate de) dihydraté.. 3154
Sodium (nitrite de) 3155
Sodium (nitroprussiate de).. 3156
Sodium (perborate de) hydraté 3157
Sodium (phénylbutyrate de).. 3157
Sodium (picosulfate de) 3158
Sodium (polystyrène sulfonate de).. 3160
Sodium (propionate de) 3161
Sodium (salicylate de).. 3161
Sodium (sélénite de) pentahydraté.. 3162
Sodium (stéarate de).. 3162
Sodium (sulfate de) anhydre.. 3164
Sodium (sulfate de) décahydraté.. 3164
Sodium (sulfite de) anhydre.. 3165
Sodium (sulfite de) heptahydraté 3165
Sodium (thiosulfate de).. 3166
Sodium (valproate de) 3166
Soja (huile de) hydrogénée.. 3168
Soja (huile de) raffinée.. 3168
Solutions anticoagulantes et de conservation du sang humain.. 3169
Solutions concentrées pour hémodialyse (eau pour dilution des).. 3172
Solutions pour conservation d'organes.. 3173
Solutions pour dialyse péritonéale.. 3174
Solutions pour hémodialyse.. 3176
Solutions pour hémofiltration et pour hémodiafiltration.. 3179
Somatostatine.. 3181
Somatropine.. 3182
Somatropine pour préparation injectable.. 3184
Somatropine (solution concentrée de).. 3186
Sorbique (acide).. 3188
Sorbitan (laurate de).. 3189
Sorbitan (oléate de).. 3189
Sorbitan (palmitate de) 3190
Sorbitan (sesquioléate de).. 3190
Sorbitan (stéarate de).. 3191
Sorbitan (trioléate de) 3191
Sorbitol 3192
Sorbitol liquide (cristallisable).. 3193
Sorbitol liquide (non cristallisable) 3194
Sorbitol liquide partiellement déshydraté 3195
Sotalol (chlorhydrate de).. 3195
Soufre pour usage externe.. 3197
Spectinomycine (dichlorhydrate de) pentahydraté.. 3197
Spectinomycine (sulfate de) tétrahydraté pour usage vétérinaire.. 3199
Sphères de sucre.. 3201
Spiramycine 3202
Spirapril (chlorhydrate de) monohydraté.. 3204
Spironolactone.. 3206
Squalane.. 3208
Stanozolol 3210
Stavudine.. 3210
Stéarique (acide).. 3212
Stéaryle (fumarate de) sodique.. 3213
Stéarylique (alcool) 3214
Streptokinase (solution concentrée de).. 3214
Streptomycine (sulfate de).. 3216
Succinylsulfathiazol.. 3218
Sucralfate 3219
Sufentanil.. 3220
Sufentanil (citrate de).. 3221
Sulbactam sodique.. 3222
Sulfacétamide sodique.. 3224
Sulfadiazine 3225
Sulfadimidine.. 3226
Sulfadoxine 3227
Sulfafurazol.. 3228
Sulfaguanidine 3229
Sulfamérazine.. 3230
Sulfaméthizol.. 3230
Sulfaméthoxazole.. 3231
Sulfaméthoxypyridazine pour usage vétérinaire.. 3233
Sulfanilamide.. 3234
Sulfasalazine.. 3234
Sulfate ferreux desséché.. 3236
Sulfate ferreux heptahydraté.. 3237
Sulfathiazol.. 3238

Sulfinpyrazone.. 3239
Sulfisomidine.. 3240
Sulfurique (acide).. 3241
Sulindac.. 3242
Sulpiride..........3243
Sultamicilline.. 3244
Sultamicilline (tosilate de) dihydraté..........3247
Sumatriptan (succinate de)..........3249
Suxaméthonium (chlorure de).. 3250
Suxibuzone..........3251

01/2008:0947

SACCHARINE

Saccharinum



$C_7H_5NO_3S$ M_r 183,2

[81-07-2]

DÉFINITION

1,1-Dioxyde de 1,2-benzisothiazol-3(2*H*)-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : assez soluble dans l'eau bouillante et dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans l'eau froide. La saccharine se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes et de carbonates alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Une solution saturée de saccharine, préparée à froid, colore en rouge le *papier tournesol bleu R*.

B. Point de fusion (*2.2.14*) : 226 °C à 230 °C.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles.
Comparaison : *saccharine SCR*.

D. Mélangez environ 10 mg de saccharine et environ 10 mg de *résorcinol R*. Ajoutez 0,25 mL d'*acide sulfurique R* et chauffez le mélange à feu nu avec précaution jusqu'à coloration vert foncé. Laissez refroidir. Ajoutez 10 mL d'*eau R* et de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* jusqu'à réaction alcaline. Il se développe une intense fluorescence verte.

E. A 0,2 g de saccharine, ajoutez 1,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Evaporez à siccité et chauffez avec précaution jusqu'à fusion en évitant la carbonisation. Laissez refroidir. Dissolvez la masse dans environ 5 mL d'*eau R*. Ajoutez de l'*acide chlorhydrique dilué R* jusqu'à réaction faiblement acide et filtrez, si nécessaire. Au filtrat, ajoutez 0,2 mL de *solution de chlorure ferrique R2*. Il se développe une coloration violette.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de saccharine dans 20 mL d'une solution d'*acétate de sodium R* à 200 g/L et complétez à 25 mL avec la même solution.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

***o*- et *p*-Toluènesulfonamide**. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 25 mg de *caféine R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Mettez en suspension 10,0 g de saccharine dans 20 mL d'*eau R* et ajoutez 5-6 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* pour dissoudre. Si nécessaire, ajustez la solution à pH 7-8 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M* ou de l'*acide chlorhydrique 1 M*, puis complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Agitez la solution avec 4 fois 50 mL de *chlorure de méthylène R*. Réunissez les couches inférieures, séchez-les sur du *sulfate de sodium anhydre R* et filtrez. Lavez le filtre et le sulfate de sodium avec 10 mL de *chlorure de méthylène R*. Réunissez la solution et les liquides de lavage et évaporez-les presque à siccité au bain-marie, à une température ne dépassant pas 40 °C. Transférez quantitativement le résidu dans un tube approprié de 10 mL à l'aide d'une petite quantité de *chlorure de méthylène R*. Evaporez la solution à siccité sous un courant d'azote et dissolvez le résidu dans 1,0 mL de solution d'étalon interne.

Solution à blanc. Evaporez à siccité dans un bain-marie, à une température ne dépassant pas 40 °C, 200 mL de *chlorure de méthylène R*. Dissolvez le résidu dans 1 mL de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin. Dissolvez 20,0 mg d'*o-toluènesulfonamide R* et 20,0 mg de *p-toluènesulfonamide R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*. Evaporez à siccité 5,0 mL de la solution obtenue sous un courant d'azote et dissolvez le résidu dans 1,0 mL de solution d'étalon interne.

Colonne :
- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : *l* = 10 m, Ø = 0,53 mm,
- *phase stationnaire* : *polyméthylphénylsiloxane R* (épaisseur du film 2 μm),

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 10 mL/min.

Rapport de division : 1:2.

Température :
- *colonne* : 180 °C,
- *chambre à injection et détecteur* : 250 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Ordre d'élution : *o*-toluènesulfonamide, *p*-toluènesulfonamide, caféine.

Conformité du système :
- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'*o*-toluènesulfonamide et au *p*-toluènesulfonamide dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,
- le chromatogramme obtenu avec la solution à blanc ne présente pas de pics ayant les mêmes temps de rétention que l'étalon interne, l'*o*-toluènesulfonamide et le *p*-toluènesulfonamide.

Limites :
- *o-toluènesulfonamide* : le rapport de sa surface à celle de l'étalon interne n'est pas supérieur au rapport correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (10 ppm),
- *p-toluènesulfonamide* : le rapport de sa surface à celle de l'étalon interne n'est pas supérieur au rapport correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (10 ppm).

Substances facilement carbonisables. Dissolvez 0,20 g de saccharine dans 5 mL d'*acide sulfurique R* et maintenez à 48-50 °C pendant 10 min. Observée sur un fond blanc, la solution n'est pas plus fortement colorée qu'une solution préparée en mélangeant 0,1 mL de solution primaire rouge, 0,1 mL de solution primaire bleue et 0,4 mL de solution primaire jaune (*2.2.2*) avec 4,4 mL d'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de saccharine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de saccharine.

DOSAGE

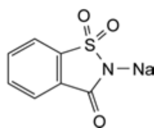
Dissolvez 0,500 g de saccharine dans 40 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 40 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence d'une solution de *phénolphtaléine R* à 10 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 18,32 mg de $C_7H_5NO_3S$.

01/2008:0787

SACCHARINE SODIQUE

Saccharinum natricum



$C_7H_4NNaO_3S$ M_r 205,2

[128-44-9]

DÉFINITION

1,1-Dioxyde de 2-sodio-1,2-benzisothiazol-3(2*H*)-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

La saccharine sodique peut contenir une quantité variable d'eau.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, efflorescents à l'air sec.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 226 °C à 230 °C.

A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 3 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Il se forme un précipité blanc. Filtrez, lavez le précipité à l'*eau R*, puis desséchez-le à 100-105 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles ; séchez les substances à 100-105 °C avant l'emploi.

Comparaison : *saccharine sodique SCR*.

C. Mélangez environ 10 mg de saccharine sodique et environ 10 mg de *résorcinol R*. Ajoutez 0,25 mL d'*acide sulfurique R* et chauffez le mélange à feu nu avec précaution jusqu'à coloration vert foncé. Laissez refroidir. Ajoutez 10 mL d'*eau R* et de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* jusqu'à réaction alcaline. Il se développe une intense fluorescence verte.

D. A 0,2 g de saccharine sodique, ajoutez 1,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Evaporez à siccité et chauffez avec précaution jusqu'à fusion en évitant la carbonisation. Laissez refroidir. Dissolvez la masse dans environ 5 mL d'*eau R*. Ajoutez de l'*acide chlorhydrique dilué R* jusqu'à réaction faiblement acide et filtrez si nécessaire. Au filtrat, ajoutez 0,2 mL de *solution de chlorure ferrique R2*. Il se développe une coloration violette.

E. La solution S donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de saccharine sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 5,0 g de saccharine sodique dans 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez environ 0,05 mL d'une solution de *phénolphtaléine R* à 10 g/L dans de l'*éthanol à 96 pour cent R*. La solution n'est pas rose. Ajoutez 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. La solution est rose.

***o*- et *p*-Toluènesulfonamide**. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 25 mg de *caféine R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 g de saccharine sodique dans 50 mL d'*eau R*. Si nécessaire, ajustez la solution à pH 7-8 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M* ou de l'*acide chlorhydrique 1 M*. Agitez la solution avec 4 fois 50 mL de *chlorure de méthylène R*. Réunissez les couches inférieures, séchez-les sur du *sulfate de sodium anhydre R* et filtrez. Lavez le filtre et le sulfate de sodium avec 10 mL de *chlorure de méthylène R*. Réunissez la solution et les liquides de lavage et évaporez-les presque à siccité dans un bain-marie, à une température ne dépassant pas 40 °C. Transférez quantitativement le résidu dans un tube approprié de 10 mL à l'aide d'une petite quantité de *chlorure de méthylène R*. Evaporez la solution à siccité sous un courant d'*azote R* et dissolvez le résidu dans 1,0 mL de solution d'étalon interne.

Solution à blanc. Evaporez à siccité dans un bain-marie, à une température ne dépassant pas 40 °C, 200 mL de *chlorure de méthylène R*. Dissolvez le résidu dans 1 mL de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin. Dissolvez 20,0 mg de *o-toluènesulfonamide R* et 20,0 mg de *p-toluènesulfonamide R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*. Evaporez à siccité 5,0 mL de la solution obtenue sous un courant d'*azote R* et reprenez le résidu par 1,0 mL de solution d'étalon interne.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : l = 10 m, Ø = 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : *polyméthylphénylsiloxane R* (épaisseur du film 2 μm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 10 mL/min.

Rapport de division : 1:2.

Température :

– *colonne* : 180 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 250 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Ordre d'élution : *o*-toluènesulfonamide, *p*-toluènesulfonamide, caféine.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,5, entre les pics dus à l'*o*-toluènesulfonamide et au *p*-toluènesulfonamide dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,
– le chromatogramme obtenu avec la solution à blanc ne présente pas de pics ayant les mêmes temps de rétention que l'étalon interne, l'*o*-toluènesulfonamide et le *p*-toluènesulfonamide.

Limites :

– *o-toluènesulfonamide* : le rapport de sa surface à celle de l'étalon interne n'est pas supérieur au rapport correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (10 ppm),
– *p-toluènesulfonamide* : le rapport de sa surface à celle de l'étalon interne n'est pas supérieur au rapport correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (10 ppm).

Substances facilement carbonisables. Dissolvez 0,20 g de saccharine sodique dans 5 mL d'*acide sulfurique R* et maintenez à 48-50 °C pendant 10 min. Observée sur un fond blanc, la solution n'est pas plus fortement colorée qu'une solution préparée en mélangeant 0,1 mL de solution primaire rouge, 0,1 mL de solution primaire bleue et 0,4 mL de solution primaire jaune (*2.2.2*) avec 4,4 mL d'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 15,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de saccharine sodique.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de saccharine sodique dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R* en chauffant légèrement si nécessaire. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Faites un titrage à blanc.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,52 mg de $C_7H_4NNaO_3S$.

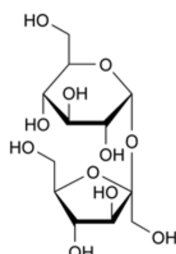
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2009:0204

SACCHAROSE

Saccharum



$C_{12}H_{22}O_{11}$ M_r 342,3
[57-50-1]

DÉFINITION

α-D-Glucopyranoside de β-D-fructofuranosyle.

Le saccharose ne contient aucun additif.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux brillants, incolores ou blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : très soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Comparaison : *saccharose SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

   Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de saccharose dans un mélange de 2 volumes d'*eau R* et de 3 volumes de *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

   Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *saccharose SCR* dans un mélange de 2 volumes d'*eau R* et de 3 volumes de *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

   Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *fructose SCR*, 10 mg de *glucose SCR*, 10 mg de *lactose SCR* et 10 mg de *saccharose SCR* dans un mélange de 2 volumes d'*eau R* et de 3 volumes de *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

   Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

   Phase mobile : *solution saturée d'acide borique froide R*, solution d'*acide acétique glacial R* à 60 pour cent *V/V*, *éthanol R*, *acétone R*, *acétate d'éthyle R* (10:15:20:60:60 *V/V/V/V/V*).

   Dépôt : 2 µL.

   Développement : dans une cuve non saturée sur un parcours de 15 cm.

   Séchage : dans un courant d'air chaud.

   Détection : pulvérisez une solution de 0,5 g de *thymol R* dans un mélange de 5 mL d'*acide sulfurique R* et de 95 mL d'*alcool R*. Chauffez la plaque à 130 °C pendant 10 min.

   Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 4 taches nettement séparées.

   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Prélevez 1 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. A 5 mL de cette solution, ajoutez 0,15 mL de *solution de sulfate de cuivre R* récemment préparée et 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* récemment préparée. La solution est bleue et limpide même après chauffage à ébullition. A la solution chaude, ajoutez 4 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et chauffez à ébullition pendant 1 min. Ajoutez 4 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il se forme immédiatement un précipité orangé.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 50,0 g de saccharose dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*).

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 35 $\mu S \cdot cm^{-1}$ à 20 °C.

Dissolvez 31,3 g de saccharose dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Mesurez la conductivité C_1 de la solution et la conductivité C_2 de l'eau utilisée pour préparer la solution, tout en maintenant doucement sous agitation magnétique. Les valeurs obtenues ne varient pas de plus de 1 pour cent en 30 s. Calculez la conductivité de la solution de saccharose à l'aide de l'expression suivante :

$$C_1 - 0,35\,C_2$$

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 66,3 à + 67,0.

Dissolvez 26,0 g de saccharose dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Indice de couleur : au maximum 45.

Dissolvez 50,0 g de saccharose dans 50,0 mL d'*eau R*. Mélangez, filtrez (diamètre des pores 0,45 µm) et dégazez. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) à 420 nm, en utilisant une cellule d'au minimum 4 cm de long (une cellule de 10 cm ou plus est préférable).

Calculez l'indice de couleur à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A \times 1000}{b \times c}$$

A = absorbance mesurée à 420 nm,

b = longueur du parcours en centimètres,

c = concentration de la solution, en grammes par millilitre, calculée à partir de l'indice de réfraction (*2.2.6*) de la solution ; utilisez le tableau 0204.-1 et interpolez les valeurs si nécessaire.

Tableau 0204.-1

n_D^{20}	*c* (g/mL)
1,4138	0,570
1,4159	0,585
1,4179	0,600
1,4200	0,615
1,4221	0,630
1,4243	0,645
1,4264	0,661

Conformité du système :
– *répétabilité* : la différence absolue entre 2 résultats est au maximum de 3.

Dextrines. Le saccharose destiné à la fabrication de préparations parentérales administrées en grands volumes satisfait également à l'essai des dextrines.

A 2 mL de solution S, ajoutez 8 mL d'*eau R*, 0,05 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 0,05 mL d'*iode 0,05 M*. La solution reste jaune.

Sucres réducteurs. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 150 mm et d'un diamètre d'environ 16 mm, introduisez 5 mL de solution S, 5 mL d'*eau R*, 1,0 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et 1,0 mL d'une solution de *bleu de méthylène R* à 1 g/L. Mélangez les solutions et placez le tube dans un bain-marie. Après 2 min exactement, sortez le tube du bain-marie et observez immédiatement la solution à examiner. La coloration bleue n'a pas disparu complètement. Ne tenez pas compte de la coloration bleue à l'interface air/solution.

Sulfites : au maximum 10 ppm, calculé en SO_2.

Déterminez la teneur en sulfites par une méthode enzymatique appropriée basée sur les réactions suivantes. Le sulfite est oxydé, par la sulfite-oxydase, en sulfate et en peroxyde d'hydrogène qui est à son tour réduit par la nicotinamide-adénine dinucléotide-peroxydase en présence du nicotinamide-adénine dinucléotide réduit (NADH). La quantité de NADH oxydé est proportionnelle à la quantité de sulfite.

Solution à examiner. Dissolvez 4,0 g de saccharose dans de l'*eau distillée R* fraîchement préparée et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 4,0 g de saccharose dans de l'*eau distillée R* fraîchement préparée, ajoutez 0,5 mL de *solution à 80 ppm de sulfite (SO_2) R* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau distillée R* fraîchement préparée.

Solution à blanc. *Eau distillée R* fraîchement préparée.

Introduisez séparément 2,0 mL de solution à examiner, de solution témoin et de blanc dans des cuves de 10 mm et ajoutez les réactifs en respectant les instructions fournies avec le kit pour détermination des sulfites. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à environ 340 nm avant et à la fin du temps de réaction et soustrayez la valeur obtenue avec le blanc.

La différence d'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à la moitié de la différence d'absorbance de la solution témoin.

Monographies Q-S

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 2,000 g de saccharose.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,25 UI/mg, si le saccharose est destiné à la fabrication de préparations parentérales administrées en grands volumes.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à une utilisation dans la fabrication de préparations parentérales administrées en grands volumes.

07/2009:2319

SACCHAROSE (MONOPALMITATE DE)

Sacchari monopalmitas

DÉFINITION

Mélange de monoesters de saccharose, principalement du monopalmitate de saccharose, obtenu par transestérification du *Saccharose (0204)* sur les esters méthyliques de l'acide palmitique d'origine végétale. L'obtention des esters méthyliques d'acides gras inclut une étape de distillation.

Le monopalmitate de saccharose contient des quantités variables de monoesters, de diesters, de triesters et de polyesters.

Teneur :
– *monoesters* : au minimum 55,0 pour cent,
– *diesters* : au maximum 40,0 pour cent,
– *somme des triesters et des polyesters* : au maximum 20,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre onctueuse, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Composition en acides gras (voir Essai).
B. Le monopalmitate de saccharose satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 6,0, déterminé sur 3,00 g de monopalmitate de saccharose.

Utilisez comme solvant un mélange récemment neutralisé de 1 volume d'*eau R* et de 2 volumes de *2-propanol R*, en chauffant légèrement.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé C*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-1.

Composition du mélange des acides gras constitutifs du monopalmitate de saccharose :
– *acide laurique* : au maximum 3,0 pour cent,
– *acide myristique* : au maximum 3,0 pour cent,
– *acide palmitique* : 70,0 pour cent à 85,0 pour cent,
– *acide stéarique* : 10,0 pour cent à 25,0 pour cent,
– *somme des teneurs en acide palmitique et en acide stéarique* : au minimum 90,0 pour cent.

Saccharose libre. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *eau pour chromatographie R*, *tétrahydrofurane pour chromatographie R* (12,5:87,5 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de monopalmitate de saccharose dans le mélange de solvants et complétez à 4,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *saccharose SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Introduisez dans 4 fioles jaugées, respectivement, 5,0 mg, 10,0 mg, 20,0 mg et 25,0 mg de *saccharose SCR* ; dissolvez dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice aminopropylsilylé pour chromatographie R* (4 µm) à particules sphériques.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*acétate d'ammonium R* à 0,01 g/L dans de l'*acétonitrile pour chromatographie R,*
– *phase mobile B* : solution d'*acétate d'ammonium R* à 0,01 g/L dans un mélange de 10 volumes d'*eau pour chromatographie R* et de 90 volumes de *tétrahydrofurane pour chromatographie R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)	Débit (mL/min)
0 - 1	100	0	1,0
1 - 9	100 → 0	0 → 100	1,0
9 - 16	0	100	1,0
16 - 16,01	0	100	1,0 → 2,5
16,01 - 32	0	100	2,5
32 - 33	0 → 100	100 → 0	2,5
33 - 36	100	0	2,5 → 1,0

Détection : détecteur évaporatif à diffusion de lumière ; les réglages suivants ont donné satisfaction ; si le détecteur présente des paramètres de réglage différents, ajustez les réglages de sorte que le critère de conformité du système soit satisfait :

– *gaz vecteur* : *azote R,*
– *débit* : 1,0 mL/min,
– *température de l'évaporateur* : 45 °C,
– *température du nébuliseur* : 40 °C.

Injection : 20 µL.

Temps de rétention : environ 26 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport signal/bruit* : au minimum 10.

Limite :

– *saccharose* : au maximum 4,0 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 0,20 g de monopalmitate de saccharose.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 1,5 pour cent.

DOSAGE

Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 60,0 mg de monopalmitate de saccharose dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 4,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,6 m, Ø = 7 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm.

Phase mobile : *tétrahydrofurane R.*

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : réfractomètre différentiel.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport aux monoesters (temps de rétention = environ 10 min) : diesters = environ 0,92 ; triesters et polyesters = environ 0,90.

Calculs :

– *limite d'exclusion* : ne tenez pas compte des pics ayant un rapport signal/bruit inférieur à 10,
– *acides gras libres (D)* : calculez la teneur pour cent en acides gras libres à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{I_A \times 256}{561,1}$$

I_A = indice d'acide,

– *monoesters* : calculez la teneur pour cent en monoesters à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A \times (100 - D - S - E)}{100}$$

– *diesters* : calculez la teneur pour cent en diesters à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{B \times (100 - D - S - E)}{100}$$

– *somme des triesters et des polyesters* : calculez la somme des teneurs pour cent en triesters et en polyesters à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{C \times (100 - D - S - E)}{100}$$

A = teneur pour cent en monoesters déterminée par le procédé de normalisation,
S = teneur pour cent en saccharose libre (voir Essai),
E = teneur pour cent en eau (voir Essai),
B = teneur pour cent en diesters déterminée par le procédé de normalisation,
C = somme des teneurs pour cent en triesters et en polyesters déterminée par le procédé de normalisation.

CONSERVATION

A l'abri de l'humidité.

07/2009:2318

SACCHAROSE (STÉARATE DE)

Sacchari stearas

DÉFINITION

Mélange d'esters de saccharose, principalement du stéarate de saccharose, obtenu par transestérification du *saccharose (0204)* sur les esters méthyliques de l'acide stéarique d'origine végétale. L'obtention des esters méthyliques d'acides gras inclut une étape de distillation.

Le stéarate de saccharose contient des quantités variables de monoesters, de diesters, de triesters et de polyesters.

Teneur :

Stéarate de saccharose type I :

– *monoesters* : au minimum 50,0 pour cent,
– *diesters* : au maximum 40,0 pour cent,
– *somme des triesters et des polyesters* : au maximum 25,0 pour cent.

Stéarate de saccharose type II :

– *monoesters* : 20,0 pour cent à 45,0 pour cent,
– *diesters* : 30,0 pour cent à 40,0 pour cent,
– *somme des triesters et des polyesters* : au maximum 30,0 pour cent.

Stéarate de saccharose type III :

– *monoesters* : 15,0 pour cent à 25,0 pour cent,
– *diesters* : 30,0 pour cent à 45,0 pour cent,
– *somme des triesters et des polyesters* : 35,0 pour cent à 50,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre onctueuse, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Composition en acides gras (voir Essai).

B. Le stéarate de saccharose satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 6,0, déterminé sur 3,00 g de stéarate de saccharose.

Utilisez comme solvant un mélange récemment neutralisé de 1 volume d'*eau R* et de 2 volumes de *2-propanol R*, en chauffant légèrement.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé C*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-1.

Composition du mélange des acides gras constitutifs du stéarate de saccharose :

- *acide laurique* : au maximum 3,0 pour cent,
- *acide myristique* : au maximum 3,0 pour cent,
- *acide palmitique* : 25,0 pour cent à 40,0 pour cent,
- *acide stéarique* : 55,0 pour cent à 75,0 pour cent,
- *somme des teneurs en acide palmitique et en acide stéarique* : au minimum 90,0 pour cent.

Saccharose libre. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *eau pour chromatographie R, tétrahydrofurane pour chromatographie R* (12,5:87,5 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de stéarate de saccharose dans le mélange de solvants et complétez à 4,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *saccharose SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Introduisez dans 4 fioles jaugées, respectivement, 5,0 mg, 10,0 mg, 20,0 mg et 25,0 mg de *saccharose SCR* ; dissolvez dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice aminopropylsilylé pour chromatographie R* (4 µm) à particules sphériques.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : solution d'*acétate d'ammonium R* à 0,01 g/L dans de l'*acétonitrile pour chromatographie R,*
- *phase mobile B* : solution d'*acétate d'ammonium R* à 0,01 g/L dans un mélange de 10 volumes d'*eau pour chromatographie R* et de 90 volumes de *tétrahydrofurane pour chromatographie R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)	Débit (mL/min)
0 - 1	100	0	1,0
1 - 9	100 → 0	0 → 100	1,0
9 - 16	0	100	1,0
16 - 16,01	0	100	1,0 → 2,5
16,01 - 32	0	100	2,5
32 - 33	0 → 100	100 → 0	2,5
33 - 36	100	0	2,5 → 1,0

Détection : détecteur évaporatif à diffusion de lumière ; les réglages suivants ont donné satisfaction ; si le détecteur présente des paramètres de réglage différents, ajustez les réglages de sorte que le critère de conformité du système soit satisfait :

- *gaz vecteur* : *azote R,*
- *débit* : 1,0 mL/min,
- *température de l'évaporateur* : 45 °C,
- *température du nébuliseur* : 40 °C.

Injection : 20 µL.

Temps de rétention : environ 26 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *rapport signal/bruit* : au minimum 10.

Limite :

- *saccharose* : au maximum 4,0 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 0,20 g de stéarate de saccharose.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 1,5 pour cent.

DOSAGE

Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 60,0 mg de stéarate de saccharose dans du *tétrahydrofurane R* et complétez à 4,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,6 m, Ø = 7 mm,
- *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm.

Phase mobile : *tétrahydrofurane R.*

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : réfractomètre différentiel.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport aux monoesters (temps de rétention = environ 10 min) : diesters = environ 0,92 ; triesters et polyesters = environ 0,90.

Calculs :

- *limite d'exclusion* : ne tenez pas compte des pics ayant un rapport signal/bruit inférieur à 10,
- *acides gras libres (D)* : calculez la teneur pour cent en acides gras libres à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{I_A \times 284,5}{561,1}$$

I_A = indice d'acide,

- *monoesters* : calculez la teneur pour cent en monoesters à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A \times (100 - D - S - E)}{100}$$

- *diesters* : calculez la teneur pour cent en diesters à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{B \times (100 - D - S - E)}{100}$$

- *somme des triesters et des polyesters* : calculez la somme des teneurs pour cent en triesters et en polyesters à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{C \times (100 - D - S - E)}{100}$$

A = teneur pour cent en monoesters déterminée par le procédé de normalisation,

S = teneur pour cent en saccharose libre (voir Essai),

E = teneur pour cent en eau (voir Essai),

B = teneur pour cent en diesters déterminée par le procédé de normalisation,

C = somme des teneurs pour cent en triesters et en polyesters déterminée par le procédé de normalisation.

Monographies Q-S

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type de stéarate de saccharose (type I, II ou III).

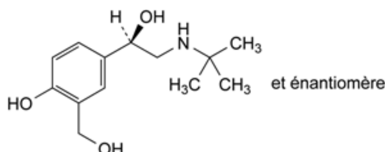
CONSERVATION

A l'abri de l'humidité.

01/2011:0529

SALBUTAMOL

Salbutamolum



$C_{13}H_{21}NO_3$ M_r 239,3

[18559-94-9]

DÉFINITION

(1*RS*)-2-[(1,1-Diméthyléthyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthanol.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 155 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 80,0 mg de salbutamol dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 g/L et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 g/L.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 276 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 66 à 75.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *salbutamol SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de salbutamol dans du *méthanol R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *salbutamol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, eau R, acétate d'éthyle R, 2-propanol R, méthylisobutylcétone R* (3:18:35:45:50 *V/V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *chlorhydrate de méthylbenzothiazolone-hydrazone R* à 1 g/L dans une solution de *méthanol R* à 90 pour cent *V/V*, puis une solution de *ferricyanure de potassium R* à 20 g/L dans un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R1* et de 3 volumes d'*eau R*. Pulvérisez à nouveau la solution de *chlorhydrate de méthylbenzothiazolone-hydrazone R* à 1 g/L dans une solution de *méthanol R* à 90 pour cent *V/V.*

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez environ 10 mg de salbutamol dans 50 mL d'une solution de *tétraborate de disodium R* à 20 g/L. Ajoutez 1 mL d'une solution d'*aminopyrazolone R* à 30 g/L, 10 mL de *chlorure de méthylène R* et 10 mL d'une solution de *ferricyanure de potassium R* à 20 g/L. Agitez et laissez reposer jusqu'à séparation. Il se développe une coloration rouge-orange dans la couche de chlorure de méthylène.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,50 g de salbutamol dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de salbutamol dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,0 mg de *salbutamol SCR,* 2 mg d'*impureté B de salbutamol SCR,* 3,0 mg d'*impureté D de salbutamol SCR,* 3,0 mg d'*impureté F de salbutamol SCR* et 3,0 mg d'*impureté G de salbutamol SCR* dans la phase mobile puis complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté I de salbutamol SCR* dans 1,0 mL de phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 335 m^2/g, un diamètre de pores de 10 nm et un taux de carbone de 11,7 pour cent.

Phase mobile : mélangez 22 volumes d'*acétonitrile R1* et 78 volumes d'une solution contenant 2,87 g/L d'*heptanesulfonate de sodium R* et 2,5 g/L de *phosphate monopotassique R,* préalablement ajustée à pH 3,65 avec de l'*acide phosphorique dilué R.*

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 25 fois le temps de rétention du salbutamol.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés B, D, F et G ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté I.

Rétention relative par rapport au salbutamol (temps de rétention = environ 2 min) : impureté B = environ 1,3 ; impureté A = environ 1,7 ; impureté C = environ 2,0 ; impureté D = environ 2,7 ; impureté H = environ 3,0 ; impureté E = environ 3,1 ; impureté G = environ 4,1 ; impureté F = environ 6,2 ; impureté I = environ 23,2.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus au salbutamol et à l'impureté B.

Monographies Q-S

Limites :

– *impureté D* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impureté F* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impureté G* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impuretés A, B, C, E, H, I* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic dû au salbutamol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic dû au salbutamol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 1,0 pour cent,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Impureté J : au maximum 0,2 pour cent.

Dissolvez 50,0 mg de salbutamol dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1 g/L et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à 310 nm. L'absorbance n'est pas supérieure à 0,10.

Bore : au maximum 50 ppm.

Solution à examiner. A 50 mg de salbutamol, ajoutez 5 mL d'une solution contenant 13 g/L de *carbonate de sodium anhydre R* et 17 g/L de *carbonate de potassium R*. Evaporez à siccité au bain-marie et séchez à 120 °C. Calcinez rapidement le résidu jusqu'à destruction de la substance organique, laissez refroidir et ajoutez 0,5 mL d'*eau R* et 3,0 mL d'une solution récemment préparée de *curcumine R* à 1,25 g/L dans l'*acide acétique glacial R*. Chauffez doucement pour dissoudre. Laissez refroidir et ajoutez 3,0 mL d'un mélange préparé en ajoutant lentement et en agitant 5 mL d'*acide sulfurique R* à 5 mL d'*acide acétique glacial R*. Mélangez et laissez reposer pendant 30 min. Complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Filtrez et utilisez le filtrat.

Solution témoin. Dissolvez 0,572 g d'*acide borique R* dans 1000,0 mL d'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 2,5 mL de cette solution, ajoutez 5 mL d'une solution contenant 13 g/L de *carbonate de sodium anhydre R* et 17 g/L de *carbonate de potassium R* et procédez selon les indications données pour la solution à examiner.

Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à examiner et celle de la solution témoin au maximum d'absorption à environ 555 nm. L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle de la solution témoin.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de salbutamol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de salbutamol.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de salbutamol dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

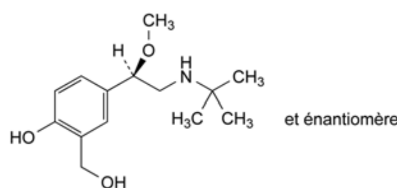
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 23,93 mg de $C_{13}H_{21}NO_3$.

CONSERVATION

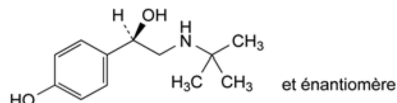
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

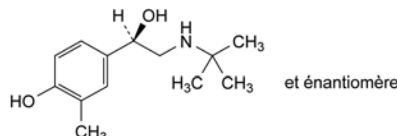
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J.



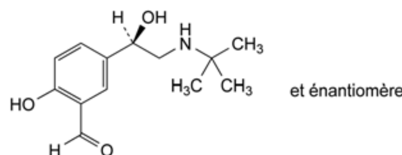
A. [5-[(1*RS*)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-méthoxyéthyl]-2-hydroxyphényl]méthanol,



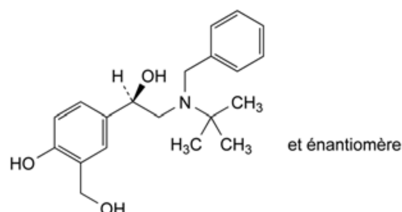
B. (1*RS*)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-(4-hydroxyphényl)éthanol,



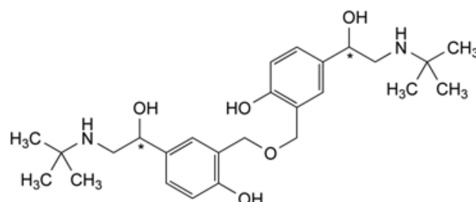
C. (1*RS*)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-(4-hydroxy-3-méthylphényl)éthanol,



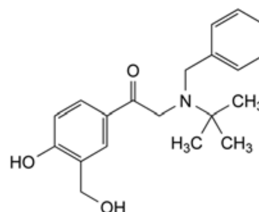
D. 5-[(1*RS*)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-hydroxyéthyl]-2-hydroxybenzaldéhyde,



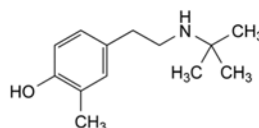
E. (1*RS*)-2-[benzyl(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthanol,



F. 1,1′-[oxybis[méthylène(4-hydroxy-1,3-phénylène)]]bis[2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]éthanol],

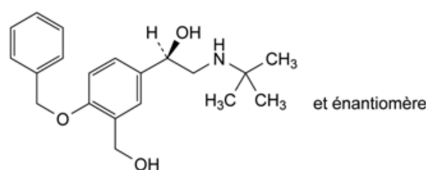


G. 2-[benzyl(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthanone,

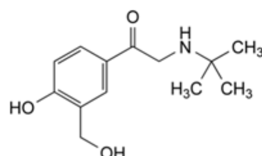


H. 4-[2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]éthyl]-2-méthylphénol,

Monographies Q-S



I. (1*RS*)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-[4-(benzyloxy)-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthanol,

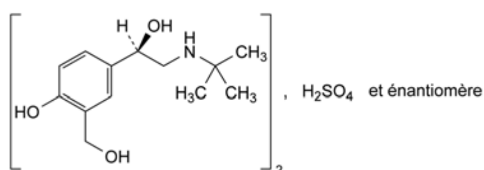


J. 2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthanone (salbutamone).

07/2010:0687
corrigé 7.0

SALBUTAMOL (SULFATE DE)

Salbutamoli sulfas



$C_{26}H_{44}N_2O_{10}S$ M_r 576,7
[51022-70-9]

DÉFINITION

Sulfate de bis[(1*RS*)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthanol].

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble ou très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

Le sulfate de salbutamol présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 80,0 mg de sulfate de salbutamol dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 g/L et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 g/L.

Région spectrale: 230-350 nm.

Maximum d'absorption: à 276 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption: 55 à 64.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *sulfate de salbutamol SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol anhydre R*. Séchez les résidus et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 12 mg de sulfate de salbutamol dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 12 mg de *sulfate de salbutamol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, eau R, acétate d'éthyle R, 2-propanol R, méthylisobutylcétone R* (3:18:35:45:50 *V/V/V/V/V*).

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *chlorhydrate de méthylbenzothiazolone-hydrazone R* à 1 g/L dans une solution de *méthanol R* à 90 pour cent *V/V*, puis une solution de *ferricyanure de potassium R* à 20 g/L dans un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R1* et de 3 volumes d'*eau R*. Pulvérisez à nouveau la solution de *chlorhydrate de méthylbenzothiazolone-hydrazone R* à 1 g/L dans une solution de *méthanol R* à 90 pour cent *V/V*.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez environ 10 mg de sulfate de salbutamol dans 50 mL d'une solution de *tétraborate de disodium R* à 20 g/L. Ajoutez 1 mL d'une solution d'*aminopyrazolone R* à 30 g/L, 10 mL de *chlorure de méthylène R* et 10 mL d'une solution de *ferricyanure de potassium R* à 20 g/L. Agitez et laissez reposer jusqu'à séparation. Il se développe une coloration rouge-orange dans la phase de chlorure de méthylène.

E. Le sulfate de salbutamol donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,250 g de sulfate de salbutamol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : − 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,15 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de sulfate de salbutamol dans la phase mobile A et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez 3,0 mg d'*impureté D de salbutamol SCR* et 3,0 mg d'*impureté F de salbutamol SCR* dans la phase mobile A puis complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (c). A l'aide d'ultrasons, dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté J de salbutamol SCR* dans 1,0 mL de solution à examiner.

Solution témoin (d). Dissolvez 1 mg d'*impureté D de salbutamol SCR* dans la phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (e). Dissolvez 10 mg de *sulfate de salbutamol pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés C, F, N et O) dans la phase mobile A, ajoutez 1,0 mL de solution témoin (d) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3 µm) à particules sphériques,
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 3,45 g de *phosphate monosodique monohydraté R* dans 900 mL d'une solution de *triéthylamine R* à 0,05 pour cent *V/V*, ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 1000 mL avec une solution de *triéthylamine R* à 0,05 pour cent *V/V*,
– *phase mobile B* : *méthanol R*, *acétonitrile R* (35:65 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	95	5
5 - 30	95 → 10	5 → 90

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 273 nm.

Injection : 20 µl de solution à examiner et des solutions témoins (a), (b), (c) et (e).

Rétention relative par rapport au salbutamol (temps de rétention = environ 7 min) : impureté J = environ 0,9 ; impureté C = environ 1,6 ; impureté D = environ 1,69 ; impureté N = environ 1,71 ; impureté F = environ 1,77 ; impureté O = environ 1,82.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) pour identifier les pics dus aux impuretés C, D, F, N et O ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic du à l'impureté J.

Conformité du système :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 4, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté N dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e),
– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté J et au salbutamol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limites :

– *impuretés D, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *impuretés C, N, O* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 9 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,9 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Bore : au maximum 50 ppm.

Solution à examiner. A 50 mg de sulfate de salbutamol, ajoutez 5 mL d'une solution contenant 13 g/L de *carbonate de sodium anhydre R* et 17 g/L de *carbonate de potassium R*. Evaporez à siccité au bain-marie et séchez à 120 °C. Calcinez rapidement le résidu jusqu'à destruction de la substance organique, laissez refroidir et ajoutez 0,5 mL d'*eau R* et 3,0 mL d'une solution récemment préparée de *curcumine R* à 1,25 g/L dans l'*acide acétique glacial R*. Chauffez doucement pour dissoudre. Laissez refroidir et ajoutez 3,0 mL d'un mélange préparé en ajoutant, lentement et en agitant, 5 mL d'*acide sulfurique R* à 5 mL d'*acide acétique glacial R*. Mélangez et laissez reposer pendant 30 min. Complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Filtrez et utilisez le filtrat.

Solution témoin. Dissolvez 0,572 g d'*acide borique R* dans 1000,0 mL d'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 2,5 mL de cette solution, ajoutez 5 mL d'une solution contenant 13 g/L de *carbonate de sodium anhydre R* et 17 g/L de *carbonate de potassium R* et procédez selon les indications données pour la solution à examiner.

Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à examiner et de la solution témoin au maximum d'absorption à environ 555 nm. L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle de la solution témoin.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de sulfate de salbutamol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulfate de salbutamol.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de sulfate de salbutamol dans 5 mL d'*acide formique anhydre R* et ajoutez 35 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 57,67 mg de $C_{26}H_{44}N_2O_{10}S$.

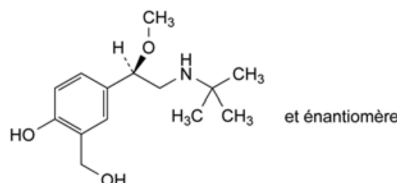
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

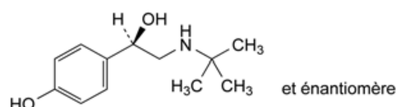
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *C, D, F, N, O.*

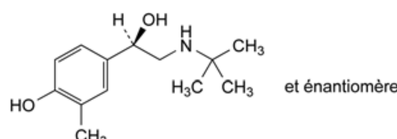
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, E, G, I, J, K, L, M.*



A. [5-[(1*RS*)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-méthoxyéthyl]-2-hydroxyphényl]méthanol,

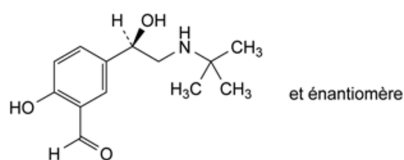


B. (1*RS*)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-(4-hydroxyphényl)-éthanol,

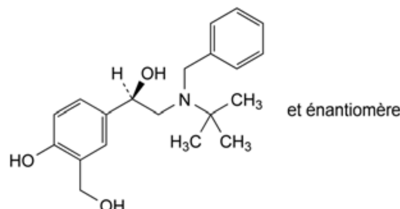


C. (1*RS*)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-(4-hydroxy-3-méthylphényl)éthanol,

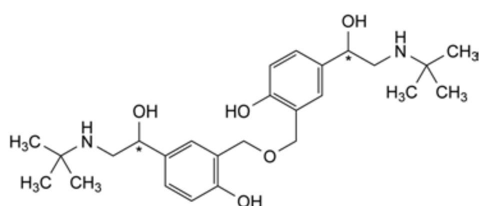
Monographies Q-S



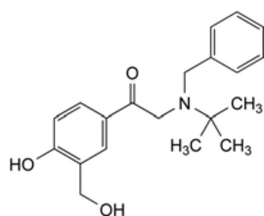
D. 5-[(1*R*S)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-hydroxyéthyl]-2-hydroxybenzaldéhyde,



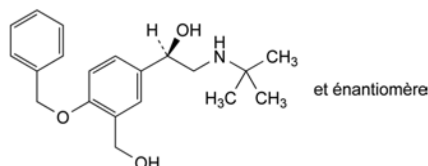
E. (1*RS*)-2-[benzyl(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthanol,



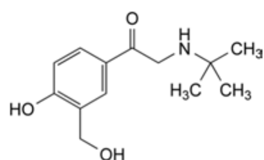
F. 1,1′-[oxybis[méthylène(4-hydroxy-1,3-phénylène)]]bis[2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]éthanol],



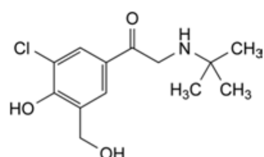
G. 2-[benzyl(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthanone,



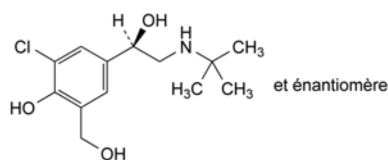
I. (1*RS*)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-[4-(benzyloxy)-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthanol,



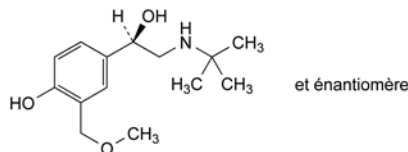
J. 2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthanone (salbutamone),



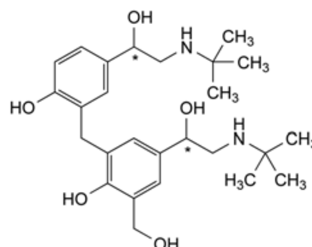
K. 2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-[3-chloro-4-hydroxy-5-(hydroxyméthyl)phényl]éthanone,



L. (1*RS*)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-[3-chloro-4-hydroxy-5-(hydroxyméthyl)phényl]éthanol,



M. (1*RS*)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(méthoxyméthyl)phényl]éthanol,



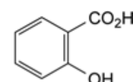
N. 2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-[3-[[5-[2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-hydroxyéthyl]-2-hydroxyphényl]méthyl]-4-hydroxy-5-(hydroxyméthyl)phényl]éthanol,

O. structure inconnue.

01/2008:0366
corrigé 6.0

SALICYLIQUE (ACIDE)

Acidum salicylicum



$C_7H_6O_3$ M_r 138,1
[69-72-7]

DÉFINITION

Acide 2-hydroxybenzènecarboxylique.

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux aciculaires blancs ou incolores.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, assez soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 158 °C à 161 °C.
B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *acide salicylique SCR*.
C. Dissolvez environ 30 mg d'acide salicylique dans 5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,05 M*. Neutralisez si nécessaire et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 1 mL de cette solution donne la réaction (a) des salicylates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g d'acide salicylique dans 50 mL d'*eau distillée R* bouillante, refroidissez et filtrez.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1 g d'acide salicylique dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g d'acide salicylique dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *phénol R* (impureté C) dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté B d'acide salicylique SCR* dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 50 mg d'*acide 4-hydroxybenzoïque R* (impureté A) dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Prélevez 1,0 mL des solutions témoins (a), (b) et (c) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (f). Prélevez 0,1 mL des solutions témoins (a), (b) et (c) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* non désactivé (5 µm).

Phase mobile : *acide acétique glacial R, méthanol R, eau R* (1:40:60 *V/V/V*).

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 270 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (d), (e) et (f).

Rétention relative par rapport à l'impureté C : impureté A = environ 0,70 ; impureté B = environ 0,90.

Conformité du système : solution témoin (e) :

– le 3e pic du chromatogramme correspond au pic dû au phénol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d),
– *résolution* : au minimum 1,0 entre les pics dus aux impuretés B et C ; si nécessaire ajustez la quantité d'acide acétique de la phase mobile.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,1 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,05 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,02 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,05 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,01 fois la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates : au maximum 200 ppm.

Dissolvez 1,0 g d'acide salicylique dans 5 mL de *diméthylformamide R* et ajoutez 4 mL d'*eau R*. Mélangez soigneusement. Ajoutez 0,2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 0,5 mL d'une solution de *chlorure de baryum R* à 25 pour cent *m/m*. Après 15 min, si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus fortement prononcée que celle d'un témoin préparé comme suit : à 2 mL de *solution à 100 ppm de sulfate (SO_4) R*, ajoutez 0,2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, 0,5 mL d'une solution de *chlorure de baryum R* à 25 pour cent *m/m*, 3 mL d'*eau R* et 5 mL de *diméthylformamide R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'acide salicylique dans 15 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 5 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 2 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* dans un mélange de 5 volumes d'*eau R* et de 15 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé dans un dessiccateur sur 1,000 g d'acide salicylique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 2,0 g d'acide salicylique.

DOSAGE

Dissolvez 0,120 g d'acide salicylique dans 30 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 20 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de rouge de phénol R*.

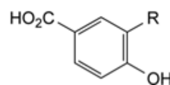
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 13,81 mg de $C_7H_6O_3$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

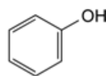
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. R = H : acide 4-hydroxybenzoïque,

B. R = CO_2H : acide 4-hydroxyisophtalique,

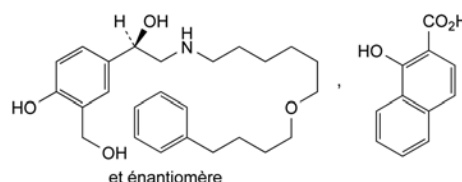


C. phénol.

01/2008:1765

SALMÉTÉROL (XINAFOATE DE)

Salmeteroli xinafoas



$C_{36}H_{45}NO_7$ M_r 604

[94749-08-3]

DÉFINITION

1-Hydroxynaphtalène-2-carboxylate de (1*RS*)-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-[[6-(4-phénylbutoxy)hexyl]amino]éthanol.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

Monographies Q-S

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *xinafoate de salmétérol SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Maintenez les solutions à l'abri de la lumière.*

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de xinafoate de salmétérol dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 11 mg de *xinafoate de salmétérol pour conformité du système SCR* (salmétérol contenant les impuretés E et G) dans le mélange de solvants et complétez à 2 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 24 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 7,71 g/L et 24 volumes d'une solution de *dodécylsulfate de sodium R* à 28,84 g/L puis ajustez à pH 2,7 avec de l'*acide acétique glacial R* ; mélangez avec 52 volumes d'*acétonitrile R* ;
– *phase mobile B* : *acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 16	100	0
16 - 36	100 → 30	0 → 70
36 - 45	30	70
45 - 50	30 → 100	70 → 0

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 278 nm.

Injection : 20 µL ; injectez le mélange de solvants comme solution à blanc.

Rétention relative par rapport au salmétérol (temps de rétention = environ 13 min) : acide xinafoïque = environ 0,2 ; impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,7 ; impureté D = environ 0,8 ; impureté E = environ 0,9 ; impureté F = environ 1,6 ; impureté G = environ 2,7.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 10, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au salmétérol,
– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *xinafoate de salmétérol pour conformité du système SCR*.

Limites :

– *impureté D* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés A, F, G* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés B, C, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 9 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,9 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez compte ni du pic dû à l'acide xinafoïque, ni de tout pic dû au blanc.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g de xinafoate de salmétérol.

Dissolvez l'échantillon avec 30 mL de *méthanol anhydre R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de xinafoate de salmétérol.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 12,50 mg de xinafoate de salmétérol dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 12,50 mg de *xinafoate de salmétérol SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de la solution témoin (a) décrite dans l'essai des substances apparentées et complétez à 20 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 24 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 7,71 g/L et 24 volumes d'une solution de *dodécylsulfate de sodium R* à 28,84 g/L puis ajustez à pH 2,7 avec de l'*acide acétique glacial R*. Mélangez avec 52 volumes d'*acétonitrile R*.

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 278 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : jusqu'à élution complète du pic dû au salmétérol (environ 16 min).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 10, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au salmétérol.

La phase stationnaire peut être régénérée en utilisant le gradient décrit dans l'essai des substances apparentées.

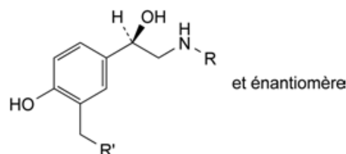
Calculez la teneur pour cent en $C_{36}H_{45}NO_7$ à l'aide du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et de la teneur déclarée en $C_{36}H_{45}NO_7$ du *xinafoate de salmétérol SCR*.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.

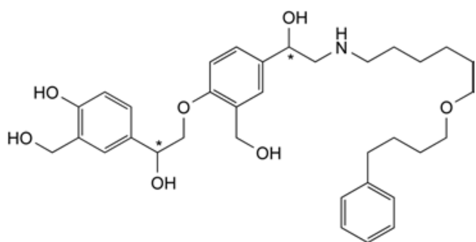


A. R = $[CH_2]_4$-C_6H_5, R′ = OH : (1*RS*)-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-[(4-phénylbutyl)amino]éthanol,

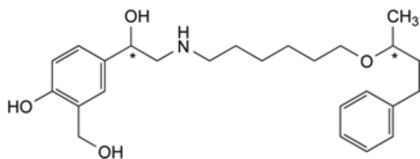
B. R = $[CH_2]_6$-O-$[CH_2]_2$-C_6H_5, R′ = OH : (1*RS*)-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-[[6-(2-phényléthoxy)hexyl]amino]éthanol,

C. R = $[CH_2]_6$-O-$[CH_2]_3$-C_6H_5, R′ = OH : (1*RS*)-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-[[6-(3-phénylpropoxy)hexyl]amino]éthanol,

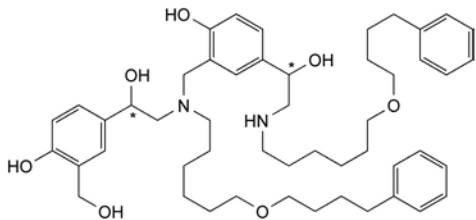
F. R = $[CH_2]_6$-O-$[CH_2]_4$-C_6H_5, R′ = H : (1*RS*)-1-(4-hydroxy-3-méthylphényl)-2-[[6-(4-phénylbutoxy)hexyl]amino]éthanol,



D. 1-[4-[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthoxy]-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-[[6-(3-phénylbutoxy)hexyl]amino]éthanol,



E. 1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]-2-[[6-(1-méthyl-3-phénylpropoxy)hexyl]amino]éthanol,

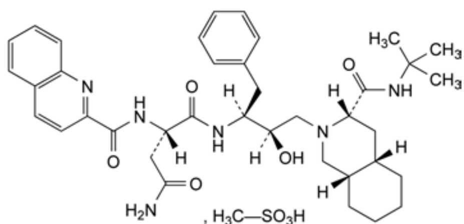


G. 1-[4-hydroxy-3-[[[2-hydroxy-2-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthyl][6-(4-phénylbutoxy)hexyl]amino]méthyl]phényl]-2-[[6-(4-phénylbutoxy)hexyl]amino]éthanol.

01/2009:2267

SAQUINAVIR (MÉSILATE DE)

Saquinaviri mesilas



$C_{39}H_{54}N_6O_8S$ M_r 767

[149845-06-7]

DÉFINITION

Méthanesulfonate de (2*S*)-*N*[1]-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-[(3*S*,4a*S*,8a*S*)-3-[(1,1-diméthyléthyl)carbamoyl]octahydroisoquinoléin-2(1*H*)-yl]-2-hydroxypropyl]-2-[(quinoléin-2-ylcarbonyl)amino]butanediamide.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

PRODUCTION

La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation de mésilates d'alkyles. La formation de tels composés est particulièrement probable lorsque le milieu de réaction contient des alcools inférieurs. Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que les mésilates d'alkyles ne sont pas détectables dans le produit final.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *mésilate de saquinavir SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 35,0 à – 42,0 (substance anhydre).

Dissolvez 0,25 g de mésilate de saquinavir dans du *méthanol anhydre R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *eau pour chromatographie R*, *acétonitrile R1* (47:53 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de mésilate de saquinavir dans le mélange de solvants, en utilisant un bain à ultrasons, et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *saquinavir pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C et D) dans 1,0 mL de mélange de solvants et traitez aux ultrasons pendant 2 min.

Solution témoin (c). Dissolvez 30,0 mg de *mésilate de saquinavir SCR* dans le mélange de solvants, en utilisant un bain à ultrasons, et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* à particules sphériques (3,5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : à 2,5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* ajoutez 900 mL d'*eau pour chromatographie R*, ajustez à pH 1,8 avec de l'*acide perchlorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*,
– *phase mobile B* : phase mobile A, *acétonitrile R1* (38:62 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent)	Phase mobile B (pour cent)
0 - 1	50	50
1 - 31	50 → 0	50 → 100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Monographies Q-S

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (b).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *saquinavir pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C et D.

Rétention relative par rapport au saquinavir (temps de rétention = environ 17 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,5 ; impureté D = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *rapport pic/vallée* : au minimum 3, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au saquinavir.

Limites :

- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,5 ; impureté B = 0,5 ; impureté C = 2,5 ;
- *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ;
- *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : au maximum 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,03 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

0,50 g de mésilate de saquinavir satisfont à l'essai G. Préparez la solution témoin avec 0,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*. La solution peut devenir jaune à nouveau après ajustement du pH. Filtrez les solutions sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,250 g de mésilate de saquinavir.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de mésilate de saquinavir.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : 10 µL de solution à examiner et de solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en mésilate de saquinavir en tenant compte de la teneur déclarée du *mésilate de saquinavir SCR*.

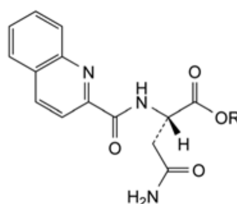
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

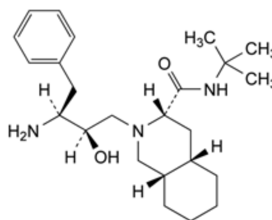
Impuretés spécifiées : A, B, C.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: D, E, F, G, H.*

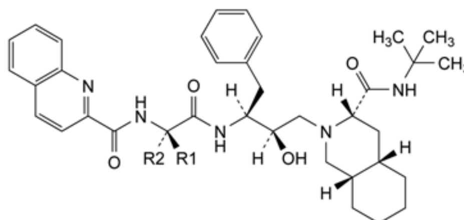


A. R = H : acide (2*S*)-4-amino-4-oxo-2-[(quinoléin-2-ylcarbonyl)amino]butanoïque,

B. R = C_2H_5 : (2*S*)-4-amino-4-oxo-2-[(quinoléin-2-ylcarbonyl)amino]butanoate d'éthyle,



C. (3*S*,4a*S*,8a*S*)-2-[(2*R*,3*S*)-3-amino-2-hydroxy-4-phénylbutyl]-*N*-(1,1-diméthyléthyl)décahydroisoquinoléine-3-carboxamide,

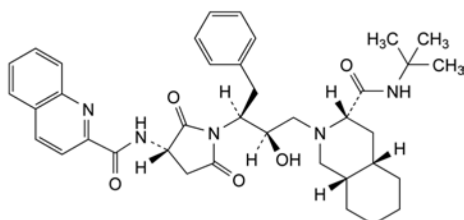


D. R1 = CH_2-CO-NH_2, R2 = H : (2*R*)-*N*[1]-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-[(3*S*,4a*S*,8a*S*)-3-[(1,1-diméthyléthyl)carbamoyl]octahydro-isoquinoléin-2(1*H*)-yl]-2-hydroxypropyl]-2-[(quinoléin-2-ylcarbonyl)amino]butanediamide (2-*épi*-saquinavir),

E. R1 = H, R2 = CH_2-CO_2H : acide (3*S*)-4-[[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-[(3*S*,4a*S*,8a*S*)-3-[(1,1-diméthyléthyl)carbamoyl]octa-hydroisoquinoléin-2(1*H*)-yl]-2-hydroxypropyl]amino]-4-oxo-3-[(quinoléin-2-ylcarbonyl)amino]butanoïque,

F. R1 = H, R2 = CH_2-CN : *N*-[(1*S*)-2-[[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-[(3*S*,4a*S*,8a*S*)-3-[(1,1-diméthyléthyl)carbamoyl]octa-hydroisoquinoléin-2(1*H*)-yl]-2-hydroxypropyl]amino]-1-(cyanométhyl)-2-oxoéthyl]quinoléine-2-carboxamide,

G. R1 = H, R2 = CH_2-CO-OCH_3 : (3*S*)-4-[[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-[(3*S*,4a*S*,8a*S*)-3-[(1,1-diméthyléthyl)carbamoyl]octa-hydroisoquinoléin-2(1*H*)-yl]-2-hydroxypropyl]amino]-4-oxo-3-[(quinoléin-2-ylcarbonyl)amino]butanoate de méthyle,



H. *N*-[(3*S*)-1-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-[(3*S*,4a*S*,8a*S*)-3-[(1,1-diméthyléthyl)carbamoyl]octahydroisoquinoléin-2(1*H*)-yl]-2-hydroxypropyl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl]quinoléine-2-carboxamide.

Monographies Q-S

01/2008:1910

SAUMON D'ÉLEVAGE (HUILE DE)

Salmonis domestici oleum

DÉFINITION

Huile grasse purifiée obtenue à partir de *Salmo salar* d'élevage, frais. La distribution de position (β(2)-acyl) est de 60-70 pour cent pour l'acide cervonique (docosahexaénoïque) (C22:6 n-3 ; DHA), de 25-35 pour cent pour l'acide timnodonique (eicosapentaénoïque) (C20:5 n-3 ; EPA) et de 40-55 pour cent pour l'acide moroctique (C18:4 n-3).

Teneur :

– somme des teneurs en EPA et DHA (exprimées en triglycérides) : 10,0 pour cent à 28,0 pour cent.

Des antioxydants autorisés peuvent être ajoutés à des concentrations ne dépassant pas les teneurs fixées par l'Autorité compétente.

PRODUCTION

Les poissons reçoivent une alimentation dont la composition est conforme à la réglementation de l'UE ou de toute autre réglementation en vigueur, à l'exclusion de toute autre nourriture.

L'huile est produite par pression mécanique de matières premières fraîches, soit du poisson entier, soit du poisson dont les filets ont été retirés, à une température n'excédant pas 100 °C et sans utiliser de solvants. Après centrifugation, les substances solides peuvent être éliminées par refroidissement et filtration de l'huile (frigélisation).

CARACTÈRES

Aspect : liquide rose pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone et dans l'heptane, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

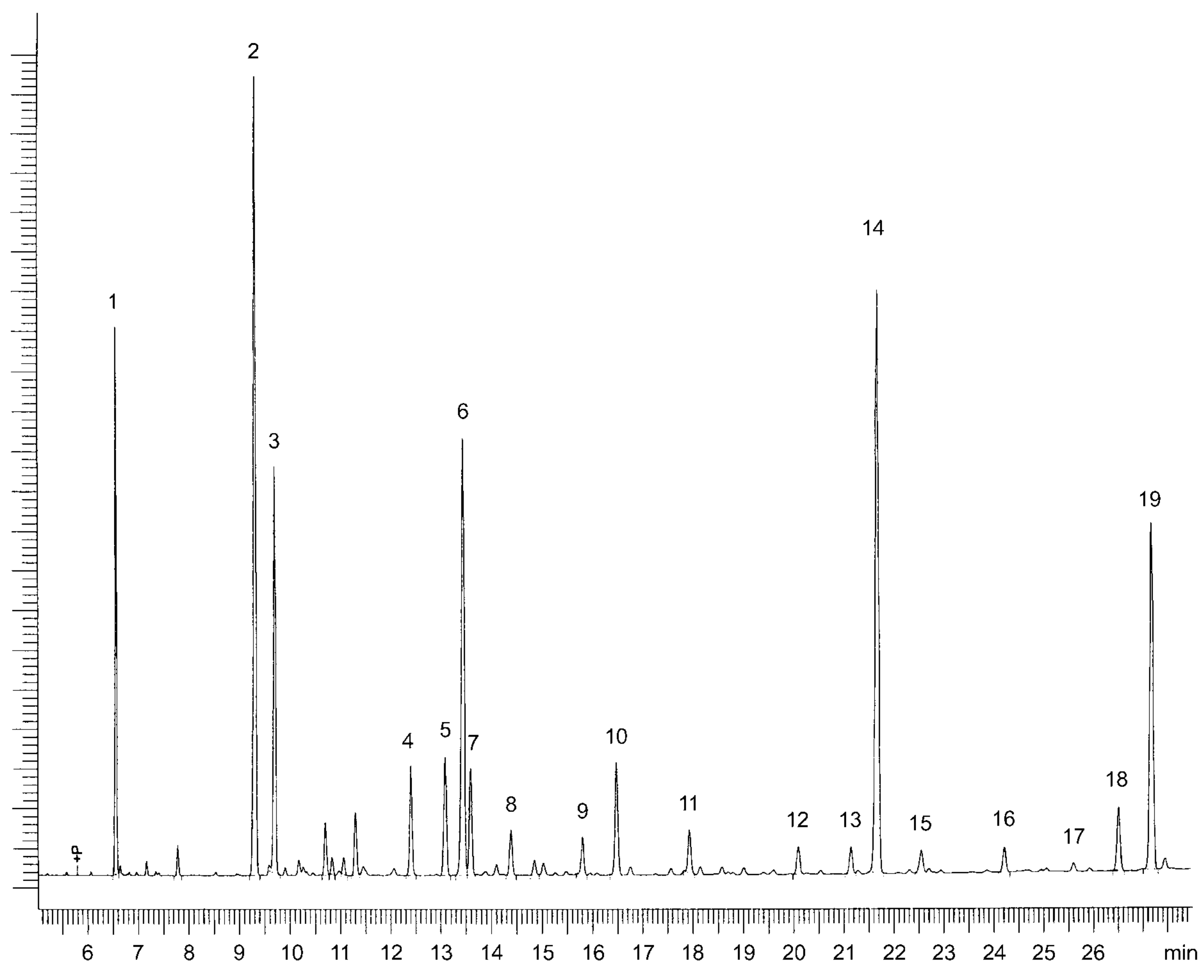
Examinez, dans les spectres RMN^{13}C obtenus dans le dosage, la distribution de position (β(2)-acyl) des acides gras. Les spectres présentent des pics entre 172 ppm et 173 ppm avec des déplacements semblables à ceux présents dans le spectre type (figure 1910.-2). L'huile de saumon d'élevage satisfait aux limites de ce dosage.

ESSAI

Absorbance (*2.2.25*) : au minimum 0,10, en mesurant au maximum d'absorption entre 470 nm et 480 nm.

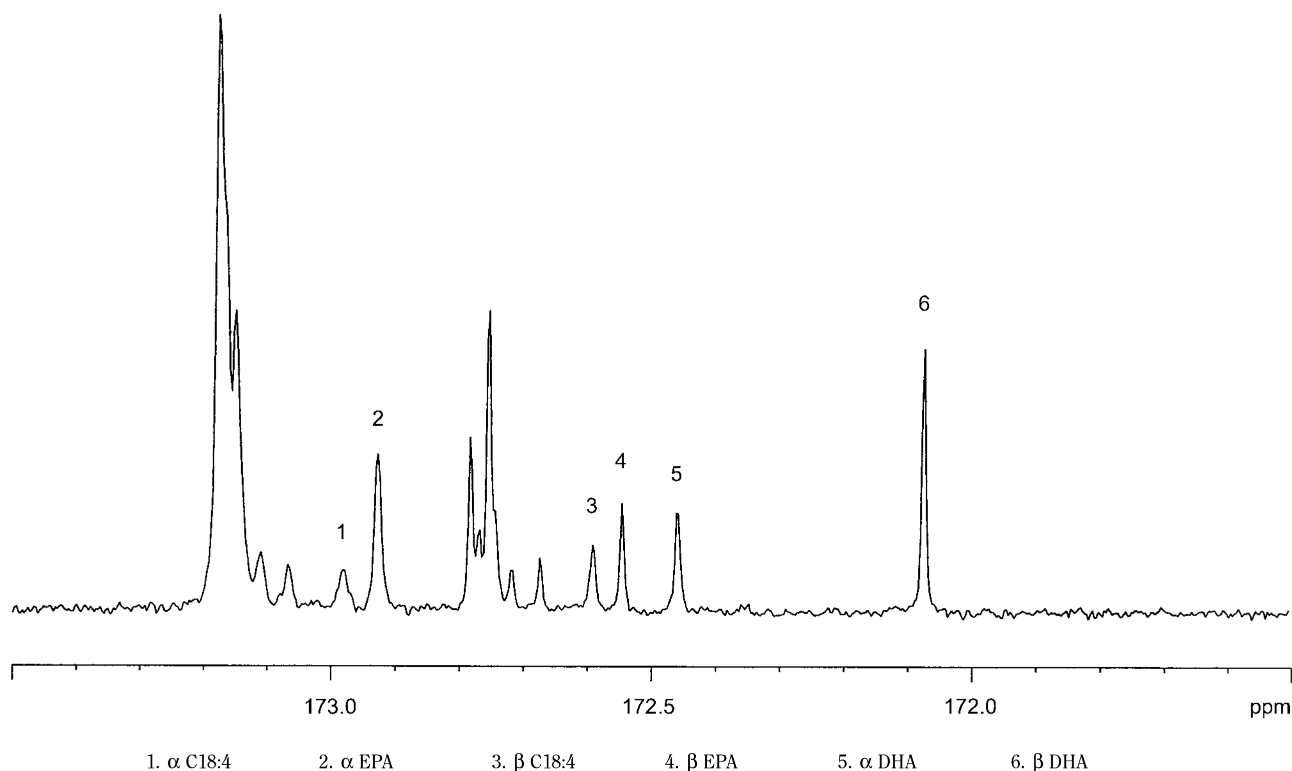
Dissolvez 5,0 mL d'huile de saumon d'élevage dans 5,0 mL de *triméthylpentane R*.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0.



1. C14:0
2. C16:0
3. C16:1 n-7
4. C16:4 n-1
5. C18:0
6. C18:1 n-9
7. C18:1 n-7
8. C18:2 n-6
9. C18:3 n-3
10. C18:4 n-3
11. C20:1 n-9
12. C20:4 n-6
13. C20:4 n-3
14. EPA
15. C22:1 n-11
16. C21:5 n-3
17. C22:5 n-6
18. C22:5 n-3
19. DHA

Figure 1910.-1. – *Chromatogramme pour la composition en acides gras de l'huile de saumon d'élevage*



1. α C18:4 2. α EPA 3. β C18:4 4. β EPA 5. α DHA 6. β DHA

Figure 1910.-2. – *Spectre RMN ^{13}C région du carbonyle de l'huile de saumon d'élevage*

Indice d'anisidine (*2.5.36*) : au maximum 10,0.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 5,0.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile de saumon d'élevage.

Acide linoléique (*2.4.29*) : au maximum 11,0 pour cent.

Identifiez le pic dû à l'acide linoléique à l'aide du chromatogramme de la figure 1910.-1. Déterminez la teneur pour cent par normalisation.

DOSAGE

Distribution de position (β(2)-acyl) des acides gras (*2.2.33*). Utilisez un spectromètre RMN-TF à haute résolution opérant au minimum à 300 MHz.

Solution à examiner. Dissolvez 190-210 mg d'huile de saumon d'élevage fraîche dans 500 µL de *chloroforme deutérié R.* Préparez au moins 3 échantillons et procédez à l'examen dans les 3 jours.

Acquisition des spectres RMN ^{13}C. Les paramètres suivants peuvent être utilisés :

– *largeur de balayage* : 200 ppm (de – 5 à 195 ppm),
– *décalage de la fréquence d'irradiation* : 95 ppm,
– *domaine de temps* : 64 K,
– *retard d'impulsion* : 2 s,
– *programme d'impulsions* : zgig 30 (ouverture inverse, impulsion d'excitation à 30°),
– *balayages à vide* : 4,
– *nombre de balayages* : 4096.

Traitement et restitution graphique. Les paramètres suivants peuvent être utilisés :

– *dimensions* : 64 K (*zero-filling* : ajout de points au signal initial),
– *multiplication de la fenêtre* : exponentielle,
– *facteur d'élargissement de Lorentz* : 0,2 Hz.

Utilisez le signal $CDCl_3$ pour le référencement des déplacements. Le déplacement du pic central du triplet 1:1:1 est fixé à 77,16 ppm.

Restituez la région spectrale δ 171,5-173,5 ppm. Comparez le spectre avec le spectre de référence de la figure 1910.-2. Les valeurs de déplacement se situent dans les intervalles fournis dans le tableau 1910.-1.

Tableau 1910.-1 – *Valeurs de déplacement*

Signal	Intervalle de déplacement (ppm)
β DHA	172,05 - 172,09
α DHA	172,43 - 172,47
β EPA	172,52 - 172,56
α EPA	172,90 - 172,94
β C18:4	172,56 - 172,60
α C18:4	172,95 - 172,99

Conformité du système : calculez le rapport signal/bruit pour le pic pertinent le plus petit correspondant au signal α C18:4 (dans l'intervalle δ 172,95-172,99 ppm). Mesurez à mi-hauteur la largeur du pic relatif au signal $CDCl_3$ (à δ 77,16 ppm). Les critères de conformité du système figurant dans le tableau 1910.-2 sont remplis.

Tableau 1910.-2 – *Critères de conformité du système*

S/B du plus petit pic	Largeur du pic (ppm)
minimum 5	maximum 0,02

Calcul de la distribution de position : calculez la distribution de position (β(2)-acyl) à l'aide de l'expression :

$$\frac{\beta}{\alpha + \beta} \times 100$$

α = surface du pic α-carbonyle correspondant,

β = surface du pic β-carbonyle de C22:6 n-3, C20:5 n-3 ou C18:4 n-3, respectivement.

Monographies Q-S

Limites :

	Distribution de position (mole (%))		
	β DHA	β EPA	β C18-4
Limites	60 - 70	25 - 35	40 - 55

EPA et DHA (*2.4.29*). Voir figure 1910.-1.

CONSERVATION

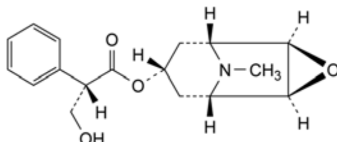
En récipient étanche, bien rempli, à l'abri de la lumière, sous gaz inerte.

01/2008:2167

SCOPOLAMINE

Scopolaminum

Hyoscinum



$C_{17}H_{21}NO_4$ M_r 303,4
[51-34-3]

DÉFINITION

(2*S*)-3-Hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-méthyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.$0^{2,4}$]non-7-yle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : 66 °C à 70 °C.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *scopolamine SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 33 à – 39 (substance anhydre).

Dissolvez 1,00 g de scopolamine dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de scopolamine dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de scopolamine SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Mélangez 2,0 mL de solution témoin (b) et 1,0 mL de solution à examiner puis complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (3 μm).

Phase mobile : mélangez 33 volumes d'*acétonitrile R* et 67 volumes d'une solution de *dodécylsulfate de sodium R* à 2,5 g/L préalablement ajustée à pH 2,5 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 346 g/L.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 5 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la scopolamine.

Rétention relative par rapport à la scopolamine (temps de rétention = environ 5 min) : impureté C = environ 0,2 ; impureté A = environ 0,9 ; impureté D = environ 1,3 ; impureté B = environ 2,5.

Conformité du système : solution témoin (d) :
- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et à la scopolamine.

Limites :
- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,6 ; impureté C = 0,3 ;
- *impureté A* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent) ;
- *impuretés B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
- *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g de scopolamine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de scopolamine.

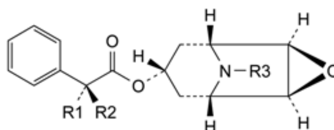
DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de scopolamine dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* et déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 30,34 mg de $C_{17}H_{21}NO_4$.

IMPURETÉS

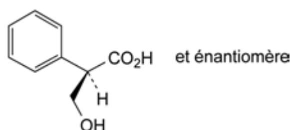
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



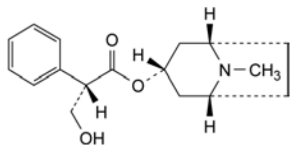
A. R1 = CH_2OH, R2 = R3 = H : (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.$0^{2,4}$]non-7-yle (norscopolamine),

B. R1 + R2 = CH_2, R3 = CH_3 : 2-phénylprop-2-énoate de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-méthyl-3-oxa-9-azatricyclo-[3.3.1.$0^{2,4}$]non-7-yle (aposcopolamine),

Monographies Q-S



C. acide (2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoïque (acide DL-tropique),



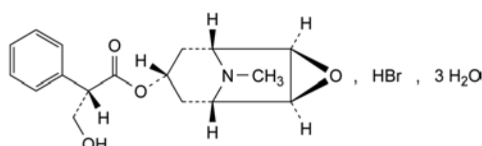
D. (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (hyoscyamine).

01/2008:0106

SCOPOLAMINE (BROMHYDRATE DE)

Scopolamini hydrobromidum

Hyoscini hydrobromidum



$C_{17}H_{22}BrNO_4,3H_2O$ M_r 438,3
[6533-68-2]

DÉFINITION

Bromhydrate de (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-méthyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.$0^{2,4}$]non-7-yle trihydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores, efflorescents.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *bromhydrate de scopolamine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez 3 mg de bromhydrate de scopolamine dans 1 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et évaporez à siccité au bain-marie. Dissolvez le résidu dans 0,5 mL de *chlorure de méthylène R*, ajoutez 0,2 g de *bromure de potassium R* et 15 mL d'*éther R*. Laissez reposer le mélange pendant 5 min, en agitant fréquemment. Laissez décanter le mélange. Séchez le résidu au bain-marie jusqu'à évaporation complète des solvants ; préparez une pastille à partir du résidu et desséchez-la à 100-105 °C pendant 3 h. Répétez les opérations décrites ci-dessus avec le *bromhydrate de scopolamine SCR* et enregistrez les spectres.

C. Dissolvez environ 50 mg de bromhydrate de scopolamine dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL de *solution d'acide picrique R* goutte à goutte et en agitant. Recueillez le précipité, lavez-le à l'*eau R* et desséchez-le à 100-105 °C pendant 2 h. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 188 °C à 193 °C.

D. A environ 1 mg de bromhydrate de scopolamine, ajoutez 0,2 mL d'*acide nitrique fumant R* et évaporez à siccité au bain-marie. Dissolvez le résidu dans 2 mL d'*acétone R* et ajoutez 0,1 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 30 g/L dans le *méthanol R*. Il se développe une coloration violette.

E. Le bromhydrate de scopolamine donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de bromhydrate de scopolamine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : − 24 à − 27 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 70,0 mg de bromhydrate de scopolamine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté B du bromhydrate de scopolamine SCR* dans la phase mobile, ajoutez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (3 μm),
– *température* : 25 ± 1 °C.

Phase mobile : mélangez 330 mL d'*acétonitrile R* et 670 mL d'une solution de *dodécylsulfate de sodium R* à 2,5 g/L préalablement ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique 3 M*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 5 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la scopolamine.

Rétention relative par rapport à la scopolamine (temps de rétention = environ 5,0 min) : impureté D = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,9 ; impureté A = environ 1,3 ; impureté C = environ 2,4.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté B et à la scopolamine,
– *facteur de symétrie* : au maximum 2,5 pour le pic dû à la scopolamine.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté D = 0,3 ; impureté C = 0,6 ;
– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *impuretés A, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;

– *total* : au maximum 1,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,7 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'ion bromure qui apparaît près du pic dû au solvant ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 10,0 pour cent à 13,0 pour cent, déterminé sur 0,20 g de bromhydrate de scopolamine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bromhydrate de scopolamine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de bromhydrate de scopolamine dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* exempt de carbonate et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

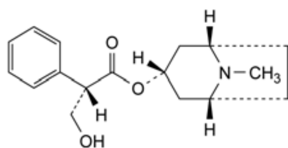
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 38,43 mg de $C_{17}H_{22}BrNO_4$.

CONSERVATION

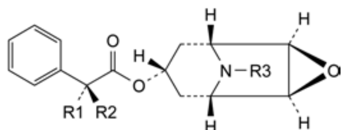
En récipient étanche, bien rempli, de faible capacité et à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

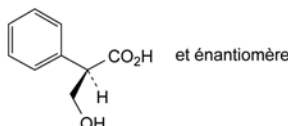


A. (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle (hyoscyamine),



B. R1 = CH_2OH, R2 = R3 = H : (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]non-7-yle (norscopolamine),

C. R1 + R2 = CH_2, R3 = CH_3 : 2-phenylprop-2-enoate de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-méthyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]non-7-yle (aposcopolamine),



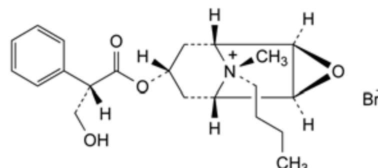
D. acide (2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoïque (acide DL-tropique).

01/2008:0737
corrigé 6.0

SCOPOLAMINE (BUTYLBROMURE DE)

Scopolamini butylbromidum

Hyoscini butylbromidum



$C_{21}H_{30}BrNO_4$ — M_r 440,4
[149-64-4]

DÉFINITION

Bromure de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*r*)-9-butyl-7-[[(2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoyl]oxy]-9-méthyl-3-oxa-9-azoniatricyclo-[3.3.1.0^{2,4}]nonane.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C, F.

Seconde identification : A, B, D, E, F.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).
B. Point de fusion (*2.2.14*) : 139 °C à 141 °C.
C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *butylbromure de scopolamine SCR*.
D. A environ 1 mg de butylbromure de scopolamine, ajoutez 0,2 mL d'*acide nitrique R* et évaporez à siccité au bain-marie. Dissolvez le résidu dans 2 mL d'*acétone R* et ajoutez 0,1 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 30 g/L dans le *méthanol R*. Il se développe une coloration violette.
E. A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il ne se forme pas de précipité.
F. Le butylbromure de scopolamine donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,25 g de butylbromure de scopolamine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 6,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 18 à – 20 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de butylbromure de scopolamine dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Monographies Q-S

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté E de butylbromure de scopolamine SCR* dans la phase mobile, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (4 µm),
- *température* : 25 ± 1 °C.

Phase mobile : dissolvez 5,8 g de *dodécylsulfate de sodium R* dans un mélange de 410 mL d'*acétonitrile R* et de 605 mL d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 7,0 g/L préalablement ajustée à pH 3,3 avec de l'*acide phosphorique 0,05 M*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention de la butylscopolamine.

Rétention relative par rapport à la butylscopolamine (temps de rétention = environ 7,0 min) : impureté B = environ 0,1 ; impureté A = environ 0,36 ; impureté C = environ 0,40 ; impureté D = environ 0,7 ; impureté E = environ 0,8 ; impureté F = environ 0,9 ; impureté G = environ 3,0.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté E et à la butylscopolamine,
- *facteur de symétrie* : au maximum 2,5 pour le pic dû à la butylscopolamine.

Limites :

- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,3 ; impureté G = 0,6 ;
- *impuretés B, C, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
- *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
- *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'ion bromure qui apparaît près du pic dû au solvant ;
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g de butylbromure de scopolamine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 0,5 g de butylbromure de scopolamine.

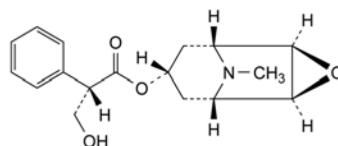
DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de butylbromure de scopolamine dans 50 mL d'*eau R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M* et déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*), en utilisant une électrode indicatrice d'argent et une électrode argent-chlorure d'argent comme électrode de référence.

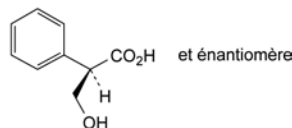
1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 44,04 mg de $C_{21}H_{30}BrNO_4$.

IMPURETÉS

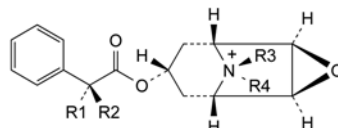
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.



A. (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-méthyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]non-7-yle (scopolamine),



B. acide (2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoïque (acide DL-tropique),

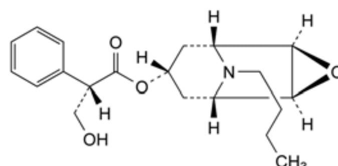


C. R1 = CH_2OH, R2 = H, R3 = R4 = CH_3 : (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-7-[[(2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoyl]oxy]-9,9-diméthyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane (méthylscopolamine),

D. R1 = CH_2OH, R2 = H, R3 = CH_3, R4 = CH_2-CH_2-CH_3 : (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*r*)-7-[[(2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoyl]-oxy]-9-méthyl-9-propyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]-nonane (propylscopolamine),

F. R1 = CH_2OH, R2 = H, R3 = CH_2-CH_2-CH_2-CH_3, R4 = CH_3 : (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*s*)-9-butyl-7-[[(2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoyl]oxy]-9-méthyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane (pseudo-isomère),

G. R1 + R2 = CH_2, R3 = CH_3, R4 = CH_2-CH_2-CH_2-CH_3 : (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*,9*r*)-9-butyl-9-méthyl-7-[(2-phénylprop-2-énoyl)oxy]-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane (apo-*N*-butylscopolamine),

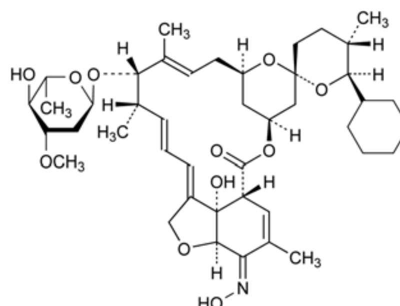


E. (2*S*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoate de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-butyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-7-yle (*N*-butylnorscopolamine).

04/2008:2268

SÉLAMECTINE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Selamectinum ad usum veterinarium



$C_{43}H_{63}NO_{11}$ M_r 770

[165108-07-6]

DÉFINITION

(2a*E*,2′*R*,4*E*,5′*S*,6*S*,6′*S*,7*S*,8*E*,11*R*,15*S*,17a*R*,20*Z*,20a*R*,20b*S*)-6′-cyclohexyl-7-[(2,6-didésoxy-3-*O*-méthyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)oxy]-20b-hydroxy-20-(hydroxyimino)-5′,6,8,19-tétraméthyl-3′,4′,5′,6,6′,7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tétradécahydrospiro[2*H*,17*H*-11,15-méthanofuro[4,3,2-*pq*][2,6]benzodioxacyclooctadécine-13,2′-pyran]-17-one ((5*Z*,21*R*,25*S*)-25-cyclohexyl-4′-*O*-dé(2,6-didésoxy-3-*O*-méthyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-5-déméthoxy-25-dé(1-méthylpropyl)-22,23-dihydro-5-(hydroxyimino)avermectine A_{1a}).

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool isopropylique, soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *sélamectine SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *eau R, acétonitrile R* (40:60 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 50 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 2,5 mg de *sélamectine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C et D) dans le mélange de solvants et complétez à 5 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (4 μm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *eau R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 28	40	60
28 - 45	40 → 20	60 → 80

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 243 nm.

Injection : 20 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *sélamectine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C et D.

Rétention relative par rapport à la sélamectine (temps de rétention = environ 22 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,4 ; impureté C = environ 0,5 ; impureté D = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus aux impuretés B et C.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté D par 1,5,
– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,0 pour cent),
– *impuretés C, D* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (4,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g de substance à examiner dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 2 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Filtrez la solution sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 μm). Comparez les taches obtenues sur les filtres avec les différentes solutions. La coloration de la tache noir-brun de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle de la tache de la solution témoin.

Eau (*2.5.12, Procédé A*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 0,20 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 250,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 50,0 mg de *sélamectine SCR* dans la phase mobile et complétez à 250,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (4 μm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : *eau R, acétonitrile R* (20:80 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 243 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la sélamectine.

Temps de rétention : sélamectine = environ 9 min.

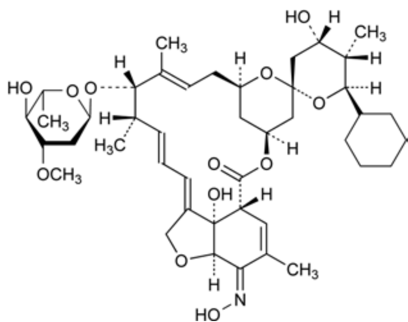
Calculez la teneur pour cent en $C_{43}H_{63}NO_{11}$ en tenant compte de la teneur déclarée de la *sélamectine SCR*.

CONSERVATION

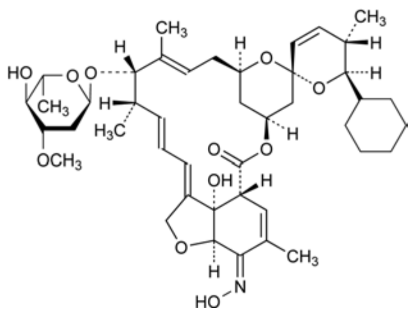
En récipient étanche.

IMPURETÉS

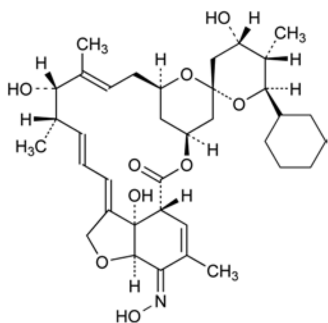
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



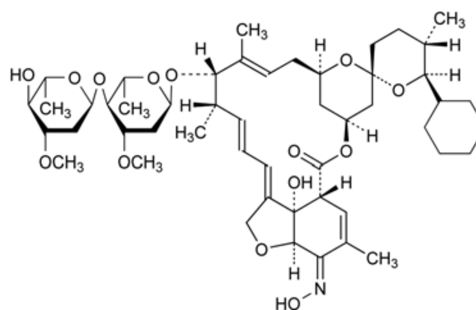
A. (2a*E*,2′*R*,4*E*,4′*S*,5′*S*,6*S*,6′*R*,7*S*,8*E*,11*R*,15*S*,17a*R*,20*Z*,20a*R*,20b*S*)-6′-cyclohexyl-7-[(2,6-didésoxy-3-*O*-méthyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)oxy]-4′,20b-dihydroxy-20-(hydroxyimino)-5′,6,8,19-tétraméthyl-3′,4′,5′,6,6′,7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tétradécahydrospiro[2*H*,17*H*-11,15-méthanofuro[4,3,2-*pq*][2,6]benzodioxacyclooctadécine-13,2′-pyran]-17-one ((5*Z*,21*R*,23*S*,25*R*)-25-cyclohexyl-4′-*O*-dé(2,6-didésoxy-3-*O*-méthyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-5-déméthoxy-25-dé(1-méthylpropyl)-22,23-dihydro-23-hydroxy-5-(hydroxyimino)avermectine A_{1a}),



B. (2a*E*,2′*S*,4*E*,5′*S*,6*S*,6′*R*,7*S*,8*E*,11*R*,15*S*,17a*R*,20*Z*,20a*R*,20b*S*)-6′-cyclohexyl-7-[(2,6-didésoxy-3-*O*-méthyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)oxy]-20b-hydroxy-20-(hydroxyimino)-5′,6,8,19-tétraméthyl-5′,6,6′,7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-dodécahydrospiro[2*H*,17*H*-11,15-méthanofuro[4,3,2-*pq*][2,6]benzodioxacyclooctadécine-13,2′-pyran]-17-one ((5*Z*,25*R*)-25-cyclohexyl-4′-*O*-dé(2,6-didésoxy-3-*O*-méthyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)-5-déméthoxy-25-dé(1-méthylpropyl)-5-(hydroxyimino)avermectine A_{1a}),



C. (2a*E*,2′*R*,4*E*,4′*S*,5′*S*,6*S*,6′*R*,7*S*,8*E*,11*R*,15*S*,17a*R*,20*Z*,20a*R*,20b*S*)-6′-cyclohexyl-4′,7,20b-trihydroxy-20-(hydroxyimino)-5′,6,8,19-tétraméthyl-3′,4′,5′,6,6′,7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tétradécahydrospiro[2*H*,17*H*-11,15-méthanofuro[4,3,2-*pq*][2,6]benzodioxacyclooctadécine-13,2′-pyran]-17-one ((5*Z*,13*S*,25*R*)-25-cyclohexyl-25-déméthyl-5-désoxy-13-hydroxy-5-(hydroxyimino)milbémycine α_1),

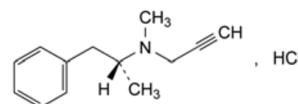


D. (2a*E*,2′*R*,4*E*,5′*S*,6*S*,6′*S*,7*S*,8*E*,11*R*,15*S*,17a*R*,20*Z*,20a*R*,20b*S*)-6′-cyclohexyl-7-[(2,6-didésoxy-3-*O*-méthyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl-(1→4)-2,6-didésoxy-3-*O*-méthyl-α-L-*arabino*-hexopyranosyl)oxy]-20b-hydroxy-20-(hydroxyimino)-5′,6,8,19-tétraméthyl-3′,4′,5′,6,6′,7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-tétradécahydrospiro[2*H*,17*H*-11,15-méthanofuro[4,3,2-*pq*][2,6]benzodioxacyclooctadécine-13,2′-pyran]-17-one ((5*Z*,21*R*,25*S*)-25-cyclohexyl-5-déméthoxy-25-dé(1-méthylpropyl)-22,23-dihydro-5-(hydroxyimino)avermectine A_{1a}).

01/2008:1260

SÉLÉGILINE (CHLORHYDRATE DE)

Selegilini hydrochloridum



$C_{13}H_{18}ClN$ M_r 223,7
[14611-52-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de *N*-méthyl-*N*-[(1*R*)-1-méthyl-2-phényléthyl]prop-2-yn-1-amine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, peu soluble dans l'acétone.

F : environ 143 °C.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 10,0 à – 12,0 (substance desséchée).

Dissolvez 2,000 g de chlorhydrate de sélégiline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles de *chlorure de potassium R*.

Comparaison : *chlorhydrate de sélégiline SCR*.

C. Le chlorhydrate de sélégiline donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 4,5.

Dissolvez 0,20 g de chlorhydrate de sélégiline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, puis complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de chlorhydrate de sélégiline dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Monographies Q-S

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *chlorhydrate de sélégiline SCR* et 10,0 mg de *parahydroxybenzoate de butyle R* dans la phase mobile, puis complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : prélevez 500 mL d'*acétonitrile R* et complétez à 1000,0 mL avec une solution tampon acétate de butylammonium pH 6,5 préparée comme suit : dissolvez 4 mL de *butylamine R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 6,5 avec de l'*acide acétique R* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,7 fois le temps de rétention de la sélégiline.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *résolution* : au minimum 3 entre les pics dus à la sélégiline et au parahydroxybenzoate de butyle.

Limites :

- *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
- *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,02 pour cent) ; ne tenez pas compte d'un pic dû aux chlorures.

Impureté E. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de sélégiline dans un mélange de 1 mL de *2-propanol R* et de 10 µL de *butylamine R*, puis complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 8,0 mg de *chlorhydrate de (RS)-sélégiline SCR* dans un mélange de 10 µL de *butylamine R* et de 1 mL de *2-propanol R*, puis complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 0,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice OD pour séparation des composés chiraux R*.

Phase mobile : *2-propanol R, cyclohexane R* (0,2:99,8 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL.

Temps de rétention : impureté E = environ 10 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté E et à la (*R*)-sélégiline ; si nécessaire, ajustez la concentration en 2-propanol dans la phase mobile.

Limite :

- *impureté E* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,5 kPa sur 1,000 g de chlorhydrate de sélégiline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de sélégiline.

DOSAGE

Dissolvez 0,180 g de chlorhydrate de sélégiline dans 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

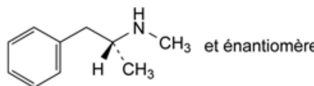
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 22,37 mg de $C_{13}H_{18}ClN$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

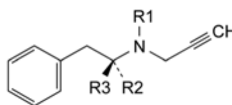
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



A. (2*RS*)-*N*-méthyl-1-phénylpropan-2-amine [(*RS*)-métamfétamine],

B. (2*R*)-1-phénylpropan-2-amine (amfétamine),

C. (1*RS*,2*SR*)-2-amino-1-phénylpropan-1-ol (phénylpropanolamine),



D. R1 = R3 = H, R2 = CH_3 : *N*-[(1*R*)-1-méthyl-2-phényléthyl]prop-2-yn-1-amine (déméthylsélégiline),

E. R1 = R3 = CH_3, R2 = H : *N*-méthyl-*N*-[(1*S*)-1-méthyl-2-phényléthyl]prop-2-yn-1-amine [(*S*)-sélégiline].

01/2008:1147

SÉLÉNIUM (DISULFURE DE)

Selenii disulfidum

SeS_2 — M_r 143,1

[7488-56-4]

DÉFINITION

Teneur : 52,0 pour cent à 55,5 pour cent de Se.

CARACTÈRES

Aspect : poudre orangé vif ou brun-rouge.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Faites bouillir doucement environ 50 mg de disulfure de sélénium avec 5 mL d'*acide nitrique R* pendant 30 min. Complétez à 50 mL avec de l'*eau R* et filtrez. A 5 mL du filtrat, ajoutez 10 mL d'*eau R* et 5 g d'*urée R*. Chauffez à ébullition, refroidissez et ajoutez 1,5 mL de *solution d'iodure de potassium R*. Il apparaît une coloration jaune ou orangée qui fonce rapidement au repos. Cette solution sert à l'identification B.

B. Laissez reposer la solution colorée obtenue dans l'identification A pendant 10 min puis filtrez à travers du *kieselguhr pour chromatographie R*. 5 mL du filtrat donnent la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Composés solubles du sélénium : au maximum 5 ppm, calculé en Se.

A 10 g de disulfure de sélénium, ajoutez 100 mL d'*eau R* et mélangez bien. Laissez reposer pendant 1 h en agitant fréquemment, puis filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide formique anhydre R* à 115 g/L et complétez à

Monographies Q-S

50 mL avec de l'*eau R*. Ajustez à pH 2,0-3,0 avec une solution d'*acide formique anhydre R* à 115 g/L et ajoutez 2 mL d'une solution de *tétrachlorhydrate de 3,3′-diaminobenzidine R* à 5 g/L. Laissez reposer pendant 45 min, puis ajustez à pH 6,0-7,0 avec de l'*ammoniaque diluée R1*. Agitez la solution pendant 1 min avec 10 mL de *toluène R*, puis laissez les phases se séparer. L'absorbance (*2.2.25*) de la couche supérieure, mesurée à 420 nm, n'est pas supérieure à celle d'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions à partir de « ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide formique anhydre R* à 115 g/L » et en utilisant 5 mL d'une *solution à 1 ppm de sélénium (Se) R* au lieu de 10 mL de filtrat.

DOSAGE

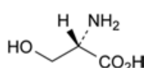
A 0,100 g de sulfure de sélénium, ajoutez 25 mL d'*acide nitrique fumant R*, puis chauffez au bain-marie pendant 1 h. Un petit résidu insoluble peut persister. Refroidissez et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 25,0 mL de cette solution, ajoutez 50 mL d'*eau R* et 5 g d'*urée R* puis chauffez à ébullition. Refroidissez et ajoutez 7 mL de *solution d'iodure de potassium R*. Titrez immédiatement par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 3 mL de *solution d'amidon R*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 1,974 mg de Se.

01/2008:0788
corrigé 6.0

SÉRINE

Serinum



$C_3H_7NO_3$ — M_r 105,1

[56-45-1]

DÉFINITION

La sérine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide (*S*)-2-amino-3-hydroxypropanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau, pratiquement insolubles dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez la sérine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *sérine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dans un tube à essai, ajoutez à 1 mL d'une solution de sérine à 10 g/L, 5 mL d'une solution de *periodate de sodium R* à 20 g/L. Chauffez au bain-marie et recueillez le gaz qui se forme sur de la laine de verre imbibée d'*eau R* qui bouche l'orifice du tube à essai. Chauffez pendant 5 min. Tansférez la laine de verre dans un tube à essai contenant 1 mL d'une solution du *sel sodique d'acide chromotropique R* à 15 g/L et 3 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez au bain-marie pendant 10 min. Il se développe une coloration rouge-violet.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de sérine dans de l'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 2,50 g de sérine dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 25,0 mL avec le même acide. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 14,0 à + 16,0.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de sérine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 10 mL avec le même acide.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *sérine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 50 mL avec le même acide.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *méthionine SCR* et 10 mg de *sérine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25 mL avec le même acide.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 20 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez la *solution de ninhydrine R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entres elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (200 ppm).

Sulfates (*2.4.13*). Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Ammonium (*2.4.1*). 50 mg de sérine satisfont à l'essai limite B de l'ammonium (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium* (NH_4) *R*.

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,0 g de sérine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez 2,0 g de sérine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de sérine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de sérine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de sérine dans 3 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune-brun au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 10,51 mg de $C_3H_7NO_3$.

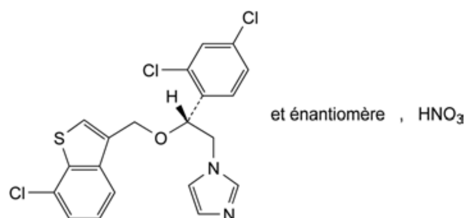
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1148
corrigé 6.1

SERTACONAZOLE (NITRATE DE)

Sertaconazoli nitras



$C_{20}H_{16}Cl_3N_3O_4S$ M_r 500,8
[99592-39-9]

DÉFINITION

Nitrate de (*RS*)-1-[2-[(7-chloro-1-benzothiophén-3-yl)méthoxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 156 °C à 161 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g de nitrate de sertaconazole dans du *méthanol R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 10 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Région spectrale : 240-320 nm.

Maximums d'absorption : à 260 nm, 293 nm et 302 nm.

Rapport des absorbances : A_{302}/A_{293} = 1,16 à 1,28.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : séchez les substances à 100-105 °C pendant 2 h et examinez-les sous forme de pastilles de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *nitrate de sertaconazole SCR*.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *ammoniaque concentrée R*, *méthanol R* (10:90 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de nitrate de sertaconazole dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 40 mg de *nitrate de sertaconazole SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *nitrate de miconazole SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 5 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R*, *toluène R*, *dioxane R* (1:40:60 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air pendant 15 min.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode pendant 30 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

E. Environ 1 mg de nitrate de sertaconazole donne la réaction des nitrates (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,1 g de nitrate de sertaconazole dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de nitrate de sertaconazole dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *nitrate de sertaconazole SCR* et 5,0 mg de *nitrate de miconazole SCR* dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé pour chromatographie R1* (10 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R1*, solution de *phosphate monosodique R* à 1,5 g/L (37:63 *V/V*).

Débit : 1,6 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,3 fois le temps de rétention du sertaconazole.

Temps de rétention : ion nitrate = environ 1 min ; miconazole = environ 17 min ; sertaconazole = environ 19 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au miconazole et au sertaconazole.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,25 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'ion nitrate.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g de nitrate de sertaconazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nitrate de sertaconazole.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de nitrate de sertaconazole dans 50 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide acétique anhydre R* et de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

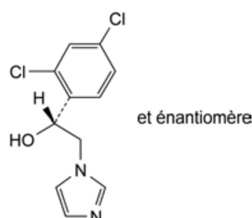
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 50,08 mg de $C_{20}H_{16}Cl_3N_3O_4S$.

CONSERVATION

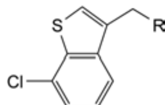
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C.*



A. (1*RS*)-1-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)éthanol,



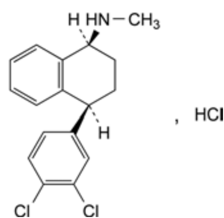
B. R = Br : 3-(bromométhyl)-7-chloro-1-benzothiophène,

C. R = OH : (7-chloro-1-benzothiophén-3-yl)méthanol.

01/2011:1705

SERTRALINE (CHLORHYDRATE DE)

Sertralini hydrochloridum



$C_{17}H_{18}Cl_3N$ M_r 342,7

[79559-97-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (1*S*,4*S*)-4-(3,4-dichlorophényl)-*N*-méthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-amine.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, assez soluble ou peu soluble dans l'éthanol anhydre, peu soluble dans l'acétone et dans le 2-propanol.

Le chlorhydrate de sertraline présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Effectuez, au choix, les identifications A, B, C ou les identifications B, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 38,8 à + 43,0 (substance anhydre), mesuré à 25 °C.

Mélange de solvants. Prélevez 1 volume d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 103 g/L et complétez à 20 volumes avec du *méthanol R*.

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de sertraline dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de sertraline SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, enregistrez de nouveaux spectres en utilisant des solutions à 10 g/L dans du *chlorure de méthylène R*.

C. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de sertraline dans 5 mL d'*éthanol anhydre R* et ajoutez 5 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

D. Pureté énantiomérique (voir Essai).

ESSAI

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *diéthylamine R, hexane R, 2-propanol R* (1:40:60 *V/V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 60,0 mg de chlorhydrate de sertraline dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *sertraline pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté G) dans 1,0 mL du mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice AD pour séparation des composés chiraux R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*hexane R* et 70 volumes d'un mélange de 1 volume de *diéthylamine R*, de 25 volumes de *2-propanol R* et de 975 volumes d'*hexane R*.

Débit : 0,4 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 275 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 30 min.

Ordre d'élution : sertraline, impureté G.

Conformité du système :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à la sertraline et à l'impureté G dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
- *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic dû à la sertraline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limite :

- *impureté G* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent).

Impureté E. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : phase mobile A, phase mobile B (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de sertraline dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*acide mandélique SCR* (impureté E) dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acide benzoïque R* et 20 mg d'*acide mandélique R* (impureté E) dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3 μm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 1,0 g de *laurilsulfate de sodium R* dans 800 mL d'*eau R* et ajoutez 200 mL d'*acétonitrile R1* ; ajoutez 1,0 mL d'*acide phosphorique R* et mélangez ;
– *phase mobile B* : dissolvez 1,0 g de *laurilsulfate de sodium R* dans 100 mL d'*eau R* et ajoutez 900 mL d'*acétonitrile R1* ; ajoutez 1,0 mL d'*acide phosphorique R* et mélangez ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 8	60	40
8 - 9	60 → 10	40 → 90
9 - 16	10	90

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 μL.

Rétention relative par rapport à la sertraline (temps de rétention = environ 18 min) : impureté E = environ 0,2 ; acide benzoïque = environ 0,3.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté E et à l'acide benzoïque.

Limite :

– *impureté E* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Introduisez 0,250 g de chlorhydrate de sertraline dans un tube à centrifuger de 15 mL muni d'un bouchon, ajoutez 2,0 mL de *méthanol R* et 0,20 mL d'une solution de *carbonate de potassium R* à 25 pour cent puis agitez dans un mélangeur de type vortex pendant 30 s. Ajoutez 8,0 mL de *chlorure de méthylène R*, bouchez et agitez dans un mélangeur de type vortex pendant 60 s. Ajoutez 1 g de *sulfate de sodium anhydre R*, mélangez bien puis centrifugez pendant environ 5 min.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *sertraline pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C et F) dans 0,2 mL de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : *polyméthylphénylsiloxane R* (épaisseur du film 1,0 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 9 mL/min.

Rapport de division : 1:10.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 1	200
	1 - 31	200 → 260
	31 - 39	260
Chambre à injection		250
Détecteur		280

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *sertraline pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C et F.

Rétention relative par rapport à la sertraline (temps de rétention = environ 24 min) : impureté B = environ 0,5 ; impuretés C et D = environ 0,7 ; impureté A = environ 1,05 ; impureté F = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 15, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la sertraline.

Limites :

– *impuretés A, B, F* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 pour cent,
– *somme des impuretés C et D* : au maximum 0,8 pour cent,
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,10 pour cent,
– *total* : au maximum 1,5 pour cent,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de sertraline dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 2,00 g de chlorhydrate de sertraline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de sertraline.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon. A 28,6 mL d'*acide acétique glacial R*, ajoutez lentement, en agitant et en refroidissant, 34,8 mL de *triéthylamine R* puis complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10 mL de cette solution et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 55,0 mg de chlorhydrate de sertraline dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 55,0 mg de *chlorhydrate de sertraline SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (4 µm),
- *température* : 30 °C.

Phase mobile : *méthanol R,* solution tampon, *acétonitrile R* (15:40:45 *V/V/V*).

Débit : 1,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la sertraline.

Temps de rétention : sertraline = environ 1,9 min.

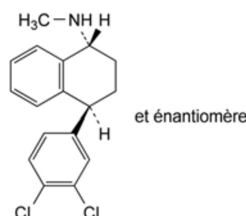
Calculez la teneur pour cent en $C_{17}H_{18}Cl_3N$ à partir de la teneur déclarée du *chlorhydrate de sertraline SCR*.

CONSERVATION

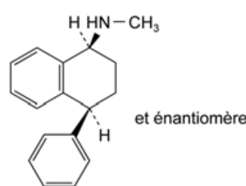
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

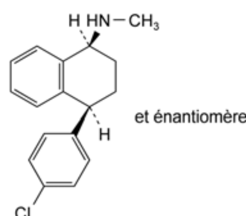
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.



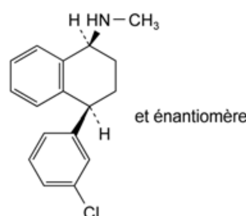
A. (1*RS*,4*SR*)-4-(3,4-dichlorophényl)-*N*-méthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-amine,



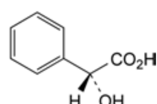
B. (1*RS*,4*RS*)-*N*-méthyl-4-phényl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-amine,



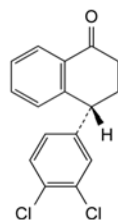
C. (1*RS*,4*RS*)-4-(4-chlorophényl)-*N*-méthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-amine,



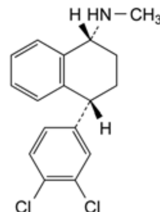
D. (1*RS*,4*RS*)-4-(3-chlorophényl)-*N*-méthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-amine,



E. acide (2*R*)-hydroxyphénylacétique (acide (*R*)-mandélique),



F. (4*R*)-4-(3,4-dichlorophényl)-3,4-dihydronaphtalén-1(2*H*)-one,



G. (1*R*,4*R*)-4-(3,4-dichlorophényl)-*N*-méthyl-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-amine (énantiomère de la sertraline).

01/2008:2262

SÉRUM BOVIN

Serum bovinum

DÉFINITION

Fraction liquide du sang, obtenue à partir du boeuf (*Bos taurus* L.), dont les cellules, la fibrine et les facteurs de coagulation ont été éliminés.

Différents types de sérum bovin sont utilisés :
- *sérum bovin adulte* obtenu lors de l'abattage de bovins déclarés propres à la consommation humaine ;
- *sérum de veau* obtenu lors de l'abattage d'animaux propres à la consommation humaine âgés de moins de 12 mois ;
- *sérum de veau nouveau-né* obtenu lors de l'abattage d'animaux âgés de moins de 20 jours ;
- *sérum bovin foetal* obtenu à partir de foetus normaux provenant de vaches propres à la consommation humaine ;
- *sérum bovin issu de donneurs* obtenu par prélèvements sanguins répétés sur des animaux donneurs issus d'élevages de donneurs contrôlés.

La présente monographie fournit une spécification de qualité générale concernant le sérum bovin. Diverses mesures visant à obtenir un produit acceptable du point de vue de la sécurité virale sont appliquées lors de la production du sérum bovin. Aucune mesure individuelle, ni la combinaison des mesures soulignées ci-après ne peuvent garantir une complète sécurité virale, mais elles peuvent réduire le risque inhérent à l'utilisation de sérum dans la fabrication de médicaments. Il est donc nécessaire pour le fabricant d'un médicament d'en tenir compte au moment du choix du sérum pour une utilisation précise en procédant à une évaluation du risque.

PRODUCTION

Toutes les étapes de la production de sérum sont soumises à l'application d'un système de management de la qualité approprié.

La traçabilité du sérum est assurée depuis le récipient final jusqu'à l'abattoir d'origine (pour le sang provenant d'animaux abattus) ou l'élevage d'origine (pour le sang provenant d'animaux donneurs).

L'utilisation d'un élevage de donneurs contrôlé peut permettre d'obtenir une garantie supplémentaire quant à l'innocuité et la qualité du sérum. Dans ce cas, les animaux dont provient le sérum font l'objet d'examens vétérinaires effectués à intervalles réguliers pour vérifier leur état sanitaire. La traçabilité des animaux introduits dans l'élevage est assurée en termes d'origine, de généalogie et d'historique d'élevage.

L'introduction d'animaux dans l'élevage suit des procédures spécifiées comprenant notamment des mesures de quarantaine définies. Au cours de la période de quarantaine, les animaux sont placés en observation et soumis à des contrôles visant à établir qu'ils sont indemnes de l'ensemble des agents et anticorps dont l'élevage donneur est déclaré exempt. La recherche d'autres agents chez les animaux placés en quarantaine peut être nécessaire au vu de divers facteurs, par exemple les informations disponibles sur la généalogie et l'historique d'élevage de ces animaux. Il est recommandé de ne pas vacciner les animaux de l'élevage contre la diarrhée virale bovine. Des recherches sont effectuées pour tous les agents et/ou anticorps dont l'élevage est déclaré exempt.

Le sérum est préparé, dans des conditions visant à réduire les risques de contamination microbienne, par séparation du sérum d'une part, des cellules sanguines et du caillot de l'autre. Le sérum d'un certain nombre d'animaux est mélangé et un numéro de lot est attribué au mélange. Des dispositions appropriées sont mises en oeuvre pour assurer l'homogénéité du matériel collecté, des mélanges intermédiaires et du lot final. Des mesures appropriées (filtration par exemple) sont prises pour assurer la stérilité ou une charge microbienne réduite. Avant tout traitement ultérieur, le sérum fait l'objet d'un contrôle de stérilité ou de contamination microbienne. Des recherches générales et spécifiques de contaminants viraux sont effectuées comme décrit ci-après.

Le sérum destiné à la production de médicaments vétérinaires immunologiques fait l'objet d'une ou plusieurs étapes d'inactivation/élimination des virus. Sauf exception justifiée et autorisée pour un médicament considéré, le sérum destiné à la production de médicaments à usage humain et de médicaments non immunologiques à usage vétérinaire fait l'objet d'une ou plusieurs étapes d'inactivation/élimination des virus.

INACTIVATION

La procédure d'inactivation appliquée est validée pour une gamme de virus appropriée et représentative, couvrant différents types viraux (virus avec ou sans enveloppe, à ADN et à ARN). Le choix optimal de virus pertinents et de virus modèles dépend fortement de la procédure spécifique d'inactivation/élimination ; des virus représentatifs, présentant divers degrés de résistance au type de traitement, doivent être inclus. Le virus de la diarrhée virale bovine doit figurer parmi les virus utilisés lors de la validation. Du sérum exempt d'anticorps dirigés contre le virus de la diarrhée virale bovine est utilisé pendant une partie ou pendant la totalité des études de validation.

Sauf exception justifiée et autorisée, l'inactivation par irradiation gamma est effectuée avec une dose d'au minimum 30 kGy pour le sérum bovin destiné à la production de médicaments vétérinaires immunologiques.

Les paramètres critiques de la méthode d'inactivation/élimination des virus sont établis, et les paramètres utilisés dans le cadre des études de validation sont strictement observés lors de l'application ultérieure de ces procédures à chaque lot de sérum.

Pour l'inactivation par irradiation gamma, les paramètres critiques sont notamment :

- la température,
- la configuration de l'emballage,
- la répartition des dosimètres servant à évaluer la dose effective reçue en tout point du produit,
- la dose minimale et maximale reçue.

ESSAIS DE CONTRÔLE QUALITÉ À EFFECTUER SUR CHAQUE LOT

Une taille appropriée d'échantillon est établie pour chaque lot. Les essais spécifiques de recherche de contaminants viraux sont validés en termes de sensibilité et de spécificité. Il est établi que les cultures cellulaires utilisées pour les essais généraux de recherche de contaminants viraux sont sensibles à une gamme appropriée de contaminants potentiels. Les cellules témoins utilisées pour ces essais sont cultivées, le cas échéant, en présence d'un sérum bovin contrôlé et inactivé comme décrit dans la présente monographie. L'emploi de sérum exempt d'anticorps dirigés contre le virus de la diarrhée virale bovine est requis pour la validation de l'effet des anticorps sur les limites de détection du virus de la diarrhée virale bovine.

Essais à effectuer sur le lot avant traitement

Les essais suivants sont effectués sur le sérum (préalablement à toute étape d'inactivation/élimination des virus dans les cas appropriés).

Recherche de contaminants viraux. Des essais de recherche généraux sont effectués et complétés par des recherches spécifiques.

Essais de recherche généraux. Des essais validés sont effectués par inoculation du sérum à au moins 2 lignées cellulaires distinctes, dont l'une est d'origine bovine. Les lignées cellulaires utilisées sont appropriées à la détection des virus hémadsorbants comme le virus parainfluenza 3 bovin et des agents cytopathogènes comme l'herpèsvirus bovin 1.

Recherche spécifique de certains contaminants viraux (non détectés par les essais généraux) en fonction du pays d'origine du sérum : virus de la fièvre catarrhale du mouton (bluetongue), adénovirus bovin, parvovirus bovin, virus syncytial respiratoire bovin, virus de la diarrhée virale bovine, virus de la rage et réovirus. Selon le pays d'origine, des recherches spécifiques d'autres virus peuvent être nécessaires. Le statut sanitaire des pays est établi par l'Office International des Épizooties (OIE).

Dans le cas d'un sérum devant subir une procédure d'inactivation/élimination virale, si l'un des essais décrits ci-dessus fait apparaître l'existence d'une contamination virale, le sérum n'est acceptable qu'à condition que le virus soit identifié et qu'il ait été établi par une étude de validation que la procédure permet l'inactivation effective de la quantité de virus présente.

Pour le sérum n'étant pas destiné à être soumis à une procédure d'inactivation/élimination virale, si l'un des essais décrits ci-dessus fait apparaître l'existence d'une contamination virale, le sérum n'est pas acceptable.

Une recherche d'anticorps dirigés contre le virus de la diarrhée virale bovine est effectuée ; un critère d'acceptation est établi pour le titre, prenant en compte l'évaluation du risque.

Composition. Une sélection appropriée des composants suivants fait l'objet d'une détermination de teneur : cholestérol, α-, β- et γ-globuline, albumine, créatinine, bilirubine, glucose, aspartate-aminotransférase (ASAT) sérique (anciennement transaminase glutamino-oxaloacétique ou TGO), alanine-aminotransférase (ALAT) sérique (anciennement transaminase glutamino-pyruvique ou TGP), phosphore, potassium, calcium, sodium et pH. Les valeurs obtenues se situent dans les fourchettes de valeurs attendues pour le type de sérum considéré.

Essais à effectuer sur le lot après traitement

Si la présence du virus de la diarrhée virale bovine a été détectée avant l'étape d'inactivation/élimination des virus, une recherche spécifique de ce virus est effectuée, comme décrit ci-après, après l'étape d'inactivation/élimination des virus.

Recherche du virus de la diarrhée virale bovine. Une recherche du virus de la diarrhée virale bovine est effectuée par une méthode validée, par exemple par inoculation à des cultures cellulaires sensibles, suivie d'au moins 3 subcultures, puis détection par immunocoloration. Il n'est observé aucun signe de la présence du virus de la diarrhée virale bovine.

IDENTIFICATION

A. Le profil électrophorétique correspond à celui du sérum et est compatible avec le type de sérum bovin (foetal ou autre) considéré.

B. L'origine bovine du sérum est confirmée par une méthode immunochimique appropriée (*2.7.1*).

ESSAI

Osmolalité (*2.2.35*) : 280 mosmol/kg à 365 mosmol/kg pour le sérum bovin foetal et 240 mosmol/kg à 340 mosmol/kg pour les autres types de sérum.

Protéines totales (*2.5.33*) : 30 mg/mL à 45 mg/mL pour le sérum bovin foetal et au minimum 35 mg/mL pour les autres types de sérum.

Hémoglobine : au maximum 4 mg/mL, déterminé par une méthode validée telle que la spectrophotométrie.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 10 UI/mL pour le sérum bovin issu de donneurs, moins de 25 UI/mL pour le sérum bovin foetal et moins de 100 UI/mL pour les autres types de sérum.

Stérilité (*2.6.1*). Le sérum à examiner satisfait à l'essai de stérilité. Utilisez 10 mL de sérum pour chaque milieu.

Mycoplasmes (*2.6.7*). Le sérum à examiner satisfait à l'essai des mycoplasmes.

CONSERVATION

A l'état congelé, à une température égale ou inférieure à – 10 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le type du sérum,
– dans les cas appropriés, que le sérum a été inactivé, et la méthode d'inactivation utilisée,
– lorsque le sérum a été inactivé par irradiation gamma, la dose cible minimale de la procédure d'irradiation.

01/2010:0433
corrigé 6.7

SÉSAME (HUILE DE) RAFFINÉE

Sesami oleum raffinatum

DÉFINITION

Huile grasse obtenue à partir de graines mûres de *Sesamum indicum* L., par pression ou extraction, suivies d'un raffinage. La couleur et l'odeur de l'huile de sésame peuvent être améliorées par un raffinage plus poussé. L'huile de sésame raffinée peut contenir un antioxydant approprié.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaune clair, presque incolore.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole.

Densité : environ 0,919.

Indice de réfraction : environ 1,473.

L'huile de sésame raffinée se solidifie en une masse butyreuse vers – 4 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B.

A. Composition en triglycérides (voir Essai).

B. Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (*2.3.2*).

Résultats : le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme correspondant de la figure 2.3.2-1.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,5, déterminé sur 10,0 g d'huile de sésame raffinée ; au maximum 0,3, si l'huile de sésame raffinée est destinée à la fabrication de préparations parentérales.

Indice de peroxyde (*2.5.5*) : au maximum 10,0 ; au maximum 5,0, si l'huile de sésame raffinée est destinée à la fabrication de préparations parentérales.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile de sésame raffinée.

Impuretés à réaction alcaline (*2.4.19*). L'huile de sésame raffinée satisfait à l'essai des impuretés à réaction alcaline dans les huiles grasses.

Huile de coton. Dans un tube à essai, mélangez 5 mL d'huile de sésame raffinée et 5 mL d'un mélange à volumes égaux de *pentanol R* et d'une solution de *soufre R* à 10 g/L dans du *sulfure de carbone R*. Chauffez le mélange avec précaution jusqu'à élimination du sulfure de carbone et immergez le tube sur 1/3 de sa longueur dans de la *solution saturée de chlorure de sodium R* portée à ébullition. Il ne se développe pas de coloration rouge dans les 15 min.

Composition en triglycérides. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Pesez 50,0 mg d'huile de sésame raffinée et complétez à 10,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétone R* et de *chlorure de méthylène R*.

Solutions de référence. Dissolvez 80,0 mg de *trioléine R* dans un mélange à volumes égaux d'*acétone R* et de *chlorure de méthylène R* et complétez à 50,0 mL avec le même mélange de solvants. Préparez 5 solutions de référence par dilution de cette solution, de façon à couvrir une gamme de concentration allant de la limite d'exclusion (0,5 pour cent) à la limite supérieure pour OLL (30,0 pour cent).

Portez sur un graphique le logarithme de la surface du pic dû à la trioléine en fonction du logarithme de la concentration en trioléine dans la solution de référence.

Colonne : 2 colonnes couplées en série :

– *dimensions* de chaque colonne : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (4 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acétone R, chlorure de méthylène R, acétonitrile R* (5:15:80 *V/V/V*),
– *phase mobile B* : *acétone R, acétonitrile R, chlorure de méthylène R* (20:20:60 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	100 → 75	0 → 25
15 - 25	75	25
25 - 70	75 → 0	25 → 100
70 - 75	0 → 100	100 → 0
75 - 80	100	0

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : détecteur à diffusion de lumière ; les réglages suivants ont donné satisfaction ; si le détecteur présente des paramètres de réglage différents, ajustez les réglages de sorte que le critère de conformité du système soit satisfait :

– *gaz vecteur* : *azote R*,
– *débit* : 0,7 L/min,
– *température de l'évaporateur* : 85 °C,
– *température du nébuliseur* : 45 °C.

Injection : 20 µL.

Identification des pics : utilisez les chromatogrammes obtenus avec les solutions de référence pour identifier le pic dû à la trioléine ; identifiez les autres pics à partir du chromatogramme de la figure 0433.-1. Les acides gras sont désignés de la façon suivante : linolénique (Ln), linoléique (L), oléique (O), palmitique (P) et stéarique (S).

Conformité du système : solution à examiner :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dûs à OOO (trioléine) et à SOL.

A l'aide de la courbe d'étalonnage obtenue avec les solutions de référence, déterminez la teneur pour cent de chaque pic ayant une surface supérieure à celle du pic correspondant à la limite d'exclusion (0,5 pour cent). En considérant que la somme de ces teneurs pour cent est égale à 100 pour cent, normalisez la teneur pour cent de chacun des 8 triglycérides spécifiés ci-après.

Composition en triglycérides :

– *LLL* : 7,0 pour cent à 19,0 pour cent,

– *OLL* : 13,0 pour cent à 30,0 pour cent,

– *PLL* : 5,0 pour cent à 9,0 pour cent,

– *OOL* : 12,0 pour cent à 23,0 pour cent,

– *POL* : 6,0 pour cent à 14,0 pour cent,

– *OOO* : 5,0 pour cent à 14,0 pour cent,

– *SOL* : 2,0 pour cent à 8,0 pour cent,

– *POO* : 2,0 pour cent à 10,0 pour cent.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'huile de sésame raffinée.

CONSERVATION

En récipient étanche, bien rempli, à l'abri de la lumière ; si l'huile de sésame raffinée est destinée à la fabrication de préparations parentérales, elle est conservée sous gaz inerte en récipient étanche.

Le contenu d'un récipient entamé est utilisé rapidement. Toute quantité non utilisée est protégée par une atmosphère de gaz inerte.

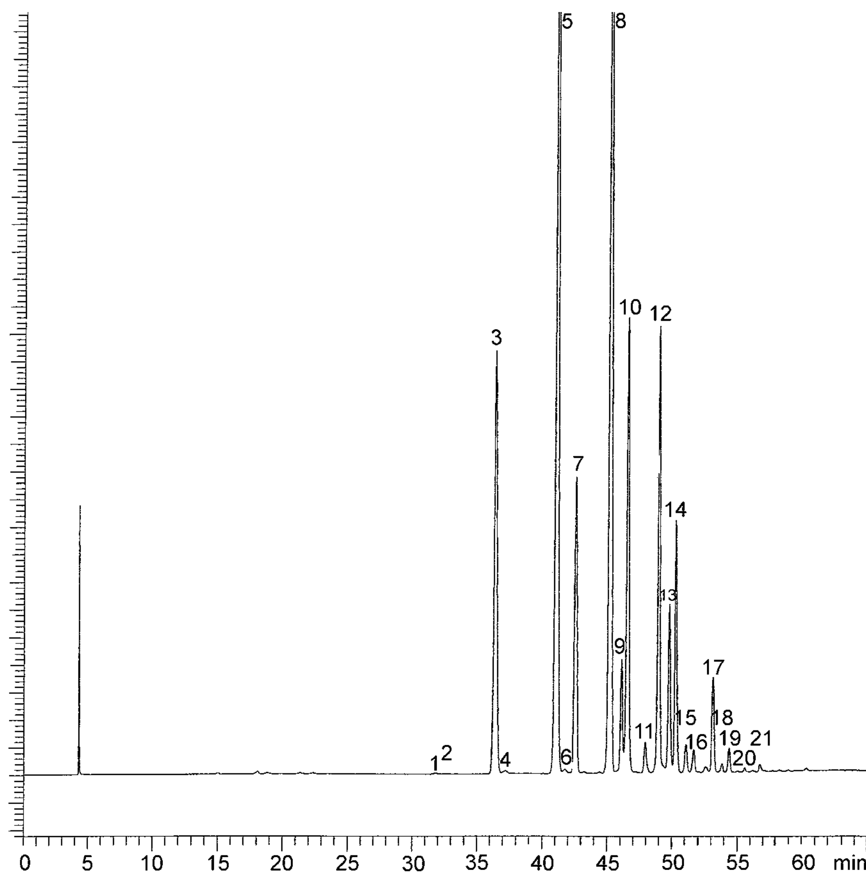
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– si l'huile est obtenue par pression mécanique ou par extraction,

– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales,

– dans les cas appropriés, le nom du gaz inerte utilisé.



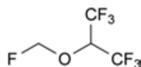
1. LLLn	4. OLLn	7. PLL	10. POL	13. SOL	16. PPO	19. SSL
2. OLnLn	5. OLL	8. OOL	11. PPL	14. POO	17. SOO	20. PPS
3. LLL	6. OOLn	9. SLL	12. OOO	15. PSL	18. PSO	21. SSO

Figure 0433.-1. – *Chromatogramme pour la composition en triglycérides de l'huile de sésame raffinée*

01/2009:2269

SÉVOFLURANE

Sevofluranum



$C_4H_3F_7O$ M_r 200,1
[28523-86-6]

DÉFINITION

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(fluorométhoxy)propane.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore, volatil.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent.

Densité : environ 1,52.

Eb : environ 59 °C.

Le sévoflurane est ininflammable.

Le sévoflurane se décompose en présence d'acides de Lewis ; cette décomposition est inhibée par l'eau en quantité suffisante.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : examinez la substance à l'état gazeux ou à l'état liquide.

Comparaison : *sévoflurane SCR*.

ESSAI

Acidité ou alcalinité. Introduisez 20,0 mL de sévoflurane et 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* dans une ampoule à décantation, agitez pendant 3 min et laissez reposer. Recueillez la couche aqueuse supérieure et ajoutez 0,2 mL de *solution de pourpre de bromocrésol R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,10 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ou pas plus de 0,60 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,2745 à 1,2760.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Etalon interne : *méthylal R*.

Solution à examiner. Introduisez 20,0 mL de sévoflurane dans un flacon, puis fermez à l'aide d'un bouchon septum. Au moyen d'une microseringue, ajoutez 5 µL d'étalon interne et mélangez uniformément.

Solution témoin (a). Introduisez 2,0 mL de *chlorure d'éthylène R* dans un flacon et fermez immédiatement à l'aide d'un bouchon septum à vis. Au moyen d'une microseringue, ajoutez environ 20 µL de sévoflurane. Notez la quantité M_2, en milligrammes, de sévoflurane ajoutée. Puis, au moyen d'une microseringue, ajoutez environ 20 µL d'étalon interne. Notez la quantité M_1, en milligrammes, d'étalon interne ajoutée.

Solution témoin (b) : *sévoflurane SCR* (contenant les impuretés A et B).

Solution témoin (c). Introduisez 20,0 mL de *chlorure d'éthylène R* dans un flacon et fermez à l'aide d'un bouchon septum. Au moyen d'une microseringue, ajoutez 20 µL de sévoflurane, puis mélangez uniformément. Prélevez 0,5 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *chlorure d'éthylène R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : l = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly[(cyanopropyl)(phényl)]-[diméthyl]siloxane R* (épaisseur du film 3 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Rapport de division : 1:20.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 10	40
	10 - 26	40 → 200
	26 - 40	200
Chambre à injection		200
Détecteur		225

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 µL.

Rincez la seringue avec une solution contenant du *chlorure d'éthylène R* avant l'injection des solutions témoins. Rincez la seringue avec la substance à examiner avant l'injection de la solution à examiner.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *sévoflurane SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Rétention relative par rapport au sévoflurane (temps de rétention = environ 6,6 min) : impureté A = environ 0,78 ; impureté B = environ 0,83 ; étalon interne = environ 1,35.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés A et B.

Calculez le facteur de réponse relatif F_1 pour la solution témoin (a) à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{M_1 \times R}{M_2}$$

M_1 = masse de l'étalon interne dans la solution témoin (a), en milligrammes,

M_2 = masse de sévoflurane dans la solution témoin (a), en milligrammes,

R = rapport entre la surface du pic dû au sévoflurane et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Calculez la quantité de chaque impureté dans le sévoflurane, en parties par million, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{0,859 \times R_1 \times 250}{1,52 \times F_1}$$

0,859 = densité de l'étalon interne,

1,52 = densité du sévoflurane,

R_1 = rapport entre la surface du pic dû à l'impureté et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

F_1 = facteur de réponse relatif obtenu pour la solution témoin (a).

Limites :

– *impureté A* : au maximum 25 ppm,
– *impureté B* : au maximum 100 ppm,
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 100 ppm,
– *total* : au maximum 300 ppm,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic dû au sévoflurane dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (5 ppm).

Fluorures : au maximum 2 µg/mL.

Potentiométrie (*2.2.36, Procédé I*). *Utilisez des ustensiles en plastique pour toute la durée de l'essai.*

Solution tampon. Dissolvez 0,5 g de *citrate de sodium R* et 55 g de *chlorure de sodium R* dans 350 mL d'*eau R*. Ajoutez avec précaution 75 g d'*hydroxyde de sodium R* et agitez pour dissoudre. Refroidissez à température ambiante et ajoutez avec précaution 225 mL d'*acide acétique glacial R* en agitant. Refroidissez et ajoutez 300 mL d'*alcool isopropylique R*. Complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*. Le pH apparent de cette solution est de 5,0 à 5,5.

Solution à examiner. Introduisez 50,0 mL de sévoflurane et 50,0 mL d'*eau R* dans une ampoule à décantation, agitez vigoureusement pendant 3 min et laissez reposer jusqu'à la séparation complète des phases. Prélevez 25,0 mL de la phase aqueuse supérieure et complétez à 50,0 mL avec la solution tampon.

Solution à 1000 ppm de fluorure (F). Dissolvez 221,0 mg de *fluorure de sodium R*, desséché au préalable à 150 °C pendant 4 h, dans de l'*eau R*. Ajoutez 1,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions mères de référence. Diluez la solution à 1000 ppm de fluorure (F) avec de l'*eau R* pour obtenir des solutions à des concentrations connues d'environ 5 µg, 2 µg, 0,5 µg, et 0,2 µg de fluorure par millilitre.

Solutions témoins. Prélevez 25,0 mL de chaque solution mère de référence et complétez à 50,0 mL avec la solution tampon.

Electrode indicatrice : sélective de l'ion fluorure.

Electrode de référence : au calomel à manchon de verre.

Appareillage : voltmètre permettant une reproductibilité d'au minimum ± 0,2 mV.

Effectuez les mesures sur les solutions témoins et la solution à examiner. Pour mesurer, transférez la solution examinée dans un vase à précipiter de 100 mL contenant un agitateur magnétique gainé de polytétrafluoroéthylène et immergez les électrodes. Agitez à l'aide d'un agitateur magnétique à plateau isolé jusqu'à obtention de l'équilibre (environ 2-3 min) et enregistrez le potentiel. Rincez les électrodes avec la solution tampon et séchez-les en veillant à ne pas endommager le cristal de l'électrode sélective.

Calculez la concentration en fluorures à l'aide de la droite d'étalonnage.

Résidu non volatil : au maximum 100 mg/L.

Transférez 10,0 mL de sévoflurane dans un cristallisoir préalablement taré, évaporez à siccité au bain-marie et desséchez le résidu à 105 °C pendant 2 h. La masse du résidu est au maximum de 1,0 mg.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,050 pour cent *m/m*, déterminé sur 10,0 mL de sévoflurane.

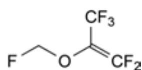
CONSERVATION

En récipient en acier inoxydable, étanche, à l'abri de la lumière.

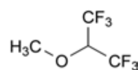
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.

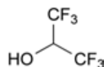
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: C.*



A. 1,1,3,3,3-pentafluoro-2-(fluorométhoxy)prop-1-ène,



B. 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-méthoxypropane,



C. 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol.

01/2011:0434

SILICE COLLOÏDALE ANHYDRE

Silica colloidalis anhydrica

SiO_2 — M_r 60,1
[7631-86-9]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent de SiO_2 (substance calcinée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, légère, fine, blanche ou sensiblement blanche, constituée de particules d'une taille voisine de 15 nm.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans les acides minéraux, à l'exception de l'acide fluorhydrique. La silice colloïdale anhydre se dissout dans les solutions chaudes d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Environ 20 mg de silice colloïdale anhydre donnent la réaction des silicates (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 5,5.

Mettez en suspension 1,0 g de silice colloïdale anhydre dans 30 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 250 ppm.

A 1,0 g de silice colloïdale anhydre, ajoutez un mélange de 20 mL d'*acide nitrique dilué R* et de 30 mL d'*eau R*. Chauffez au bain-marie en agitant fréquemment pendant 15 min. Complétez, si nécessaire, à 50 mL avec de l'*eau R*, puis filtrez. Prélevez 10 mL du filtrat refroidi et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 25 ppm.

A 2,5 g de silice colloïdale anhydre, ajoutez une quantité d'*eau R* suffisante pour obtenir une pâte semi-fluide. Desséchez à 140 °C. Lorsque la masse desséchée est blanche, divisez-la avec une baguette de verre. Ajoutez 25 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et faites bouillir doucement en agitant fréquemment avec une baguette de verre pendant 5 min. Centrifugez pendant 20 min et filtrez le surnageant sur une membrane filtrante. Au culot de centrifugation, ajoutez 3 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 9 mL d'*eau R*, puis chauffez à l'ébullition. Centrifugez pendant 20 min ; filtrez le surnageant sur la même membrane filtrante. Lavez le résidu avec de petites quantités d'*eau R*. Réunissez les filtrats et les eaux de lavage et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. A 20 mL de cette solution, ajoutez 50 mg d'*acide ascorbique R* et 1 mL d'*ammoniaque concentrée R*. Neutralisez par l'*ammoniaque diluée R2* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la calcination : au maximum 5,0 pour cent, déterminée par calcination à 900 ± 50 °C sur 0,200 g de silice colloïdale anhydre dans un creuset de platine pendant 2 h. Laissez refroidir dans un dessiccateur avant de peser.

DOSAGE

Au résidu obtenu dans l'essai de perte à la calcination, ajoutez 0,2 mL d'*acide sulfurique R* et une quantité suffisante d'*éthanol à 96 pour cent R* pour humecter complètement le résidu. Ajoutez 6 mL d'*acide fluorhydrique R*. Evaporez à siccité sur une plaque chauffante à 95-105 °C en prenant soin d'éviter la projection de particules. Lavez les parois du creuset avec 6 mL d'*acide fluorhydrique R* et évaporez à siccité. Calcinez à 900 ± 50 °C, laissez refroidir dans un dessiccateur et pesez.

La différence entre la masse du résidu final et la masse du résidu obtenu dans l'essai de perte à la calcination correspond à la masse de SiO_2 dans la prise d'essai.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

La caractéristique suivante peut être pertinente pour la silice colloïdale anhydre utilisée comme agent d'écoulement dans les comprimés et les capsules.

Surface spécifique (*2.9.26, Procédé I*). Déterminez la surface spécifique dans l'intervalle P/P_0 allant de 0,05 à 0,30.

Dégazage de l'échantillon : 20 min à 160 °C.

01/2008:0738
corrigé 6.0

SILICE COLLOÏDALE HYDRATÉE

Silica colloidalis hydrica

[63231-67-4]

DÉFINITION

La silice colloïdale hydratée contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 100,5 pour cent de SiO_2 (M_r 60,1), déterminé sur la substance calcinée.

CARACTÈRES

Poudre amorphe, légère, fine, blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau et dans les acides minéraux, à l'exception de l'acide fluorhydrique. La silice colloïdale hydratée se dissout dans les solutions chaudes d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. 20 mg environ de silice colloïdale hydratée donnent la réaction des silicates (*2.3.1*).

B. Chauffée à l'étuve à 100-105 °C pendant 2 h, la silice colloïdale hydratée présente une perte de masse qui n'est pas inférieure à 3,0 pour cent.

ESSAI

Solution S. A 2,5 g de silice colloïdale hydratée, ajoutez 50 mL d'*acide chlorhydrique R* et mélangez. Chauffez au bain-marie pendant 30 min. Agitez de temps à autre. Conservez le volume initial en ajoutant de l'*acide chlorhydrique dilué R*. Evaporez à siccité. Ajoutez au résidu un mélange de 8 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 24 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition et filtrez sous pression réduite sur un filtre de verre fritté (16) (*2.1.2*). Lavez le résidu sur le filtre avec un mélange chaud de 3 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 9 mL d'*eau R*. Lavez avec de petites quantités d'*eau R*, réunissez les eaux de lavage et le filtrat et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

pH (*2.2.3*). Mettez en suspension 1,0 g de silice colloïdale hydratée dans 30 mL d'une solution de *chlorure de potassium R* à 75 g/L. Le pH de la suspension est de 4,0 à 7,0.

Pouvoir d'absorption d'eau. Triturez dans un mortier 5 g de silice colloïdale hydratée avec 5 mL d'*eau R* ajoutés goutte à goutte. Le mélange reste pulvérulent.

Substances solubles dans l'acide chlorhydrique. Evaporez à siccité 10,0 mL de solution S dans une capsule de platine et desséchez à 100-105 °C jusqu'à masse constante. La masse du résidu n'est pas supérieure à 10 mg (2,0 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*). Chauffez au bain-marie 0,5 g de silice colloïdale hydratée avec 50 mL d'*eau R* pendant 15 min. Complétez à 100 mL avec de l'*eau R* et centrifugez à 1500 *g* pendant 5 min. Prélevez 10 mL de surnageant et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (0,1 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*). Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R*. 15 mL de solution satisfont à l'essai limite des sulfates (1 pour cent).

Fer (*2.4.9*). A 2 mL de solution S, ajoutez 28 mL d'*eau R*. 10 mL de solution satisfont à l'essai limite du fer (300 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). A 20 mL de solution S, ajoutez 50 mg de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* et 1 mL d'*ammoniaque concentrée R*. Ajustez à pH 3,5 en utilisant de l'*ammoniaque diluée R2* en suivant l'évolution du pH par potentiométrie. Complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (25 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la calcination. Dans un creuset de platine, introduisez 0,200 g de silice colloïdale hydratée. Chauffez à 100-105 °C pendant 1 h, puis à 900 ± 50 °C pendant 2 h. La perte à la calcination n'est pas supérieure à 20,0 pour cent.

DOSAGE

Au résidu obtenu dans l'essai de perte à la calcination, ajoutez 0,2 mL d'*acide sulfurique R* et une quantité suffisante d'*alcool R* pour humecter complètement le résidu. Ajoutez 6 mL d'*acide fluorhydrique R* et évaporez à siccité à une température de 95-105 °C en prenant soin d'éviter la projection de particules. Lavez les parois de la capsule avec 6 mL d'*acide fluorhydrique R* et évaporez de nouveau à siccité. Calcinez à 900 ± 50 °C, laissez refroidir dans un dessiccateur et pesez.

La différence entre la masse du résidu final et la masse du résidu obtenu dans l'essai de perte à la calcination correspond à la masse de SiO_2 dans la prise d'essai.

01/2011:2208

SILICE HYDROPHOBE COLLOÏDALE

Silica hydrophobica colloidalis

DÉFINITION

Dioxyde de silicium colloïdal partiellement alkylé pour assurer l'hydrophobation.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent de SiO_2 (substance calcinée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe légère, fine, blanche ou sensiblement blanche, non mouillable par l'eau.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans les acides minéraux, à l'exception de l'acide fluorhydrique. La substance se dissout lentement dans les solutions chaudes d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Environ 25 mg de substance à examiner, calcinés à 900 ± 50 °C pendant 2 h dans un creuset de platine, donnent la réaction des silicates (*2.3.1*).

B. Fraction dispersible dans l'eau (voir Essai).

ESSAI

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 250 ppm.

A 1,0 g de substance à examiner, ajoutez 30 mL de *méthanol R* et 20 mL d'*acide nitrique dilué R*. Chauffez au bain-marie pendant 15 min, en agitant fréquemment. Refroidissez, complétez à 50 mL avec de l'*eau R* et filtrez. Prélevez 10 mL du filtrat et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 25 ppm.

Mettez en suspension 2,5 g de substance à examiner dans 30 mL de *méthanol R*, agitez, puis ajoutez 30 mL d'*ammoniaque diluée R1*. Evaporez au bain-marie en agitant fréquemment et desséchez le résidu à l'étuve à 140 °C. Lorsque la masse desséchée est blanche, divisez-la avec une baguette de verre. Réduisez en poudre et ajoutez 15 mL de *méthanol R* et 25 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Chauffez doucement à ébullition pendant 5 min en agitant fréquemment avec la baguette de verre. Centrifugez pendant 20 min et filtrez le surnageant sur une membrane filtrante. Au culot de centrifugation, ajoutez 3 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 9 mL d'*eau R*, puis chauffez à ébullition. Centrifugez pendant 20 min et filtrez le surnageant sur la même membrane filtrante. Lavez le résidu avec de petites quantités d'*eau R*. Réunissez les filtrats et les eaux de lavage et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. A 20 mL de cette solution, ajoutez 50 mg d'*acide ascorbique R* et 1 mL d'*ammoniaque concentrée R*. Neutralisez par l'*ammoniaque diluée R2* puis complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Fraction dispersible dans l'eau : au maximum 3,0 pour cent.

Dans une ampoule à décantation de 500 mL, introduisez 0,400 g de substance à examiner puis ajoutez 100 mL d'*eau R* et agitez pendant 1 min. Laissez reposer pendant 1 h sans agiter, puis laissez s'écouler goutte à goutte 90 mL de la solution aqueuse, sans filtration, dans une capsule appropriée desséchée à 140 °C puis refroidie au dessiccateur. Evaporez à siccité à 140 °C, en commençant à basse température pour éviter les projections. Refroidissez dans un dessiccateur. La masse du résidu est au maximum de 12 mg.

Perte à la calcination : au maximum 6,0 pour cent, déterminé par chauffage à 900 ± 50 °C dans un creuset de platine pendant 2 h sur 0,200 g de substance à examiner. Il est recommandé de placer le creuset dans un four froid, puis de chauffer le four. Laissez refroidir dans un dessiccateur avant de peser.

DOSAGE

Au résidu obtenu dans l'essai de perte à la calcination, ajoutez de l'*éthanol à 96 pour cent R* en quantité suffisante pour humecter totalement le résidu et 0,2 mL d'*acide sulfurique R*. Ajoutez 6 mL d'*acide fluorhydrique R* et évaporez à siccité sur une plaque chauffante à environ 100 °C en prenant soin d'éviter la projection de particules. Lavez les parois du creuset de platine avec 6 mL d'*acide fluorhydrique R* et évaporez à siccité. Calcinez à 900 ± 50 °C, laissez refroidir dans un dessiccateur et pesez.

La différence de masse entre le résidu obtenu dans l'essai de perte à la calcination et le résidu final correspond à la masse de SiO_2 dans la prise d'essai.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

La caractéristique suivante peut être pertinente pour la silice hydrophobe colloïdale utilisée comme agent d'écoulement dans les comprimés et les capsules.

Surface spécifique (*2.9.26, Procédé I*). Déterminez la surface spécifique dans l'intervalle P/P_0 allant de 0,05 à 0,30.

Dégazage de l'échantillon : 20 min à 160 °C.

01/2011:1562

SILICE POUR USAGE DENTAIRE

Silica ad usum dentalem

DÉFINITION

Silice amorphe (hydrolysée à la flamme, en gel ou précipitée).

Teneur : 94,0 pour cent à 100,5 pour cent de SiO_2 (substance calcinée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, légère, fine, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans les acides minéraux. La substance à examiner se dissout dans l'acide fluorhydrique et dans les solutions chaudes d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Environ 20 mg de substance à examiner donnent la réaction des silicates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. A 2,5 g de substance à examiner, ajoutez 50 mL d'*acide chlorhydrique R* et mélangez. Chauffez au bain-marie pendant 30 min. Agitez de temps à autre, évaporez à siccité. Ajoutez au résidu un mélange de 8 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 24 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition et filtrez sous pression réduite sur un filtre de verre fritté (16) (*2.1.2*). Lavez le résidu sur le filtre avec un mélange chaud de 3 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 9 mL d'*eau R*. Lavez avec de petites quantités d'*eau R*, réunissez les eaux de lavage et le filtrat et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 3,2 à 8,9.

Mettez en suspension 5 g de substance à examiner dans un mélange de 5 mL d'une solution de *chlorure de potassium R* à 7,46 g/L et 90 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Chlorures. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des sulfates.

Temps de rétention : chlorures = environ 4 min.

Limite :

– *chlorures* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,3 pour cent).

Sulfates. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. A 0,625 g de substance à examiner, ajoutez 30 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition pendant 2 h. Laissez refroidir et transférez quantitativement dans une fiole jaugée de 50 mL. Complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de surnageant, complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R* et filtrez sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm).

Solution témoin. Dissolvez 0,50 g de *sulfate de sodium anhydre R* et 0,062 g de *chlorure de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *matériau* : non métallique,
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : résine échangeuse d'anions appropriée (30-50 μm).

Phase mobile : dissolvez 0,508 g de *carbonate de sodium R* et 0,05 g de *bicarbonate de sodium R* dans de l'*eau R*, puis complétez à 1000 mL avec le même solvant.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : détecteur conductimétrique.

Injection : 25 μL.

Temps de rétention : sulfates = environ 8 min.

Limite :

– *sulfates* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (4,0 pour cent, exprimé en sulfate de sodium).

Fer (*2.4.9*) : au maximum 400 ppm.

Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 40 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 25 ppm.

A 20 mL de solution S, ajoutez 50 mg de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* et 1 mL d'*ammoniaque concentrée R*. Ajustez à pH 3,5 en utilisant de l'*ammoniaque diluée R2* en suivant l'évolution du pH par potentiométrie. Complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la calcination : au maximum 25,0 pour cent, déterminé par chauffage à 100-105 °C pendant 1 h, puis à 1000 ± 50 °C dans un creuset de platine pendant 2 h sur 0,200 g de substance à examiner.

DOSAGE

Au résidu obtenu dans l'essai de perte à la calcination, ajoutez 0,2 mL d'*acide sulfurique R* et une quantité suffisante d'*éthanol à 96 pour cent R* pour humecter complètement le résidu. Ajoutez 6 mL d'*acide fluorhydrique R* et évaporez à siccité à 95-105 °C en prenant soin d'éviter la projection de particules. Lavez les parois du creuset avec 6 mL d'*acide fluorhydrique R* et évaporez de nouveau à siccité. Calcinez à 900 ± 50 °C, laissez refroidir dans un dessiccateur et pesez. La différence entre la masse du résidu final et la masse du résidu obtenu dans l'essai de perte à la calcination correspond à la masse de SiO_2 dans la prise d'essai.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

La caractéristique suivante peut être pertinente pour la silice pour usage dentaire utilisée comme abrasif.

Surface spécifique (*2.9.26, Procédé I*). Déterminez la surface spécifique dans l'intervalle P/P_0 allant de 0,05 à 0,30.

Dégazage de l'échantillon : 60 min à 160 °C.

01/2008:1470

SIMÉTICONE

Simeticonum

DÉFINITION

La siméticone est préparée par incorporation de 4 pour cent à 7 pour cent de silice dans du poly(diméthylsiloxane) avec un degré de polymérisation situé entre 20 et 400.

Teneur : 90,5 pour cent à 99,0 pour cent de poly(diméthylsiloxane).

PRODUCTION

Le poly(diméthylsiloxane) est obtenu par hydrolyse et polycondensation de dichlorodiméthylsilane et de chlorotriméthylsilane. La silice est modifiée en surface par l'incorporation de groupes méthylsilylés.

CARACTÈRES

Aspect : liquide visqueux, blanc-gris, opalescent.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très peu soluble ou pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans le méthanol, miscible en partie à l'acétate d'éthyle, au chlorure de méthylène, à la méthyléthylcétone et au toluène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pellicule mince entre 2 plaques de *chlorure de sodium R*.

Maximums d'absorption : à 2964 cm^{-1}, 2905 cm^{-1}, 1412 cm^{-1}, 1260 cm^{-1} et 1020 cm^{-1}.

B. Dans un tube à essai, chauffez 0,5 g de siméticone sur une petite flamme jusqu'à l'apparition de fumées blanches. Renversez ce 1er tube à essai sur un 2e contenant 1 mL d'une solution de *sel sodique d'acide chromotropique R* à 1 g/L dans l'*acide sulfurique R* de façon que les fumées atteignent la solution. Agitez le 2e tube pendant environ 10 s, puis chauffez-le au bain-marie pendant 5 min. La solution est violette.

C. Le résidu obtenu dans l'essai de silice sous Dosage donne la réaction des silicates (*2.3.1*).

ESSAI

Acidité. A 2,0 g de siméticone, ajoutez 25 mL d'un mélange à volume égaux d'*éthanol anhydre R* et d'*éther R* neutralisé au préalable en présence de 0,2 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Agitez. Le virage au bleu de la solution ne nécessite pas plus de 3,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Efficacité antimousse

Solution moussante. Dissolvez 5,0 g de *docusate sodique R* dans 1 L d'*eau R*, chauffez jusqu'à 50 °C si nécessaire.

Solution antimousse. Ajoutez 0,250 g de siméticone à 50 mL de *méthyléthylcétone R*, chauffez jusqu'à maximum 50 °C en agitant.

Dans un tube cylindrique de 250 mL d'un diamètre d'environ 5 cm, introduisez 100 mL de solution moussante et 1 mL de solution antimousse. Fermez hermétiquement et fixez le tube sur un agitateur oscillant approprié satisfaisant aux conditions suivantes :

– fréquence des battements par minute de 250-300,
– angle de battement d'environ 10°,
– rayon du cercle de battement d'environ 10 cm.

Agitez pendant 10 s et notez le temps compris entre l'arrêt de l'agitation et le moment où apparaît le 1er élément de surface exempt de mousse.

Cette durée est au maximum de 15 s.

Huiles minérales. Dans un tube à essai, introduisez 2,0 g de siméticone et examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. La fluorescence n'est pas plus intense que celle d'une solution de *sulfate de quinine R* à 0,1 ppm dans l'*acide sulfurique 0,005 M* examinée dans les mêmes conditions.

Composés phénylés : l'absorbance corrigée (*2.2.25*) est au maximum de 0,2.
Solution à examiner. Dissolvez 5,0 g de siméticone dans 10,0 mL de *cyclohexane R* en agitant.

Région spectrale : 200-350 nm.

Calculez l'absorbance corrigée à l'aide de l'expression suivante :

$$B - C$$

B = absorbance au maximum d'absorption entre 250 nm et 270 nm,

C = absorbance à 300 nm.

Métaux lourds : au maximum 5 ppm.

Mélangez 1,0 g de siméticone avec du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Ajoutez 1,0 mL d'une solution extemporanée de *dithizone R* à 0,02 g/L dans le *chlorure de méthylène R*, 0,5 mL d'*eau R* et 0,5 mL d'un mélange de 1 volume d'*ammoniaque diluée R2* et de 9 volumes d'une solution de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* à 2 g/L. Préparez simultanément la solution témoin comme suit : à 20 mL de *chlorure de méthylène R* ajoutez 1,0 mL d'une solution extemporanée de *dithizone R* à 0,02 g/L dans le *chlorure de méthylène R*, 0,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R* et 0,5 mL d'un mélange de 1 volume d'*ammoniaque diluée R2* et de 9 volumes d'une solution de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* à 2 g/L. Agitez immédiatement et énergiquement chaque solution pendant 1 min. S'il apparaît une coloration rouge dans la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que celle de la solution témoin.

Matières volatiles : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de siméticone par chauffage à l'étuve à 150 °C pendant 2 h dans une capsule d'un diamètre de 60 mm et d'une hauteur de 10 mm.

DOSAGE

Silice. Chauffez au moins 20,0 mg de siméticone jusqu'à 800 °C, en élevant la température de 20 °C/min, sous un courant d'*azote R* à un débit de 200 mL/min puis pesez le résidu (silice).

Poly(diméthylsiloxane). Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*)

Solution à examiner. Introduisez environ 50 mg de siméticone (E) dans un tube cylindrique d'environ 125 mL à bouchon vissé, ajoutez 25,0 mL de *toluène R*, dispersez en agitant manuellement puis ajoutez 50 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, fermez le tube et placez-le sur un mélangeur de type vortex. Agitez pendant 5 min. Transvasez le contenu du tube dans une ampoule à décantation. Laissez décanter puis transférez 5 mL de la couche supérieure dans un tube à essai à bouchon vissé, contenant 0,5 g de *sulfate de sodium anhydre R*. Bouchez et agitez vigoureusement manuellement. Centrifugez pour obtenir une solution limpide.

Solution témoin. Introduisez environ 0,20 g de *diméticone SCR* (poly(diméthylsiloxane)) dans 100,0 mL de *toluène R*. Préparez la solution témoin selon la procédure décrite pour la solution à examiner en utilisant 25,0 mL de la solution de diméticone obtenue ci-dessus.

Solution à blanc. Agitez 10 mL de *toluène R* avec 1 g de *sulfate de sodium anhydre R*. Centrifugez la suspension obtenue.

Enregistrez les spectres d'absorption dans l'infrarouge de la solution à examiner et de la solution témoin dans des cellules de 0,5 mm d'épaisseur de 1330 cm^{-1} à 1180 cm^{-1}. Déterminez l'absorbance de la bande située à 1260 cm^{-1}.

Calculez la teneur pour cent en poly(diméthylsiloxane) à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{25 \times C \times A_M \times 100}{A_M \times E}$$

A_M = absorbance de la solution à examiner,

A_E = absorbance de la solution témoin,

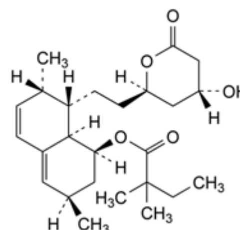
C = concentration de la solution témoin, en milligrammes par millilitre,

E = masse de la prise d'essai, en milligrammes.

04/2009:1563

SIMVASTATINE

Simvastatinum



$C_{25}H_{38}O_5$ M_r 418,6
[79902-63-9]

DÉFINITION

2,2-Diméthylbutanoate de (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxotétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]éthyl]-3,7-diméthyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *simvastatine SCR.*

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,20 g de simvastatine dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 285 à + 300 (substance desséchée).

Dissolvez 0,125 g de simvastatine dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Mélange de solvants. Mélangez 40 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 1,4 g/L, ajustée à pH 4,0 avec de l'*acide phosphorique R*, et 60 volumes d'*acétonitrile R*. Filtrez.

Solution à examiner. Dissolvez 75,0 mg de simvastatine dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 1,0 mg de *simvastatine SCR* et 1,0 mg de *lovastatine SCR* (impureté E) dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 75,0 mg de *simvastatine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 5 mg de *simvastatine pour identification des pics SCR* (contenant les impureté A, B, C, D, E, F et G) dans 5,0 mL de mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,033 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 50 volumes d'*acétonitrile R* et 50 volumes d'une solution d'*acide phosphorique R* à 0,1 pour cent *V/V*,
– *phase mobile B* : solution d'*acide phosphorique R* à 0,1 pour cent *V/V* dans l'*acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4,5	100	0
4,5 - 4,6	100 → 95	0 → 5
4,6 - 8,0	95 → 25	5 → 75
8,0 - 11,5	25	75

Débit : 3,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 238 nm.

Injection : 5 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a), (b) et (d).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *simvastatine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E + F et G.

Rétention relative par rapport à la simvastatine (temps de rétention = environ 2,6 min) : impureté A = environ 0,5 ; impuretés E + F = environ 0,6 ; impureté G = environ 0,8 ; impuretés B et C = environ 2,4 ; impureté D = environ 3,8.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté E et à la simvastatine.

Limites :

– *somme des impuretés E et F* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *somme des impuretés B et C* : au maximum 1,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,8 pour cent),
– *impuretés A, D, G* : pour chaque impureté, au maximum 0,8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que E et F* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds(*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de simvastatine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation(*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé dans un dessiccateur sous vide poussé à 60 °C pendant 3 h sur 1,000 g de simvastatine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de simvastatine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (c).

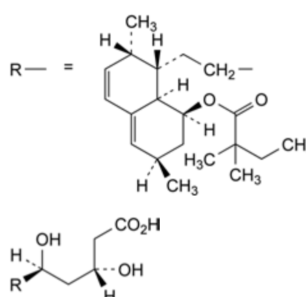
Calculez la teneur pour cent en simvastatine en tenant compte de la teneur déclarée de la *simvastatine SCR.*

CONSERVATION

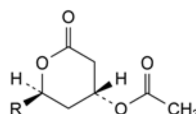
A l'abri de la lumière. En l'absence d'antioxydant, conservez sous azote, en récipient étanche.

IMPURETÉS

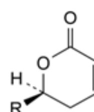
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.



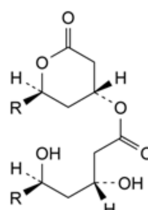
A. acide (3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-8-[(2,2-diméthylbutanoyl)oxy]-2,6-diméthyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoïque (ténivastine),



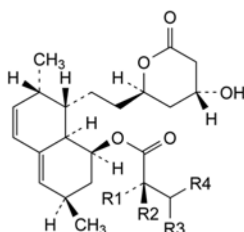
B. 2,2-diméthylbutanoate de (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-[2[(2*R*,4*R*)-4-(acétyloxy)-6-oxotétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]éthyl]-3,7-diméthyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yle,



C. 2,2-diméthylbutanoate de (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-3,7-diméthyl-8-[2-[(2*R*)-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl]éthyl]-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yle,



D. (3*R*,5*R*)-7-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-8-[(2,2-diméthylbutanoyl)-oxy]-2,6-diméthyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate de (2*R*,4*R*)-2-[2-[(1*S*,2*S*,6*R*,8*S*,8a*R*)-8-[(2,2-diméthylbutanoyl)-oxy]-2,6-diméthyl-1,2,6,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yl]-éthyl]-6-oxotétrahydro-2*H*-pyran-4-yle,



E. R1 = R4 = CH_3, R2 = R3 = H : lovastatine,

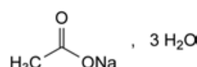
F. R1 = R3 = H, R2 = R4 = CH_3 : (2*R*)-2-méthylbutanoate de (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxo-tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]éthyl]-3,7-diméthyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphtalén-1-yle (épilovastatine),

G. R1 = R2 = CH_3, R3 + R4 = CH_2 : 2,2-diméthylbut-3-énoate de (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-8-[2-[(2*R*,4*R*)-4-hydroxy-6-oxo-tétrahydro-2*H*-pyran-2-yl]éthyl]-3,7-diméthyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphtalèn-1-yle.

01/2008:0411

SODIUM (ACÉTATE DE) TRIHYDRATÉ

Natrii acetas trihydricus



$C_2H_3NaO_2,3H_2O$ — M_r 136,1
[6131-90-4]

DÉFINITION

Ethanoate de sodium trihydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : cristaux incolores.

Solubilité : très soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. 1 mL de solution S (voir Essai) donne la réaction (b) des acétates (*2.3.1*).

B. 1 mL de solution S donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

C. Perte à la dessiccation (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g d'acétate de sodium trihydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 7,5 à 9,0.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances réductrices. Dissolvez 5,0 g d'acétate de sodium trihydraté dans 50 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 0,5 mL de *permanganate de potassium 0,002 M*. La solution reste rose pendant au moins 1 h. Préparez une solution à blanc de la même manière mais sans l'acétate de sodium trihydraté

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 7,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 0,2 ppm si l'acétate de sodium trihydraté est destiné à la préparation de solutions pour dialyse.

Solution prescrite. Dissolvez 20 g d'acétate de sodium trihydraté dans 100 mL d'*eau R* et ajustez le pH à 6,0 par addition d'*acide chlorhydrique 1 M* (environ 10 mL).

Solution témoin. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 0,5 g d'acétate de sodium trihydraté.

Calcium et magnésium : au maximum 50 ppm, exprimés en Ca. A 200 mL d'*eau R*, ajoutez 10 mL de *solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,0 R*, 0,1 g de *mélange composé au mordant noir 11 R* et 2,0 mL de *chlorure de zinc 0,05 M*. Ajoutez, goutte à goutte, de l'*édétate de sodium 0,02 M* jusqu'à virage du violet au bleu, puis 10,0 g d'acétate de sodium trihydraté. Agitez pour dissoudre et revenez à la teinte bleue initiale par addition d'*édétate de sodium 0,02 M*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,65 mL d'*édétate de sodium 0,02 M*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm, déterminé sur 10 mL de solution S.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 39,0 à 40,5 pour cent.

Introduisez 1,000 g d'acétate de sodium trihydraté dans une étuve froide, puis chauffez progressivement à 130 °C.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g d'acétate de sodium trihydraté dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Ajoutez 5 mL d'*anhydride acétique R*. Mélangez puis laissez reposer pendant 30 min. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,3 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 8,20 mg de $C_2H_3NaO_2$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

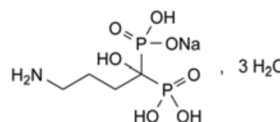
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour dialyse.

01/2008:1564
corrigé 6.3

SODIUM (ALENDRONATE DE)

Natrii alendronas



$C_4H_{12}NNaO_7P_2,3H_2O$ — M_r 325,1
[121268-17-5]

DÉFINITION

L'alendronate de sodium contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de sel monosodique d'acide (4-amino-1-hydroxybutylidène)bisphosphonique, calculé par rapport à la substance desséchée.

Monographies Q-S

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, soluble dans l'eau, très peu soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Examinez l'alendronate de sodium par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*alendronate de sodium SCR*. Examinez les substances préparées sous forme de pastilles.

B. L'alendronate de sodium donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g d'alendronate de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_7 ou JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 4,0 à 5,0.

Acide 4-aminobutanoïque. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g d'alendronate de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,10 g d'*acide 4-aminobutanoïque R* dans de l'*eau R* et complétez à 200 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec l'*eau R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de solution à examiner et 5 µL de solution témoin (b). Laissez sécher la plaque à l'air. Développez sur un parcours de 15 cm en utilisant un mélange de 20 volumes d'*eau R*, de 20 volumes d'*acide acétique glacial R* et de 60 volumes de *butanol R*. Séchez la plaque dans un courant d'air chaud. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, des taches correspondant à l'acide 4-aminobutanoïque, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Phosphate et phosphite. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage. S'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, un pic correspondant au phosphate, sa surface n'est pas supérieure à la surface du pic correspondant au phosphate dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,5 pour cent). S'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, un pic correspondant au phosphite, sa surface n'est pas supérieure à la surface du pic correspondant au phosphite dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g d'alendronate de sodium satisfait à l'essai limite F des métaux lourds (20 ppm). Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 140-145 °C sur 1,000 g d'alendronate de sodium, la perte à la dessiccation est de 16,1 pour cent à 17,1 pour cent.

DOSAGE

Opérez par chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg d'alendronate de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg d'*alendronate de sodium SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 3,0 g d'*acide phosphorique R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 2,5 g d'*acide phosphoreux R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (d). Mélangez 2,0 mL de solution témoin (b) et 2,0 mL de solution témoin (c), puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

- une colonne d'une longueur de 0,15 m et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de *résine échangeuse d'anions R1* (7 µm),
- comme phase mobile, à un débit de 1,2 mL/min, une solution de 0,2 mL d'*acide formique anhydre R* dans 1000 mL d'*eau R*, ajustée à pH 3,5 avec de l'*hydroxyde de sodium 2 M R*,
- comme détecteur, un réfractomètre,
- un injecteur à boucle de 100 µL,

en maintenant la température de la colonne à 35 °C.

Injectez la solution témoin (a) à six reprises. Le dosage n'est valable que si l'écart type relatif de la surface du pic correspondant à l'alendronate de sodium n'est pas supérieur à 1,0 pour cent. Injectez la solution à examiner, la solution témoin (a) et la solution témoin (d). Le temps de rétention de l'alendronate de sodium est d'environ 16 min et les temps de rétention relatifs sont approximativement de 1,3 pour le phosphate et de 1,6 pour le phosphite. Enregistrez les chromatogrammes pendant 2 fois le temps de rétention du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Calculez la teneur pour cent en $C_4H_{12}NNaO_7P_2$ à partir de la surface des pics et de la teneur déclarée de l'*alendronate de sodium SCR*.

IMPURETÉS



A. acide 4-aminobutanoïque,

B. phosphate,

C. phosphite.

01/2010:0625
corrigé 7.0

SODIUM (ALGINATE DE)

Natrii alginas

DÉFINITION

L'alginate de sodium est principalement constitué par le sel sodique de l'acide alginique, lequel est un mélange d'acides polyuroniques $[(C_6H_8O_6)_n]$ constitués par des unités de l'acide D-mannuronique et de l'acide L-guluronique. L'alginate de sodium est obtenu principalement à partir d'algues appartenant à la famille des Phéophycées.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou brun-jaune pâle.

Solubilité : lentement soluble dans l'eau en formant une solution visqueuse et colloïdale, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 0,2 g d'alginate de sodium dans 20 mL d'*eau R* en agitant. A 5 mL de cette solution, ajoutez 1 mL de *solution de chlorure de calcium R*. Il se forme une volumineuse masse gélatineuse.

B. A 10 mL de la solution préparée dans l'identification A, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Il se forme une masse gélatineuse.

C. A 5 mg d'alginate de sodium, ajoutez 5 mL d'*eau R*, 1 mL d'une solution récemment préparée de *1,3-dihydroxynaphtalène R* à 10 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et 5 mL d'*acide chlorhydrique R*. Faites bouillir pendant 3 min, refroidissez, ajoutez 5 mL d'*eau R* et agitez avec 15 mL d'*éther isopropylique R*. Effectuez un essai à blanc. La couche supérieure du mélange obtenu avec la substance à examiner présente une coloration rouge-bleu plus intense que celle obtenue avec l'essai à blanc.

D. Cendres sulfuriques (voir Essai). Reprenez le résidu obtenu avec 2 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,10 g d'alginate de sodium dans de l'*eau R* en remuant constamment, complétez à 30 mL avec le même solvant et laissez reposer pendant 1 h.

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) ni plus fortement colorée que la solution témoin de degré 6 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Chlorures : au maximum 1,0 pour cent.

A 2,50 g d'alginate de sodium, ajoutez 50 mL d'*acide nitrique dilué R*. Agitez pendant 1 h, puis complétez à 100,0 mL avec de l'*acide nitrique dilué R*. Filtrez. A 50,0 mL du filtrat, ajoutez 10,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et 5 mL de *toluène R*. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 2 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2*, en agitant énergiquement à l'approche du virage.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 3,545 mg de Cl.

Calcium : au maximum 1,5 pour cent.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g d'alginate de sodium dans 50 mL d'*ammoniaque diluée R2* en chauffant au bain-marie. Laissez refroidir et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau distillée R* (solution (a)). Prélevez 3,0 mL de solution (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau distillée R*.

Solutions de référence. Préparez 3 solutions de référence de la même manière que la solution à examiner, mais en ajoutant 0,75 mL, 1,0 mL et 1,5 mL respectivement de *solution à 100 ppm de calcium (Ca) R* en plus de 3,0 mL de solution (a).

Réglez le zéro de l'appareil avec un mélange de 1,5 volume d'*ammoniaque diluée R2* et de 98,5 volumes d'*eau distillée R*.

Source : lampe à cathode creuse au calcium.

Longueur d'onde : 422,7 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'alginate de sodium satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 15,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,1000 g d'alginate de sodium pendant 4 h.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : 30,0 à 36,0 pour cent (substance desséchée), déterminé sur 0,1000 g d'alginate de sodium.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

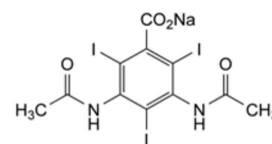
La caractéristique suivante peut être pertinente pour l'alginate de sodium utilisé comme viscosifiant ou liant.

Viscosité apparente (*2.2.10*). Effectuez la détermination de la viscosité dynamique sur une solution à 10 g/L (substance desséchée), à 20 °C à l'aide d'un viscosimètre rotatif à une vitesse de rotation de 20 tr/min.

01/2008:1150

SODIUM (AMIDOTRIZOATE DE)

Natrii amidotrizoas



$C_{11}H_8I_3N_2NaO_4$ M_r 636
[737-31-5]

DÉFINITION

L'amidotrizoate de sodium contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 3,5-bis(acétylamino)-2,4,6-triiodobenzoate de sodium, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre blanche ou sensiblement blanche, facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone.

L'amidotrizoate de sodium fond en se décomposant vers 261 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec l'*amidotrizoate de sodium SCR*, après dessiccation à 100-105 °C pendant 3 h de l'amidotrizoate de sodium et de la substance de référence.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

C. Dans une petite capsule de porcelaine, introduisez 50 mg d'amidotrizoate de sodium et chauffez doucement au-dessus d'une flamme nue. Il se dégage des vapeurs violettes.

D. L'amidotrizoate de sodium donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10 g d'amidotrizoate de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 7,5 à 9,5.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R. Préparez les solutions à l'abri d'une lumière vive et développez les chromatogrammes à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,50 g d'amidotrizoate de sodium dans une solution d'*ammoniaque R* à 3 pour cent *V/V* dans le *méthanol R* et complétez à 10 mL avec la même solution.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec une solution d'*ammoniaque R* à 3 pour cent *V/V* dans le *méthanol R.*

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 50 mL avec une solution d'*ammoniaque R* à 3 pour cent *V/V* dans le *méthanol R.*

Solution témoin (b). Dissolvez 50 mg d'*amidotrizoate de sodium SCR* dans une solution d'*ammoniaque R* à 3 pour cent *V/V* dans le *méthanol R* et complétez à 10 mL avec la même solution.

Déposez séparément sur la plaque 2 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide formique anhydre R*, de 25 volumes de *méthyléthylcétone R* et de 60 volumes de *toluène R*. Laissez sécher la plaque jusqu'à évaporation des solvants et examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent).

Amines aromatiques libres. *Maintenez les solutions et les réactifs dans un bain d'eau glacée, à l'abri de la lumière.* Dans une fiole jaugée de 50 mL, introduisez 0,50 g d'amidotrizoate de sodium et ajoutez 15 mL d'*eau R*. Agitez et ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Refroidissez dans un bain d'eau glacée et ajoutez 5 mL d'une solution récemment préparée de *nitrite de sodium R* à 5 g/L et 12 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez doucement et laissez reposer. Exactement 2 min après l'addition de l'acide chlorhydrique, ajoutez 10 mL d'une solution de *sulfamate d'ammonium R* à 20 g/L. Laissez reposer pendant 5 min en agitant fréquemment et ajoutez 0,15 mL d'une solution d'*α-naphtol R* à 100 g/L dans de l'*alcool R*. Agitez et laissez reposer pendant 5 min. Ajoutez 3,5 mL de *solution tampon pH 10,9 R*, mélangez et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Après 20 min au plus, l'absorbance (*2.2.25*) de la solution mesurée à 485 nm n'est pas supérieure à 0,30. Utilisez comme liquide de compensation une solution préparée simultanément et de la même manière sans addition d'amidotrizoate de sodium.

Iode libre et iodures. Dissolvez 1,0 g d'amidotrizoate de sodium dans de l'*eau distillée R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Ajoutez goutte à goutte de l'*acide nitrique dilué R* jusqu'à précipitation complète de l'acide amidotrizoïque et de nouveau 3 mL d'*acide nitrique dilué R*. Filtrez, lavez le précipité avec 5 mL d'*eau R* en réunissant les eaux de lavage et le filtrat. Ajoutez à la solution obtenue 1 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et 1 mL de *chlorure de méthylène R*. Agitez et séparez la couche inférieure. Celle-ci n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière en mélangeant 5 mL de *solution à 10 ppm d'iodure (I) R*, 3 mL d'*acide nitrique dilué R* et 15 mL d'*eau R* (50 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 0,400 g d'amidotrizoate de sodium, la teneur en eau n'est pas supérieure à 11,0 pour cent.

DOSAGE

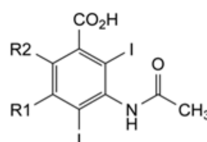
Dans un ballon à fond rond de 250 mL, introduisez 0,150 g d'amidotrizoate de sodium. Ajoutez 5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*, 20 mL d'*eau R*, 1 g de *poudre de zinc R* et quelques billes de verre. Chauffez à reflux et portez à ébullition pendant 30 min. Laissez refroidir et rincez le réfrigérant avec 20 mL d'*eau R*, en recueillant les liquides de rinçage dans le ballon. Filtrez sur un filtre de verre fritté (*2.1.2*) et lavez le filtre à plusieurs reprises avec de l'*eau R*. Rassemblez le filtrat et les eaux de lavage, ajoutez 40 mL d'*acide sulfurique dilué R* et titrez immédiatement par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*), en utilisant un système d'électrodes approprié, par exemple le système argent-sulfate mercureux.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 21,20 mg de $C_{11}H_8I_3N_2NaO_4$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



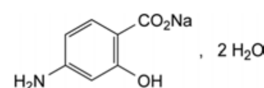
A. R1 = NH_2, R2 = I : acide 3-acétylamino-5-amino-2,4,6-triiodobenzoïque,

B. R1 = $NHCOCH_3$, R2 = H : acide 3,5-bis(acétylamino)-2,4-diiodobenzoïque.

01/2008:1993
corrigé 7.0

SODIUM (AMINOSALICYLATE DE) DIHYDRATÉ

Natrii aminosalicylas dihydricus



$C_7H_6NNaO_3,2H_2O$ M_r 211,2
[6018-19-5]

DÉFINITION

4-Amino-2-hydroxybenzoate de sodium dihydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou cristaux, blancs ou sensiblement blancs, faiblement hygroscopiques.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, E.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : spectre de référence de l'aminosalicylate de sodium dihydraté de la Ph. Eur.

Monographies Q-S

B. Dans un creuset de porcelaine, introduisez 0,3 g de substance à examiner, puis chauffez avec précaution sur une petite flamme jusqu'à dégagement de vapeurs. Couvrez le creuset avec un verre de montre et recueillez le sublimé blanc. Le point de fusion (*2.2.14*) du sublimé est de 120 °C à 124 °C.

C. A 0,1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 5 mL d'*eau R* et 0,1 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Il se développe une coloration brun-rouge.

D. 2 mL de solution S donnent la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

E. 0,5 mL de solution S donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,50 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution récemment préparée est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,5 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 8,5 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez des solutions et des phases mobiles récemment préparées.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de *3-aminophénol R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *mésalazine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution, ajoutez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* à particules sphériques (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 2,2 g d'*acide perchlorique R* et 1,0 g d'*acide phosphorique R* dans de l'*eau R* puis complétez à 1000,0 mL avec le même solvant,
– *phase mobile B* : dissolvez 1,7 g d'*acide perchlorique R* et 1,0 g d'*acide phosphorique R* dans de l'*acétonitrile R* puis complétez à 1000,0 mL avec le même solvant,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	100	0
15 - 30	100 → 40	0 → 60

Débit : 1,25 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport au 4-aminosalicylate (temps de rétention = environ 12 min) : impureté A = environ 0,30 ; impureté B = environ 0,37.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'impureté B.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de substance à examiner satisfont à l'essai limite C. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 16,0 pour cent à 17,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

Pyrogènes (*2.6.8*). L'aminosalicylate de sodium dihydraté destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes satisfait à l'essai des pyrogènes. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 10 mL d'une solution contenant 20 mg de substance à examiner par millilitre d'*eau pour préparations injectables R*.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de substance à examiner dans 20 mL d'*eau R*. Ajoutez 10 mL d'une solution de *bromure de sodium R* à 500 g/L et 25 mL d'*acide acétique glacial R*. Ajoutez rapidement 5 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* et poursuivez le titrage avec la même solution titrante. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

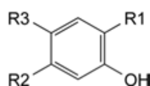
1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 17,52 mg de $C_7H_6NNaO_3$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. R1 = R3 = H, R2 = NH_2 : 3-aminophénol,

B. R1 = CO_2H, R2 = H, R3 = NH_2 : acide 5-amino-2-hydroxybenzoïque (mésalazine).

01/2008:1994
corrigé 6.0

SODIUM (AUROTHIOMALATE DE)

Natrii aurothiomalas

DÉFINITION

Mélange des sels monosodique et disodique de l'acide (2*RS*)-2-(aurosulfanyl)butanedioïque.

Teneur :

– *or* (Au ; A_r 197,0) : 44,5 pour cent à 46,0 pour cent (substance desséchée),
– *sodium* (Na ; A_r 22,99) : 10,8 pour cent à 11,8 pour cent (substance desséchée).

Monographies Q-S

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, jaune pâle, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 20 mg d'aurothiomalate de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 2 mL avec le même solvant. Ajoutez 2 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et 1 mL de *solution d'hydroxyde de sodium R*. Chauffez à ébullition avec précaution et laissez bouillir pendant 30 s. Il se forme un précipité qui apparaît noir-brun en réflexion et vert-bleu en transparence.

B. A 20 mg d'aurothiomalate de sodium ajoutez 2 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

C. Calcinez 100 mg d'aurothiomalate de sodium, puis dissolvez le résidu dans de l'*acide chlorhydrique R* et complétez à 10 mL avec le même acide. Laissez reposer. 5 mL de surnageant limpide donnent la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g d'aurothiomalate de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Filtrez et transférez dans une ampoule, puis scellez et chauffez à 100 °C pendant 1 h. Refroidissez et complétez le contenu de l'ampoule à 100 mL avec de l'*eau R*. La solution reste claire et n'est pas plus fortement colorée qu'une solution de *ferricyanure de potassium R* à 0,100 g/L.

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 7,0.

Dissolvez 1,0 g d'aurothiomalate de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g d'aurothiomalate de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg d'*acide fumarique R* et 100,0 mg d'*acide thiomalique R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 12,0 mg d'*acide thiomalique R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 10,0 mg d'*acide maléique R* dans de l'*eau R* et diluez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 90 volumes d'une solution d'*acide phosphorique R* à 10,5 g/L, 100 volumes de *méthanol R2* et 810 volumes d'*eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'impureté C.

Rétention relative par rapport à l'impureté C (temps de rétention = environ 8 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,6. L'aurothiomalate n'est pas éluée dans les conditions chromatographiques décrites.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus aux impuretés B et C.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (6,0 pour cent).

Glycérol : au maximum 8,0 pour cent.

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g d'aurothiomalate de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution de référence (a). Diluez 0,80 g de *glycérol R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution de référence (b). Prélevez 2,5 mL de solution de référence (a) et ajoutez 7,5 mL d'*eau R*.

Solution de référence (c). Prélevez 5,0 mL de solution de référence (a) et ajoutez 5,0 mL d'*eau R*.

Solution de référence (d). Prélevez 7,5 mL de solution de référence (a) et ajoutez 2,5 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. 10 mL d'*eau R*.

A la solution à examiner, aux solutions de référence (b), (c) et (d) et à la solution à blanc, ajoutez 2,5 mL d'une solution récemment préparée d'*hydroxyde de sodium R* à 235 g/L. Mélangez. Ajoutez goutte à goutte, par quantités unitaires de 0,2 mL et en agitant énergiquement après chaque addition, une solution de *chlorure de cuivre R* à 38,0 g/L, jusqu'à ce que la solution devienne légèrement trouble. Ajoutez alors 0,2 mL de solution de *chlorure de cuivre R* à 38,0 g/L. Bouchez et agitez énergiquement pendant 1 min. Complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R* et mélangez. Centrifugez pendant 2 min. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) à 635 nm d'une couche de 1 cm de la solution surnageante. Utilisez comme liquide de compensation la solution préparée à partir de la solution à blanc. Tracez la courbe d'étalonnage et calculez la teneur en glycérol de l'échantillon.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 24 h sur 1,000 g d'aurothiomalate de sodium.

DOSAGE

Or. Chauffez 0,2 g d'aurothiomalate de sodium avec 10 mL d'*acide sulfurique R* et maintenez à ébullition douce jusqu'à obtention d'un liquide limpide, jaune pâle. Refroidissez, ajoutez goutte à goutte environ 1 mL d'*acide nitrique R* et chauffez à ébullition pendant 1 h. Refroidissez, puis complétez à 70 mL avec de l'*eau R*. Chauffez à ébullition pendant 5 min, puis filtrez. Lavez le résidu d'or avec de l'*eau R* à 60 °C, puis séchez-le et calcinez à température supérieure ou égale à 600 °C pendant 3 h. Pesez le résidu et calculez la teneur pour cent en Au.

Sodium. Evaporez à siccité le filtrat et les eaux de lavage recueillis lors du dosage de l'or, humectez avec de l'*acide sulfurique R* et calcinez à 600 ± 50 °C pendant 3 h.

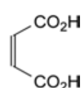
1,000 g de résidu correspond à 0,324 g de Na.

CONSERVATION

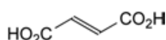
En récipient étanche.

IMPURETÉS

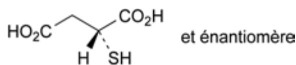
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. acide (*Z*)-butènedioïque (acide maléique),



B. acide (*E*)-butènedioïque (acide fumarique),

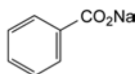


C. acide (2*RS*)-2-sulfanylbutanedioïque (acide thiomalique).

01/2008:0123
corrigé 6.0

SODIUM (BENZOATE DE)

Natrii benzoas



$C_7H_5NaO_2$ M_r 144,1
[532-32-1]

DÉFINITION

Benzènecarboxylate de sodium.

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou granulée blanche ou sensiblement blanche, ou paillettes, légèrement hygroscopiques.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 90 pour cent *V/V*.

IDENTIFICATION

A. Le benzoate de sodium donne les réactions (b) et (c) des benzoates (*2.3.1*).

B. Le benzoate de sodium donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de benzoate de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de la solution S, ajoutez 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* ou d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Composés halogénés : au maximum 200 ppm de chlore ionisé et au maximum 300 ppm de chlore total.

La verrerie de laboratoire utilisée dans cet essai doit être exempte de chlorures et être nettoyée par trempage dans une solution d'acide nitrique R à 500 g/L pendant une nuit, puis rincée avec de l'eau R et conservée remplie d'eau R. La verrerie de laboratoire utilisée dans cet essai devrait être destinée uniquement à cet usage.

Solution à examiner. A 20,0 mL de la solution S, ajoutez 5 mL d'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Détermination du chlore ionisé

Dans 3 fioles jaugées de 25 mL, préparez les solutions suivantes.

Solution (a). A 4,0 mL de la solution à examiner, ajoutez 3 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 3 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Cette solution sert à préparer la solution A.

Solution (b). A 3 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, ajoutez 2 mL d'*eau R* et 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Cette solution sert à préparer la solution B.

Solution (c). A 4,0 mL de *solution à 8 ppm de chlorure (Cl) R*, ajoutez 6,0 mL d'*eau R*. Cette solution sert à préparer la solution C.

Dans une 4ᵉ fiole jaugée de 25 mL, introduisez 10 mL d'*eau R*. Dans chaque fiole, ajoutez 5 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R5*. Mélangez, puis ajoutez goutte à goutte et en agitant 2 mL d'*acide nitrique R* et 5 mL de *solution de thiocyanate mercurique R*, puis mélangez. Complétez le contenu de chaque fiole à 25,0 mL avec de l'*eau R* et maintenez les solutions au bain-marie à 20 °C pendant 15 min. Mesurez à 460 nm sous une épaisseur de 2 cm l'absorbance (*2.2.25*) de la solution A en utilisant, comme liquide de compensation, la solution B et l'absorbance de la solution C en utilisant, comme liquide de compensation, la solution obtenue à partir des 10 mL d'*eau R*. L'absorbance de la solution A n'est pas supérieure à celle de la solution C.

Détermination du chlore total

Solution (a). Prélevez 10,0 mL de la solution à examiner, ajoutez 7,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 0,125 g d'*alliage nickel-aluminium R*, puis chauffez au bain-marie pendant 10 min. Laissez refroidir à température ambiante, filtrez dans une fiole jaugée de 25 mL. Lavez le filtre avec 3 fois 2 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* (il peut se former un précipité qui disparaît lors de l'acidification). Au filtrat, ajoutez les liquides de lavage et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Cette solution sert à préparer la solution A.

Solution (b). Préparez dans les mêmes conditions une solution semblable en remplaçant la solution à examiner par un mélange de 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 5 mL d'*eau R*. Cette solution sert à préparer la solution B.

Solution (c). A 6,0 mL de *solution à 8 ppm de chlorure (Cl) R*, ajoutez 4,0 mL d'*eau R*. Cette solution sert à préparer la solution C.

Dans 4 fioles jaugées de 25 mL, introduisez respectivement 10 mL de la solution (a), 10 mL de la solution (b), 10 mL de la solution (c) et 10 mL d'*eau R*. Dans chaque fiole, ajoutez 5 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R5*, mélangez, puis ajoutez goutte à goutte et en agitant 2 mL d'*acide nitrique R* et 5 mL de *solution de thiocyanate mercurique R*, puis mélangez. Complétez le contenu de chaque fiole à 25,0 mL avec de l'*eau R* et maintenez les solutions au bain-marie à 20 °C pendant 15 min. Mesurez à 460 nm sous une épaisseur de 2 cm l'absorbance (*2.2.25*) de la solution A en utilisant, comme liquide de compensation, la solution B et l'absorbance de la solution C en utilisant, comme liquide de compensation, la solution obtenue à partir des 10 mL d'*eau R*. L'absorbance de la solution A n'est pas supérieure à celle de la solution C.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de benzoate de sodium satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de benzoate de sodium.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de benzoate de sodium dans 20 mL d'*acide acétique anhydre R*, en chauffant si nécessaire à 50 °C, puis refroidissez la solution. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,05 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 14,41 mg de $C_7H_5NaO_2$.

01/2008:0195
corrigé 6.0

SODIUM (BICARBONATE DE)

Natrii hydrogenocarbonas

$NaHCO_3$ M_r 84,0
[144-55-8]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le bicarbonate de sodium, dissous ou non, se transforme progressivement, par chauffage, en carbonate de sodium.

IDENTIFICATION

A. A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Il apparaît une coloration rose pâle. Chauffez ; il se produit un dégagement gazeux et la coloration vire au rouge.

B. Le bicarbonate de sodium donne la réaction des carbonates et bicarbonates (*2.3.1*).

C. La solution S donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de bicarbonate de sodium dans 90 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Carbonates. Le pH (*2.2.3*) de la solution S récemment préparée est au maximum de 8,6.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 150 ppm.

A 7 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*acide nitrique R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 150 ppm.

A une suspension de 1,0 g de bicarbonate de sodium dans 10 mL d'*eau distillée R*, ajoutez de l'*acide chlorhydrique R* jusqu'à neutralité et environ 1 mL en excès. Complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Ammonium (*2.4.1*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. Préparez le témoin avec un mélange de 5 mL d'*eau R* et de 10 mL de *solution à 1 ppm d'ammonium* (NH_4) *R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 0,5 g de bicarbonate de sodium.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 100 ppm.

A une suspension de 1,0 g de bicarbonate de sodium dans 10 mL d'*eau distillée R*, ajoutez de l'*acide chlorhydrique R* jusqu'à neutralité et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 0,5 g de bicarbonate de sodium dans 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de bicarbonate de sodium dans un mélange de 2 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 18 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez 1,500 g de bicarbonate de sodium dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de méthylorange R*.

1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* correspond à 84,0 mg de $NaHCO_3$.

01/2008:0190
corrigé 6.0

SODIUM (BROMURE DE)

Natrii bromidum

NaBr M_r 102,9
[7647-15-6]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche et granuleuse ou petits cristaux incolores, transparents ou opaques, légèrement hygroscopiques.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Le bromure de sodium donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

B. La solution S (voir Essai) donne les réactions du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de bromure de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Bromates. A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL de *solution d'amidon R*, 0,1 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 100 g/L et 0,25 mL d'*acide sulfurique 0,5 M* puis laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 5 min. Il ne se développe pas de coloration bleue ou violette.

Chlorures : au maximum 0,6 pour cent.

Dans une fiole conique, dissolvez 1,000 g de bromure de sodium dans 20 mL d'*acide nitrique dilué R*. Ajoutez 5 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et chauffez au bain-marie jusqu'à décoloration complète de la solution. Lavez les parois de la fiole avec un peu d'*eau R* et chauffez au bain-marie pendant 15 min. Laissez refroidir et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 5,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et 1 mL de *phtalate de dibutyle R* puis agitez. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 5 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2*. Le titrage ne consomme pas plus de 1,7 mL de *nitrate d'argent 0,1 M*. Notez le volume de *nitrate d'argent 0,1 M* utilisé (voir Dosage). Effectuez un essai à blanc.

Iodures. A 5 mL de solution S, ajoutez 0,15 mL de *solution de chlorure ferrique R1* et 2 mL de *chlorure de méthylène R* puis agitez. Laissez séparer. La couche inférieure est incolore (*2.2.2, Procédé I*).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm.

15 mL de solution S satisfont à l'essai limite des sulfates.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite du fer.

Magnésium et métaux alcalino-terreux (*2.4.7*) : au maximum 200 ppm, calculé en Ca.

10,0 g de bromure de sodium satisfont à l'essai limite du magnésium et des métaux alcalino-terreux. Le volume d'*édétate de sodium 0,01 M* utilisé est au maximum de 5,0 mL.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de bromure de sodium.

DOSAGE

Dissolvez 2,000 g de bromure de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution, ajoutez 50 mL d'*eau R*, 5 mL d'*acide nitrique dilué R*, 25,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et 2 mL de *phtalate de dibutyle R* puis agitez. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 2 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2*, en agitant énergiquement à l'approche du virage.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 10,29 mg de NaBr.

Calculez la teneur pour cent en NaBr à l'aide de l'expression :

$$a - 2,902\, b$$

a = teneur pour cent en NaBr et NaCl obtenue dans le dosage et calculée en NaBr,

b = teneur pour cent en Cl obtenue dans l'essai des chlorures.

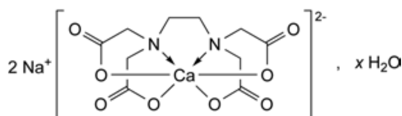
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0231

SODIUM (CALCIUM ÉDÉTATE DE)

Natrii calcii edetas



$C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8,xH_2O$ M_r 374,3 (substance anhydre)
[62-33-9]

DÉFINITION

[(Ethylènedinitrilo)tétraacétato]calciate(2−) de disodium.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

Le calcium édétate de sodium contient une quantité variable d'eau de cristallisation.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles.
Comparaison : *calcium édétate de sodium SCR.*

B. Dissolvez 2 g de calcium édétate de sodium dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 6 mL de *solution de nitrate de plomb R*, agitez, puis ajoutez 3 mL de *solution d'iodure de potassium R*. Il ne se forme pas de précipité jaune. Alcalinisez la solution au *papier tournesol rouge R* avec de l'*ammoniaque diluée R2* et ajoutez 3 mL de *solution d'oxalate d'ammonium R*. Il se forme un précipité blanc.

C. Calcinez le calcium édétate de sodium. Le résidu donne la réaction (b) du calcium (*2.3.1*).

D. Dissolvez 0,5 g de calcium édétate de sodium dans 10 mL d'*eau R* et ajoutez 10 mL de *solution de pyroantimoniate de potassium R*. Il se forme un précipité cristallin blanc. La formation du précipité est accélérée en frottant la paroi du tube avec une baguette de verre.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de calcium édétate de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 8,0.

Dissolvez 5,0 g de calcium édétate de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Impureté A. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Mélange de solvants. Dissolvez 10,0 g de *sulfate ferrique pentahydraté R* dans 20 mL d'*acide sulfurique 0,5 M* et ajoutez 780 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 2,0 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de calcium edétate de sodium dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 40,0 mg d'*acide nitrilotriacétique R* (impureté A) dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 0,1 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *carbone graphité pour chromatographie R1* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 120 m^2/g et un diamètre de pores de 25 nm.

Phase mobile : dissolvez 50,0 mg de *sulfate ferrique pentahydraté R* dans 50 mL d'*acide sulfurique 0,5 M* et ajoutez 750 mL d'*eau R*. Ajustez à pH 1,5 avec de l'*acide sulfurique 0,5 M* ou de l'*hydroxyde de sodium 1 M*, ajoutez 20 mL d'*éthylèneglycol R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 273 nm.

Injection : 20 µL ; filtrez les solutions et injectez immédiatement.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du complexe de fer et d'impureté A.

Temps de rétention : complexe de fer et d'impureté A = environ 5 min ; complexe de fer et d'acide édétique = environ 10 min.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 7 entre le pic dû au complexe de fer et d'impureté A et le pic dû au complexe de fer et d'acide édétique,
– *rapport signal/bruit* : au minimum 50 pour le pic dû à l'impureté A.

Limite :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent).

Edétate disodique : au maximum 1,0 pour cent.

Dissolvez 5,0 g de calcium édétate de sodium dans 250 mL d'*eau R*. Ajoutez 10 mL de *solution tampon chlorure d'ammonium pH 10,0 R* et environ 50 mg de *mélange composé au mordant noir 11 R*. Le virage de l'indicateur au violet ne nécessite pas plus de 1,5 mL de *chlorure de magnésium 0,1 M*.

Chlorures : au maximum 0,1 pour cent.

Dissolvez 0,7 g de calcium édétate de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Ajoutez 30 mL d'*acide nitrique dilué R*, laissez reposer pendant 30 min, puis filtrez. Prélevez 10 mL du filtrat et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Utilisez cette solution comme solution à examiner. Préparez la solution témoin avec 0,40 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*, ajoutez 6 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Filtrez les 2 solutions si nécessaire. Ajoutez à chacune des solutions 1 mL de *solution de nitrate d'argent R2*, mélangez et laissez reposer pendant 5 min à l'abri de la lumière. Si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle de la solution témoin.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 80 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. A la solution à examiner et au témoin, ajoutez 0,25 g de *chlorure de calcium R* avant l'addition d'*acide thioglycolique R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de calcium édétate de sodium satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 5,0 pour cent à 13,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de calcium édétate de sodium.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de calcium édétate de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 200 mL avec le même solvant. A 20,0 mL de cette solution, ajoutez 80 mL d'*eau R*, puis ajustez à pH 2 avec de l'*acide nitrique dilué R*. Titrez par le *nitrate de bismuth 0,01 M* en présence de 0,1 mL d'une solution de *xylénolorange R* à 1 g/L. La coloration de la solution vire du jaune au rouge.

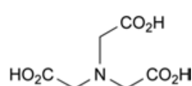
1 mL de *nitrate de bismuth 0,01 M* correspond à 3,74 mg de $C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.



A. acide nitrilotriacétique.

01/2008:1471
corrigé 6.0

SODIUM (CAPRYLATE DE)

Natrii caprylas



$C_8H_{15}NaO_2$ M_r 166,2

[1984-06-1]

DÉFINITION

Octanoate de sodium.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble ou facilement soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acide acétique, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. A 0,2 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,3 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (b) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de caprylate de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 8,0 à 10,5 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 0,116 g de caprylate de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant. Ajoutez 1 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 2,8 pour cent *V/V* et agitez avec 10 mL d'*acétate d'éthyle R*. Séparez la phase supérieure et séchez-la sur du *sulfate de sodium anhydre R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,10 g d'*acide caprylique SCR* dans de l'*acétate d'éthyle R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*acétate d'éthyle R*. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec de l'*acétate d'éthyle R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *2-nitrotéréphtalate de macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	**Température (°C)**
Colonne	0 - 1	100
	1 - 25	100 → 220
	25 - 35	220
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport signal/bruit* : au minimum 5 pour le pic principal.

Monographies Q-S

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 pour cent,
– *total* : au maximum 0,5 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de caprylate de sodium dans de l'*acide acétique glacial R* et complétez à 10 mL avec le même acide. Ajoutez 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R* et 9 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide acétique glacial R* et d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 1,000 g de caprylate de sodium.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de caprylate de sodium dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 16,62 mg de $C_8H_{15}NaO_2$.

IMPURETÉS

A. *n* = 4 : acide hexanoïque,

B. *n* = 5 : acide heptanoïque,

C. *n* = 7 : acide nonanoïque,

D. *n* = 8 : acide décanoïque,

E. acide 2-propylpentanoïque (acide valproïque),

F. R = OCH_3, *n* = 6 : octanoate de méthyle,

G. R = OC_2H_5, *n* = 6 : octanoate d'éthyle,

H. R = OCH_3, *n* = 8 : décanoate de méthyle,

I. R = CH_3, *n* = 8 : undécan-2-one,

et énantiomère

J. (*RS*)-5-butyltétrahydrofuran-2-one (lactone de l'acide γ-hydroxyoctanoïque).

01/2008:0773

SODIUM (CARBONATE DE) ANHYDRE

Natrii carbonas anhydricus

Na_2CO_3 M_r 106,0
[497-19-8]

DÉFINITION

Teneur : 99,5 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, légèrement granuleuse, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 1 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. La solution est fortement alcaline (*2.2.4*).

B. La solution préparée dans l'identification A donne la réaction des carbonates (*2.3.1*).

C. La solution préparée dans l'identification A donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

D. Perte à la dessiccation (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de substance à examiner en l'ajoutant peu à peu à un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 25 mL d'*eau distillée R*. Chauffez à ébullition et refroidissez. Neutralisez la solution par une *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, puis complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé I*).

Dissolvez 2,0 g de substance à examiner dans 10 mL d'*eau R*.

Hydroxydes alcalins et bicarbonates. Dissolvez 0,4 g de substance à examiner dans 20 mL d'*eau R*. Ajoutez 20 mL de *solution de chlorure de baryum R1* et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution ne se colore pas en rouge. Chauffez le reste du filtrat à ébullition pendant 2 min. La solution reste limpide (*2.2.1*).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 125 ppm.

Dissolvez 0,4 g de substance à examiner dans de l'*eau R*, ajoutez 4 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 250 ppm, déterminé avec la solution S.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 5 ppm, déterminé sur 5 mL de solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à 300 ± 15 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 1,000 g de substance à examiner dans 25 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de méthylorange R* jusqu'à virage du jaune au rouge.

1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* correspond à 52,99 mg de Na_2CO_3.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0191

SODIUM (CARBONATE DE) DÉCAHYDRATÉ

Natrii carbonas decahydricus

$Na_2CO_3,10H_2O$ M_r 286,1
[6132-02-1]

DÉFINITION

Teneur : 36,7 pour cent à 40,0 pour cent de Na_2CO_3.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores, transparents et efflorescents.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 1 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. La solution est fortement alcaline (*2.2.4*).

B. La solution préparée dans l'identification A donne la réaction des carbonates (*2.3.1*).

C. La solution préparée dans l'identification A donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner en l'ajoutant peu à peu à un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 25 mL d'*eau distillée R*. Portez à ébullition et refroidissez. Neutralisez la solution en ajoutant de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, puis complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé I*).

Dissolvez 4,0 g de substance à examiner dans 10 mL d'*eau R*.

Hydroxydes alcalins et bicarbonates. Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans 20 mL d'*eau R*. Ajoutez 20 mL de *solution de chlorure de baryum R1* et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution ne se colore pas en rouge. Chauffez le reste du filtrat à ébullition pendant 2 min. La solution reste limpide (*2.2.1*).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 50 ppm.

Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans de l'*eau R*, ajoutez 4 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm, déterminé avec la solution S.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 5 mL de solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez 2,000 g de substance à examiner dans 25 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de méthylorange R*.

1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* correspond à 52,99 mg de Na_2CO_3.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0192

SODIUM (CARBONATE DE) MONOHYDRATÉ

Natrii carbonas monohydricus

Na_2CO_3,H_2O M_r 124,0
[5968-11-6]

DÉFINITION

Teneur : 83,0 pour cent à 87,5 pour cent de Na_2CO_3.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 1 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. La solution est fortement alcaline (*2.2.4*).

B. La solution préparée dans l'identification A donne la réaction des carbonates (*2.3.1*).

C. La solution préparée dans l'identification A donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de substance à examiner en l'ajoutant peu à peu à un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 25 mL d'*eau distillée R*. Portez à ébullition et refroidissez. Neutralisez la solution en ajoutant de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, puis complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé I*).

Dissolvez 2,0 g de substance à examiner dans 10 mL d'*eau R*.

Hydroxydes alcalins et bicarbonates. Dissolvez 0,4 g de substance à examiner dans 20 mL d'*eau R*. Ajoutez 20 mL de *solution de chlorure de baryum R1* et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution ne se colore pas en rouge. Chauffez le reste du filtrat à ébullition pendant 2 min. La solution reste limpide (*2.2.1*).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 125 ppm.

Dissolvez 0,4 g de substance à examiner dans de l'*eau R*, ajoutez 4 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 250 ppm, déterminé avec la solution S.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 5 ppm, déterminé sur 5 mL de solution S.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez 1,000 g de substance à examiner dans 25 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de méthylorange R*.

1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* correspond à 52,99 mg de Na_2CO_3.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0193
corrigé 7.0

SODIUM (CHLORURE DE)

Natrii chloridum

NaCl M_r 58,44
[7647-14-5]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores, ou perles blanches ou sensiblement blanches.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Le chlorure de sodium donne les réactions des chlorures (*2.3.1*).

B. Le chlorure de sodium donne les réactions du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Si le chlorure de sodium est sous forme de perles, concassez grossièrement ces perles pour effectuer les essais.

Solution S. Dissolvez 20,0 g de chlorure de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 20 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Bromures : au maximum 100 ppm.

A 0,5 mL de solution S, ajoutez 4,0 mL d'*eau R*, 2,0 mL de solution de *rouge de phénol R2* et 1,0 mL de solution de *chloramine R* à 0,1 g/L et mélangez immédiatement. Après exactement 2 min, ajoutez 0,15 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M*, mélangez et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution, mesurée à 590 nm, n'est pas supérieure à celle d'une solution préparée simultanément et dans les mêmes conditions en utilisant 5,0 mL d'une solution de *bromure de potassium R* à 3,0 mg/L. Utilisez l'*eau R* comme liquide de compensation.

Ferrocyanures. Dissolvez 2,0 g de chlorure de sodium dans 6 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,5 mL d'un mélange de 5 mL d'une solution de *sulfate ferrique et d'ammonium R* à 10 g/L dans une solution d'*acide sulfurique R* à 2,5 g/L et de 95 mL d'une solution de *sulfate ferreux R* à 10 g/L. Il ne se développe pas de coloration bleue dans les 10 min qui suivent.

Iodures. Humectez, goutte à goutte, 5 g de chlorure de sodium avec un mélange récemment préparé de 0,15 mL de *solution de nitrite de sodium R*, de 2 mL d'*acide sulfurique 0,5 M*, de 25 mL de *solution d'amidon exempte d'iodure R* et de 25 mL d'*eau R*. Après 5 min, examinez à la lumière du jour. Le mélange ne présente pas de coloration bleue.

Nitrites. A 10 mL de solution S, ajoutez 10 mL d'*eau R*. L'absorbance (*2.2.25*) est au maximum de 0,01 à 354 nm.

Phosphates (*2.4.11*) : au maximum 25 ppm.

Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 7,5 mL de solution S et complétez à 30 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 0,2 ppm, si le chlorure de sodium est destiné à la préparation de solutions pour hémodialyse, hémofiltration ou dialyse péritonéale.

Solution prescrite. Dissolvez 20,0 g de chlorure de sodium dans 100 mL d'*eau R* et ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R*.

Solution témoin. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 1 ppm, déterminé sur 5 mL de solution S.

Baryum. A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau distillée R* et 2 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Après 2 h, si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 5 mL de solution S et de 7 mL d'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 2 ppm, déterminé avec la solution S.

Préparez le témoin avec un mélange de 4 mL de *solution à 1 ppm de fer (Fe) R* et 6 mL d'*eau R*.

Magnésium et métaux alcalino-terreux (*2.4.7*) : au maximum 100 ppm, calculé en Ca et déterminé sur 10,0 g de chlorure de sodium.

Utilisez 150 mg de *mélange composé au mordant noir 11 R*. Le volume d'*édétate de sodium 0,01 M* utilisé est au maximum de 2,5 mL.

Potassium : au maximum 500 ppm, si le chlorure de sodium est destiné à la fabrication de préparations parentérales ou à la préparation de solutions pour hémodialyse, hémofiltration ou dialyse péritonéale.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de chlorure de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Dissolvez dans de l'*eau R* 1,144 g de *chlorure de potassium R*, desséché au préalable à 100-105 °C pendant 3 h, et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant (600 µg de K par millilitre). Diluez autant que nécessaire.

Longueur d'onde : 766,5 nm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 5 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de chlorure de sodium.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 5 UI/g, si le chlorure de sodium est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg de chlorure de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 5,844 mg de NaCl.

ÉTIQUETAGE

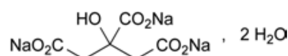
L'étiquette indique :

– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales,
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour hémodialyse, hémofiltration ou dialyse péritonéale.

01/2008:0412
corrigé 6.0

SODIUM (CITRATE DE)

Natrii citras



$C_6H_5Na_3O_7,2H_2O$ *M*r 294,1
[6132-04-3]

DÉFINITION

2-Hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate de trisodium dihydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux granulés blancs ou sensiblement blancs, légèrement déliquescents à l'air humide.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 4 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction des citrates (*2.3.1*).

B. 1 mL de solution S donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de citrate de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances facilement carbonisables. A 0,20 g de citrate de sodium pulvérisé, ajoutez 10 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez au bain-marie à 90 ± 1 °C pendant 60 min. Refroidissez rapidement. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_2 ou JV_2 (*2.2.2, Procédé II*).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Oxalates : au maximum 300 ppm.

Dissolvez 0,50 g de citrate de sodium dans 4 mL d'*eau R*, ajoutez 3 mL d'*acide chlorhydrique R* et 1 g de *zinc R* en grenailles. Chauffez au bain-marie pendant 1 min. Laissez reposer pendant 2 min. Décantez le liquide dans un tube à essai contenant 0,25 mL d'une solution de *chlorhydrate de phénylhydrazine R* à 10 g/L, puis chauffez à ébullition. Refroidissez rapidement, transvasez dans une éprouvette graduée et ajoutez un volume égal d'*acide chlorhydrique R* et 0,25 mL de *solution de ferricyanure de potassium R*. Agitez, puis laissez reposer pendant 30 min. La solution n'est pas plus fortement colorée en rose qu'une solution témoin préparée simultanément dans les mêmes conditions avec 4 mL d'une solution d'*acide oxalique R* à 50 mg/L.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 150 ppm.

A 10 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 11,0 pour cent à 13,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de citrate de sodium. Après avoir introduit la substance dans l'appareil, agitez pendant 15 min avant le titrage.

Pyrogènes (*2.6.8*). Si le citrate de sodium est destiné à la fabrication de préparations parentérales en volumes importants, l'Autorité compétente peut exiger qu'il satisfasse à l'essai des pyrogènes. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 10 mL d'une solution extemporanée contenant, par millilitre d'*eau pour préparations injectables R*, 10,0 mg de citrate de sodium et 7,5 mg de *chlorure de calcium R* exempt de pyrogènes.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de citrate de sodium dans 20 mL d'*acide acétique anhydre R*, en chauffant à environ 50 °C. Laissez refroidir. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,25 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 8,602 mg de $C_6H_5Na_3O_7$.

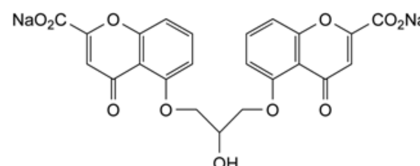
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0562
corrigé 6.0

SODIUM (CROMOGLICATE DE)

Natrii cromoglicas



$C_{23}H_{14}Na_2O_{11}$ *M*r 512,3
[15826-37-6]

DÉFINITION

Le cromoglicate de sodium contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 5,5′-[(2-hydroxypropane-1,3-diyl)bis(oxy)]bis(4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-carboxylate) de disodium, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique, soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 10,0 mg de cromoglicate de sodium dans de la *solution tampon phosphate pH 7,4 R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution tampon. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la *solution tampon phosphate pH 7,4 R*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente 2 maximums d'absorption respectivement à 239 nm et à 327 nm. Le rapport entre les absorbances mesurées aux maximums à 327 nm et à 239 nm est de 0,25 à 0,30.

B. Examinez le cromoglicate de sodium par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *cromoglicate de sodium SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Dissolvez 5 mg environ de cromoglicate de sodium dans 0,5 mL de *méthanol R* et ajoutez 3 mL d'une solution d'*aminopyrazolone R* à 5 g/L dans du *méthanol R*

Monographies
Q-S

contenant 1 pour cent *V/V* d'*acide chlorhydrique R*. Laissez reposer pendant 5 min. Il se développe une coloration jaune intense.

D. Le cromoglicate de sodium donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g de cromoglicate de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Ajoutez 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M,* la solution est colorée en rose. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution se décolore, puis vire au rouge par addition de 0,25 mL de *solution de rouge de méthyle R*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,2 g de cromoglicate de sodium dans un mélange de 1 volume d'*acétone R,* de 4 volumes de *tétrahydrofurane R* et de 6 volumes d'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *1,3-bis(2-acétyl-3-hydroxyphénoxy)-2-propanol SCR* dans du *chloroforme R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 5 volumes d'*acide acétique glacial R,* de 50 volumes d'*acétate d'éthyle R* et de 50 volumes de *toluène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale située au point de dépôt dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Oxalates. Dissolvez 0,10 g de cromoglicate de sodium dans 20 mL d'*eau R*. Ajoutez 5,0 mL de *solution de salicylate de fer R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Mesurez l'absorbance de la solution (*2.2.25*) à 480 nm. L'absorbance n'est pas inférieure à celle d'une solution témoin préparée dans les mêmes conditions avec 0,35 mg d'*acide oxalique R* au lieu de cromoglicate de sodium.

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de cromoglicate de sodium satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à 105 °C sous une pression de 300 Pa à 600 Pa en présence de *pentoxyde de disphosphore R* sur 1,000 g de cromoglicate de sodium, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 10,0 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez en chauffant 0,200 g de cromoglicate de sodium dans un mélange de 5 mL de *2-propanol R* et de 25 mL d'*éthylèneglycol R*. Refroidissez et ajoutez 30 mL de *dioxane R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 25,62 mg de $C_{23}H_{14}Na_2O_{11}$.

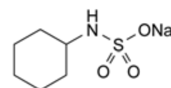
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:0774
corrigé 6.0

SODIUM (CYCLAMATE DE)

Natrii cyclamas



$C_6H_{12}NNaO_3S$ M_r 201,2
[139-05-9]

DÉFINITION

N-Cyclohexylsulfamate de sodium.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, E.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *cyclamate de sodium SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'impureté A.
   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL d'*eau R* et 2 mL de *solution de nitrate d'argent R1*, puis agitez. Il se forme un précipité cristallin blanc.

D. A 1 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau R,* 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et 4 mL de *solution de chlorure de baryum R1*. Mélangez. La solution est limpide. Ajoutez 2 mL de *solution de nitrite de sodium R*. Il se forme un précipité blanc volumineux, avec dégagement de gaz.

E. A 1 mL de solution S, ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5 g de cyclamate de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 7,5 pour la solution S.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,10, déterminé à 270 nm avec la solution S.

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Solution S.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,10 g de *cyclamate de sodium SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acide sulfamique R* (impureté A) dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, eau R, acétate d'éthyle R, propanol R* (10:10:20:70 *V/V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud, puis chauffez à 105 °C pendant 5 min.

Détection : pulvérisez la plaque encore chaude avec de la *solution concentrée d'hypochlorite de sodium R* diluée à une teneur de 5 g/L en chlore actif. Exposez à un courant d'air froid jusqu'à ce qu'un échantillon de la couche de gel de silice située au-dessous des points d'application ne présente plus qu'une très faible coloration bleue par addition d'une goutte de *solution amidonnée d'iodure de potassium R*. Evitez une exposition prolongée à l'air froid. Pulvérisez de la *solution amidonnée d'iodure de potassium R* et examinez les chromatogrammes dans les 5 min qui suivent.

Limite : solution à examiner (a) :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Impuretés B, C et D. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 2 µL de *tétradécane R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 2,00 g de cyclamate de sodium dans 20 mL d'*eau R*, ajoutez 0,5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*, puis agitez avec 30 mL de *toluène R*. Prélevez 20 mL de la phase supérieure, puis agitez avec 4 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide acétique dilué R* et d'*eau R*. Prélevez la phase inférieure, ajoutez 0,5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et 0,5 mL de solution d'étalon interne. Agitez et utilisez la phase inférieure immédiatement après séparation.

Solution témoin. Dissolvez 10,0 mg (environ 12 µL) de *cyclohexylamine R* (impureté C), 1,0 mg (environ 1,1 µL) de *dicyclohexylamine R* (impureté D) et 1,0 mg (environ 1 µL) d'*aniline R* (impureté B) dans de l'*eau R*, puis complétez à 1000 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R* (solution A). A 20,0 mL de solution A, ajoutez 0,5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*, puis extrayez avec 30 mL de *toluène R*. Prélevez 20 mL de la phase supérieure, puis agitez avec 4 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide acétique dilué R* et d'*eau R*. Prélevez la phase inférieure, ajoutez 0,5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et 0,5 mL de solution d'étalon interne. Agitez et utilisez la phase inférieure immédiatement après séparation.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 0,51 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,8 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 1	85
	1 - 9	85 → 150
	9 - 13	150
Chambre à injection		250
Détecteur		270

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1,5 µL ; utilisez un injecteur avec division à un débit de 20 mL/min.

Rétention relative par rapport à l'impureté C (temps de rétention = environ 2,3 min) : impureté B = environ 1,4 ; tétradécane = environ 4,3 ; impureté D = environ 4,5.

Limites :

– *impureté C* : au maximum 10 ppm,
– *impuretés B, D* : pour chaque impureté, au maximum 1 ppm.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,1 pour cent.

Prélevez 1,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de cyclamate de sodium.

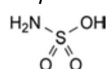
DOSAGE

Dissolvez sans chauffer 0,150 g de cyclamate de sodium dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

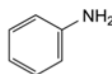
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,12 mg de $C_6H_{12}NNaO_3S$.

IMPURETÉS

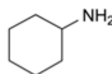
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



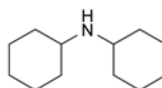
A. acide sulfamique,



B. aniline (phénylamine),



C. cyclohexanamine,



D. *N*-cyclohexylcyclohexanamine.

01/2008:0514

SODIUM (FLUORURE DE)

Natrii fluoridum

NaF M_r 41,99

[7681-49-4]

DÉFINITION

Teneur : 98,5 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. A 2 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,5 mL de *solution de chlorure de calcium R*. Il se forme un précipité blanc gélatineux qui se dissout par addition de 5 mL de *solution de chlorure ferrique R1*.

B. A environ 4 mg de fluorure de sodium, ajoutez un mélange de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*, puis agitez. La coloration vire du rouge au jaune.

C. La solution S donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez sans chauffer 2,5 g de fluorure de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 2,5 g de *nitrate de potassium R* dans 40 mL de solution S et complétez à 50 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Refroidissez à 0 °C et ajoutez 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Si la solution est incolore, le virage de l'indicateur au rouge, persistant pendant au moins 15 s, ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Si la solution est rouge, le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,25 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Fluorosilicates. Chauffez à ébullition la solution neutralisée obtenue dans l'essai de l'acidité ou alcalinité et titrez à chaud. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 0,75 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm.

Dissolvez 0,25 g de fluorure de sodium dans 10 mL d'une solution saturée d'*acide borique R* dans de l'*eau distillée R*. Ajoutez 5 mL d'*eau distillée R* et 0,6 mL d'*acide chlorhydrique R1*. Préparez le témoin avec un mélange de 0,6 mL d'*acide chlorhydrique R1*, de 5 mL de *solution à 10 ppm de sulfate (SO_4) R* et de 10 mL d'une solution saturée d'*acide borique R* dans de l'*eau distillée R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 130 °C pendant 3 h sur 1,000 g de fluorure de sodium.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de fluorure de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 60 mL avec le même solvant. Titrez par le *nitrate de lanthane 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant comme électrode indicatrice une électrode sélective de l'ion fluorure et comme électrode de référence une électrode argent-chlorure d'argent.

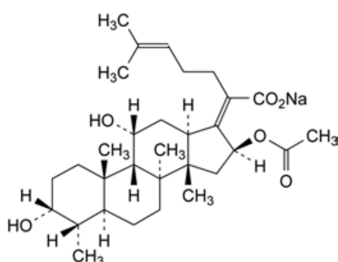
1 mL de *nitrate de lanthane 0,1 M* correspond à 12,60 mg de NaF.

Monographies Q-S

01/2008:0848

SODIUM (FUSIDATE DE)

Natrii fusidas



$C_{31}H_{47}NaO_6$ M_r 538,7
[751-94-0]

DÉFINITION

(*Z*)-*ent*-16α-(Acétyloxy)-3β,11β-dihydroxy-4β,8,14-triméthyl-18-nor-5β,10α-cholesta-17(20),24-dién-21-oate de sodium.

Substance antimicrobienne obtenue par culture de certaines souches de *Fusidium coccineum* ou par tout autre moyen.

Teneur : 97,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez 0,1 g de fusidate de sodium dans 5 mL d'*eau R*, ajoutez 5 mL de *chloroforme R* et 0,1 mL d'*acide phosphorique dilué R*. Agitez vigoureusement pendant 1 min, laissez séparer et filtrez la phase inférieure sur du coton absorbant recouvert de *sulfate de sodium anhydre R*. Répétez l'extraction avec 2 fois 5 mL de *chloroforme R* et évaporez à siccité les extraits combinés sous pression réduite. Séchez le résidu sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous pression réduite pendant 2 h et dissolvez-le dans 1 mL de *chloroforme R*.

Comparaison : *spectre de référence de l'acide fusidique de la Ph. Eur.*

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de fusidate de sodium dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 24 mg de *fusidate de diéthanolamine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *méthanol R, cyclohexane R, acide acétique glacial R, chloroforme R* (2,5:10:10:80 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Calcinez 1 g de fusidate de sodium. Le résidu donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,5 g de fusidate de sodium dans 10 mL d'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 7,5 à 9,0.

Dissolvez 0,125 g de fusidate de sodium dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de fusidate de sodium dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*acide 3-cétofusidique SCR* dans 5 mL de phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution, ajoutez 0,20 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 20 µL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125-0,15 m, Ø = 4-5 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *méthanol R*, solution d'*acide phosphorique R* à 10 g/L, *eau R*, *acétonitrile R* (10:20:20:50 *V/V/V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention du fusidate de sodium.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'acide 3-cétofusidique et au fusidate de sodium dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic dû au fusidate de sodium dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,02 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g de fusidate de sodium.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de fusidate de sodium dans 30 mL d'*eau R*, ajoutez 40 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 53,87 mg de $C_{31}H_{47}NaO_6$.

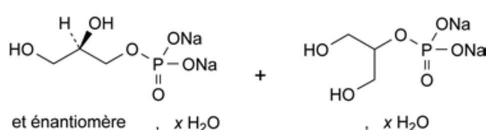
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

01/2009:1995
corrigé 6.6

SODIUM (GLYCÉROPHOSPHATE DE) HYDRATÉ

Natrii glycerophosphas hydricus



$C_3H_7Na_2O_6P,xH_2O$ M_r 216,0 (substance anhydre)

DÉFINITION

Mélange, en proportions variables, de phosphate de (2*RS*)-2,3-dihydroxypropyle de sodium et de phosphate de 2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyle de sodium. Le mélange peut contenir des proportions variables d'autres esters de glycérophosphate. Le degré d'hydratation est de 4 à 6.

Teneur : 98,0 pour cent à 105,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou cristaux, blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

B. A 0,1 g de substance à examiner, ajoutez 5 mL d'*acide nitrique dilué R*, puis portez à ébullition et maintenez l'ébullition pendant 1 min. Refroidissez. La solution donne la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

C. Dans un tube à essai muni d'un tube à dégagement, mélangez 0,1 g de substance à examiner avec 5 g d'*hydrogénosulfate de potassium R*. Chauffez fortement. Recueillez les vapeurs blanches dans 5 mL de *solution de fuchsine décolorée R*. Il se développe une coloration rouge-violet qui vire au violet après chauffage au bain-marie pendant 30 min.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* (n_2).

Glycérol et substances solubles dans l'éthanol à 96 pour cent : au maximum 1,0 pour cent.

Agitez 1,000 g de substance à examiner avec 25 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* pendant 10 min. Filtrez. Evaporez le filtrat au bain-marie et desséchez le résidu à 70 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 10 mg.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Phosphates (*2.4.11*) : au maximum 0,1 pour cent.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm.

Prélevez 3 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 25,0 pour cent à 35,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de substance à examiner dans 30 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide sulfurique 0,05 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) (n_1).

Calculez la teneur pour cent en glycérophosphate de sodium (substance anhydre) à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{216,0\left(n_1 - \frac{n_2}{4}\right)}{m\,(100 - a)}$$

a = teneur pour cent en eau,

n_1 = volume d'*acide sulfurique 0,05 M* utilisé dans le dosage, en millilitres,

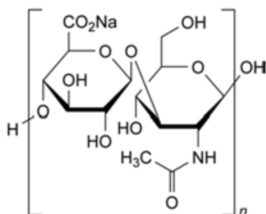
n_2 = volume d'*acide chlorhydrique 0,1 M* utilisé dans l'essai de l'alcalinité, en millilitres,

m = masse de la prise d'essai, en grammes.

01/2011:1472

SODIUM (HYALURONATE DE)

Natrii hyaluronas



$(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_n$
[9067-32-7]

DÉFINITION

Sel sodique de l'acide hyaluronique, un glycosaminoglycane composé d'unités disaccharidiques formées d'acide D-glucuronique et de *N*-acétyl-D-glucosamine. L'hyaluronate de sodium est soit extrait de la crête de coq soit obtenu par fermentation au moyen de bactéries du genre *Streptococcus*, groupes Lancefield A et C.

Teneur : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent (substance desséchée).

Viscosité intrinsèque : 90 pour cent à 120 pour cent de la valeur indiquée sur l'étiquette.

PRODUCTION

Le cas échéant, les animaux à partir desquels l'hyaluronate de sodium est obtenu répondent aux exigences de santé pour les animaux destinés à la consommation humaine.

Lorsque la production est effectuée par fermentation au moyen de bactéries gram-positives, il doit être démontré que le procédé utilisé permet de limiter ou d'éliminer les composants de la paroi cellulaire à caractère pyrogène ou inflammatoire.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, très hygroscopique, ou agrégat fibreux.

Solubilité : assez soluble ou soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence de l'hyaluronate de sodium de la Ph. Eur.*

B. L'hyaluronate de sodium donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Pesez une quantité d'hyaluronate de sodium équivalant à 0,10 g de substance desséchée et ajoutez 30,0 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L. Placez sous agitation modérée jusqu'à dissolution (environ 12 h).

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 600 nm est au maximum de 0,01.

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 8,5.

Dissolvez de l'hyaluronate de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* de façon à obtenir une solution contenant l'équivalent de 5 mg de substance desséchée par millilitre.

Viscosité intrinsèque. *L'hyaluronate de sodium est très hygroscopique et doit être protégé de l'humidité au cours de la pesée.*

Solution tampon (chlorure de sodium (0,15 M) dans de la solution tampon phosphate (0,01 M), pH 7,0). Dissolvez 0,78 g de *phosphate monosodique R* et 4,50 g de *chlorure de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 500,0 mL avec le même solvant (solution A). Dissolvez 1,79 g de *phosphate disodique R* et 4,50 g de *chlorure de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 500,0 mL avec le même solvant (solution B). Mélangez les solutions A et B jusqu'à obtention d'un pH de 7,0. Filtrez sur un filtre de verre fritté (4) (*2.1.2*).

Solution à examiner (a). Pesez 0,200 g (m_{0p}) d'hyaluronate de sodium (*NOTE : cette valeur n'est qu'indicative et doit être ajustée après la première mesure de viscosité de la solution à examiner (a)*) et complétez avec 50,0 g (m_{0s}) de solution tampon à 4 °C. Homogénéisez en plaçant sous agitation à 4 °C pendant 24 h. Pesez 5,00 g (m_{1p}) de solution et complétez avec 100,0 g (m_{1s}) de solution tampon à 25 °C. Homogénéisez en plaçant sous agitation pendant 20 min. Filtrez sur un filtre de verre fritté (100) (*2.1.2*) et jetez les 10 premiers millilitres de filtrat.

Solution à examiner (b). Pesez 30,0 g (m_{2p}) de solution à examiner (a) et complétez avec 10,0 g (m_{2s}) de solution tampon à 25 °C. Homogénéisez en plaçant sous agitation pendant 20 min. Filtrez sur un filtre de verre fritté (100) (*2.1.2*) et jetez les 10 premiers millilitres de filtrat.

Solution à examiner (c). Pesez 20,0 g (m_{3p}) de solution à examiner (a) et complétez avec 20,0 g (m_{3s}) de solution tampon à 25 °C. Homogénéisez en plaçant sous agitation pendant 20 min. Filtrez sur un filtre de verre fritté (100) (*2.1.2*) et jetez les 10 premiers millilitres de filtrat.

Solution à examiner (d). Pesez 10,0 g (m_{4p}) de solution à examiner (a) et complétez avec 30,0 g (m_{4s}) de solution tampon à 25 °C. Homogénéisez en plaçant sous agitation pendant 20 min. Filtrez sur un filtre de verre fritté (100) (*2.1.2*) et jetez les 10 premiers millilitres de filtrat.

Déterminez le temps d'écoulement (*2.2.9*) de la solution tampon (t_0) et des 4 solutions à examiner (t_1, t_2, t_3 et t_4), à 25,00 ± 0,03 °C, en utilisant un viscosimètre à niveau suspendu approprié (spécifications : constante du viscosimètre environ 0,005 mm^2/s^2, plage de viscosité cinématique de 1-5 mm^2/s, diamètre interieur du tube *R* de 0,53 mm, volume du réservoir *C* de 5,6 mL, diamètre intérieur du tube *N* de 2,8-3,2 mm), possédant un capillaire à extrémité inférieure en forme d'entonnoir. Utilisez le même viscosimètre pour toutes les mesures et effectuez chaque mesure en triple. L'essai n'est valable que si les résultats obtenus ne diffèrent pas de plus de 0,35 pour cent de la moyenne et si le temps d'écoulement t_1 est compris entre 1,6 fois et 1,8 fois t_0. Si tel n'est pas le cas, ajustez la valeur de m_{0p} et répétez l'essai.

Calcul des viscosités relatives

Les solutions d'hyaluronate de sodium et le solvant étant de densité sensiblement égale, il est possible de calculer les viscosités relatives η_{ri} (soit η_{r1}, η_{r2}, η_{r3} et η_{r4}) à partir du rapport entre les temps d'écoulement t_i obtenus respectivement pour chacune des solutions (soit t_1, t_2, t_3 et t_4) et le temps d'écoulement t_0 obtenu pour le solvant, en appliquant une correction d'énergie cinétique liée au capillaire (B = 30 800 s^3), à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{t_i - \frac{B}{t_i^2}}{t_0 - \frac{B}{t_0^2}}$$

Calcul des concentrations

Calculez la concentration c_1 (exprimée en kg/m^3) d'hyaluronate de sodium dans la solution à examiner (a) à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{m_{0\mathrm{p}} \times x \times (100 - h) \times m_{1\mathrm{p}} \times \rho_{25}}{100 \times 100 \times (m_{0\mathrm{p}} + m_{0\mathrm{s}}) \times (m_{1\mathrm{p}} + m_{1\mathrm{s}})}$$

x = teneur pour cent en hyaluronate de sodium déterminée dans le dosage,

h = perte à la dessiccation, en pour cent,

ρ_{25} = 1005 kg/m^3 (masse volumique de la solution à examiner à 25 °C).

Calculez la concentration c_2 (exprimée en kg/m^3) d'hyaluronate de sodium dans la solution à examiner (b) à l'aide de l'expression suivante :

$$c_1 \times \frac{m_{2\mathrm{p}}}{m_{2\mathrm{s}} + m_{2\mathrm{p}}}$$

Calculez la concentration c_3 (exprimée en kg/m^3) d'hyaluronate de sodium dans la solution à examiner (c) à l'aide de l'expression suivante :

$$c_1 \times \frac{m_{3\mathrm{p}}}{m_{3\mathrm{s}} + m_{3\mathrm{p}}}$$

Calculez la concentration c_4 (exprimée en kg/m^3) d'hyaluronate de sodium dans la solution à examiner (d) à l'aide de l'expression suivante :

$$c_1 \times \frac{m_{4\mathrm{p}}}{m_{4\mathrm{s}} + m_{4\mathrm{p}}}$$

Calcul de la viscosité intrinsèque

Calculez la viscosité intrinsèque $[\eta]$ à partir de la droite de régression établie par la méthode des moindres carrés suivant l'équation de Martin :

$$\log\left(\frac{\eta_r - 1}{c}\right) = \log[\eta] + k[\eta]c$$

L'antilogarithme décimal de l'ordonnée à l'origine est la viscosité intrinsèque, exprimée en m^3/kg.

Glycosaminoglycanes sulfatés : au maximum 1 pour cent, si l'hyaluronate de sodium est obtenu par extraction à partir de crête de coq.

Pour des raisons de sécurité, la manipulation de l'acide perchlorique à température élevée exige des précautions appropriées.

Solution à examiner. Dans un tube à essai de 150 mm de longueur et d'un diamètre intérieur de 16 mm, introduisez une quantité d'hyaluronate de sodium équivalant à 50,0 mg de substance desséchée et dissolvez dans 1,0 mL d'*acide perchlorique R*.

Solution témoin. Dissolvez 0,149 g de *sulfate de sodium anhydre R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Transférez 1,0 mL de cette solution dans un tube à essai de 150 mm de longueur et d'un diamètre intérieur de 16 mm et évaporez dans un bloc chauffant à 90-95 °C, puis dissolvez le résidu dans 1,0 mL d'*acide perchlorique R*.

Bouchez tous les tubes avec de la laine de verre. Placez-les dans un bloc chauffant ou un bain d'huile de silicone maintenu à 180 °C et chauffez jusqu'à obtention de solutions incolores limpides (environ 12 h). Sortez les tubes et refroidissez-les à température ambiante. Ajoutez dans chaque tube 3,0 mL d'une solution de *chlorure de baryum R* à 33,3 g/L, bouchez et agitez énergiquement. Laissez reposer pendant 30 min, puis agitez à nouveau chaque tube et mesurez l'absorbance (*2.2.25*) à 660 nm, par comparaison à de l'*eau R*.

L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure à l'absorbance de la solution témoin.

Acides nucléiques. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution S à 260 nm est au maximum de 0,5.

Protéines : au maximum 0,3 pour cent ; au maximum 0,1 pour cent si l'hyaluronate de sodium est destiné à la fabrication de préparations parentérales.

Solution à examiner (a). Dissolvez de l'hyaluronate de sodium dans de l'*eau R* de façon à obtenir une solution contenant une quantité d'hyaluronate de sodium équivalant à environ 10 mg de substance desséchée par millilitre.

Solution à examiner (b). Préparez un mélange à volumes égaux de solution à examiner (a) et d'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez une solution mère d'*albumine bovine R* à 0,5 mg/mL dans de l'*eau R*. A partir de cette solution, préparez 5 dilutions en série contenant de 5 µg/mL à 50 µg/mL d'*albumine bovine R*.

Dans des tubes à essai contenant 2,5 mL d'*eau R* (blanc), ajoutez 2,5 mL de *solution cupri-tartrique R3* récemment préparée, puis 2,5 mL de solution à examiner (a), de solution à examiner (b) ou d'une des solutions de référence, en homogénéisant après chaque addition. Après environ 10 min, ajoutez dans chaque tube 0,50 mL d'un mélange à volumes égaux de *réactif phosphomolybdotungstique R* et d'*eau R* préparé extemporanément, en homogénéisant après chaque addition. Après 30 min, mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de chaque solution à 750 nm par comparaison au blanc. A partir de la courbe d'étalonnage obtenue avec les 5 solutions de référence, calculez la teneur en protéines des solutions à examiner.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,5 pour cent.

Dissolvez 67 mg d'hyaluronate de sodium dans 100 mL d'*eau R*.

Fer : au maximum 80 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez une quantité d'hyaluronate de sodium équivalant à 0,25 g de substance desséchée dans 1 mL d'*acide nitrique R*, en chauffant au bain-marie. Refroidissez et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez 2 solutions de référence de la même manière que la solution à examiner, mais en ajoutant respectivement 1,0 mL et 2,0 mL de *solution à 10 ppm de fer (Fe) R* après dissolution de l'hyaluronate de sodium.

Source : lampe à cathode creuse au fer en utilisant une largeur de fente spectrale de 0,2 nm.

Longueur d'onde : 248,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm ; au maximum 10 ppm si l'hyaluronate de sodium est destiné à la fabrication de préparations parentérales.

1,0 g d'hyaluronate de sodium satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 20,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 100-110 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* pendant 6 h sur 0,500 g d'hyaluronate de sodium.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*). Effectuez l'essai sur 1 g d'hyaluronate de sodium.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,5 UI/mg, si l'hyaluronate de sodium est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes ; moins de 0,05 UI/mg, si l'hyaluronate de sodium est destiné à la préparation de formes pharmaceutiques administrées par voie intra-oculaire ou intra-articulaire sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Déterminez la teneur en acide glucuronique après réaction avec le carbazol comme décrit ci-après.

Réactif A. Dissolvez 0,95 g de *tétraborate de disodium R* dans 100,0 mL d'*acide sulfurique R*.

Réactif B. Dissolvez 0,125 g de *carbazol R* dans 100,0 mL d'*éthanol anhydre R*.

Solution à examiner. Préparez cette solution en triple. Dissolvez 0,170 g d'hyaluronate de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 g avec le même solvant. Prélevez 10,0 g de cette solution et complétez à 200,0 g avec de l'*eau R*.

Solution mère de référence. Dissolvez dans de l'*eau R* 0,100 g d'*acide D-glucuronique R*, préalablement desséché à masse constante sous vide sur du *pentoxyde de diphosphore R* (*2.2.32*), et complétez à 100,0 g avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez 5 dilutions de la solution mère de référence, de teneur en *acide D-glucuronique R* allant de 6,5 µg/g à 65 µg/g.

Placez dans de l'eau glacée 25 tubes à essai numérotés de 1 à 25. Introduisez dans des tubes séparés, à raison de 3 tubes par solution, 1,0 mL des 5 solutions de référence (tubes 1 à 15) et 1,0 mL des 3 solutions à examiner (tubes 16 à 24) ; dans le tube 25, placez 1,0 mL d'*eau R* (blanc). Ajoutez dans chaque tube 5,0 mL de réactif A récemment préparé et préalablement refroidi dans de l'eau glacée. Fermez hermétiquement les tubes avec des capuchons de plastique, agitez, et placez au bain-marie pendant exactement 15 min. Refroidissez dans de l'eau glacée, puis ajoutez dans chaque tube 0,20 mL de réactif B. Refermez les tubes, agitez et placez à nouveau au bain-marie pendant exactement 15 min. Refroidissez à température ambiante et mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des solutions à 530 nm, par comparaison au blanc.

A partir de la courbe d'étalonnage obtenue avec la moyenne des valeurs de l'absorbance lues pour chacune des solutions de référence, calculez la moyenne des teneurs en acide D-glucuronique des solutions à examiner.

Calculez la teneur pour cent en hyaluronate de sodium à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{c_g}{c_s} \times Z \times \frac{100}{100 - h} \times \frac{401,3}{194,1}$$

c_g = moyenne des concentrations d'acide D-glucuronique dans les solutions à examiner, en milligrammes par gramme,

c_s = moyenne des concentrations de substance à examiner dans les solutions à examiner, en milligrammes par gramme,

Z = teneur pour cent (déterminée) en $C_6H_{10}O_7$ de l'*acide D-glucuronique R*,

h = perte à la dessiccation, en pour cent,

401,3 = masse moléculaire relative d'une unité disaccharidique,

194,1 = masse moléculaire relative de l'acide glucuronique.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- la viscosité intrinsèque,
- l'origine de la substance,
- l'utilisation prévue de la substance,
- dans les cas appropriés, que la substance est appropriée à l'administration parentérale à l'exclusion de la voie intra-articulaire,
- dans les cas appropriés, que la substance est appropriée à l'administration parentérale y compris la voie intra-articulaire,
- dans les cas appropriés, que la substance est appropriée à l'administration par voie intra-oculaire.

01/2008:0677
corrigé 6.0

SODIUM (HYDROXYDE DE)

Natrii hydroxidum

NaOH M_r 40,00

[1310-73-2]

DÉFINITION

Teneur : 97,0 pour cent à 100,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : masses blanches ou sensiblement blanches à structure cristalline, présentées sous forme de pastilles, de cylindres ou de plaques, déliquescentes, absorbant facilement le dioxyde de carbone.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. pH (*2.2.3*) : au minimum 11,0.

Dissolvez 0,1 g d'hydroxyde de sodium dans 10 mL d'*eau R*. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

B. 2 mL de solution S (voir Essai) donnent la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. *Effectuez l'opération décrite ci-après avec précaution.* Dissolvez 5,0 g d'hydroxyde de sodium dans 12 mL d'*eau distillée R*. Ajoutez 17 mL d'*acide chlorhydrique R1*, neutralisez à pH 7 avec de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g d'hydroxyde de sodium dans 10 mL d'*eau R*.

Carbonates : au maximum 2,0 pour cent, calculé en Na_2CO_3 comme déterminé dans le dosage.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 50 ppm.

Dissolvez 1,0 g d'hydroxyde de sodium dans 5 mL d'*eau R* et acidifiez la solution avec environ 4 mL d'*acide nitrique R*. Complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution, sans addition ultérieure d'*acide nitrique dilué R*, satisfait à l'essai.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 50 ppm.

Dissolvez 3,0 g d'hydroxyde de sodium dans 6 mL d'*eau distillée R* et neutralisez à pH 7 avec de l'*acide chlorhydrique R* (environ 7,5 mL). Complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm, déterminé avec la solution S.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez 2,000 g d'hydroxyde de sodium dans environ 80 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 1 M* en présence de 0,3 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Ajoutez ensuite 0,3 mL de *solution de méthylorange R* et continuez le titrage par l'*acide chlorhydrique 1 M*.

1 mL de l'*acide chlorhydrique 1 M* utilisé dans la 2e partie du titrage correspond à 0,1060 g de Na_2CO_3.

1 mL de l'*acide chlorhydrique 1 M* utilisé dans les 2 titrages correspond à 40,00 mg d'alcali total, calculé en NaOH.

CONSERVATION

En récipient étanche, en matière non métallique.

01/2008:0196
corrigé 6.0

SODIUM (IODURE DE)

Natrii iodidum

NaI M_r 149,9
[7681-82-5]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, hygroscopiques.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) donne les réactions des iodures (*2.3.1*).

B. La solution S donne les réactions du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g d'iodure de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Alcalinité. A 12,5 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,7 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Iodates. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,25 mL de *solution d'amidon exempte d'iodure R* et 0,2 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Laissez reposer à l'abri de la lumière pendant 2 min. Il ne se développe pas de coloration bleue.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 150 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Thiosulfates. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution d'amidon R* et 0,1 mL d'*iode 0,005 M*. Il apparaît une coloration bleue.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,00 g d'iodure de sodium.

DOSAGE

Dissolvez 1,300 g d'iodure de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 20,0 mL de cette solution et ajoutez 40 mL d'*acide chlorhydrique R*. Titrez par l'*iodate de potassium 0,05 M* jusqu'à virage du rouge au jaune. Ajoutez 5 mL de *chloroforme R* et, en agitant énergiquement, continuez le titrage jusqu'à décoloration de la couche chloroformique.

1 mL d'*iodate de potassium 0,05 M* correspond à 14,99 mg de NaI.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2011:1151

SODIUM (LACTATE DE), SOLUTION DE

Natrii lactatis solutio

DÉFINITION

Solution d'un mélange des énantiomères de 2-hydroxypropanoate de sodium en proportions approximativement équivalentes.

Teneur : au minimum 50 pour cent *m/m*, teneur déclarée, de 2-hydroxypropanoate de sodium ($C_3H_5NaO_3$; M_r 112,1) et 96,0 pour cent à 104,0 pour cent de la quantité de lactate de sodium indiquée sur l'étiquette.

CARACTÈRES

Aspect : liquide légèrement sirupeux, limpide, incolore.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. A 0,1 mL de solution de lactate de sodium, ajoutez 10 mL d'*eau R*. 5 mL de solution donnent la réaction des lactates (*2.3.1*).

B. La solution de lactate de sodium donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Prélevez une quantité de solution de lactate de sodium correspondant à 40,0 g de lactate de sodium et complétez à 200 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aspect de la solution. La solution de lactate de sodium est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 9,0 pour la solution de lactate de sodium.

Sucres réducteurs et saccharose. A 5 mL de solution de lactate de sodium, ajoutez 0,2 mL de *solution de sulfate de cuivre R* et 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. La solution est bleue et limpide, même après chauffage à ébullition. Ajoutez à la solution chaude 4 mL d'*acide chlorhydrique R*. Chauffez à ébullition pendant 1 min. Ajoutez 6 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et portez de nouveau à ébullition. La solution est bleue et limpide.

Méthanol. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.24*).

Limite :

– *méthanol* : au maximum 50 ppm, calculé par rapport au lactate de sodium, si la solution de lactate de sodium est destinée à la fabrication de préparations parentérales ou de solutions pour dialyse, hémodialyse ou hémofiltration.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 50 ppm exprimé par rapport au lactate de sodium.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai des chlorures.

Oxalates et phosphates. A 1 mL de solution de lactate de sodium, ajoutez 15 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 2 mL de *solution de chlorure de calcium R*. Chauffez à 75 °C pendant

5 min. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 1 mL de solution de lactate de sodium, de 15 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 2 mL d'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm exprimé par rapport au lactate de sodium.

A 7,5 mL de solution S, ajoutez 1,9 mL d'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai des sulfates sans ajouter 0,5 mL d'*acide acétique R*. Acidifiez la solution témoin avec 0,05 mL d'*acide chlorhydrique R1* au lieu de 0,5 mL d'*acide acétique R*.

Aluminium : au maximum 0,1 ppm, si la solution de lactate de sodium est destinée à la fabrication de préparations parentérales ou de solutions pour dialyse, hémodialyse ou hémofiltration.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*). Pour la préparation des solutions utilisez un matériel exempt d'aluminium ou qui n'est pas susceptible de céder de l'aluminium dans les conditions d'utilisation (verre, polyéthylène, etc.).

Solution de modificateur. Dissolvez 100,0 g de *nitrate d'ammonium R* dans un mélange de 4 mL d'*acide nitrique R* et de 50 mL d'*eau R* et complétez à 200 mL avec de l'*eau R*.

Solution à blanc. Prélevez 2,0 mL de solution de modificateur et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. A 5,0 g de solution de lactate de sodium, ajoutez 2,0 mL de solution de modificateur et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez extemporanément les solutions de référence (0,010 ppm à 0,050 ppm d'aluminium) à partir de la *solution à 200 ppm d'aluminium (Al) R*.

Source : lampe à cathode creuse à l'aluminium.

Longueur d'onde : 309,3 nm.

Dispositif d'atomisation : four de graphite.

Gaz vecteur : *argon R*.

Conditions : l'appareil est équipé d'un système de correction d'absorption non spécifique. Chauffez le four à 120 °C pendant une durée en secondes égale au nombre de microlitres de solution introduits dans l'appareil, puis à 1000 °C pendant 30 s et, enfin, à 2700 °C pendant 6 s.

Baryum. A 10 mL de solution S, ajoutez 10 mL de *solution de sulfate de calcium R*. Laissez reposer pendant 30 min. Si la solution présente une opalescence (*2.2.1*), celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 10 mL de solution S et de 10 mL d'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm exprimé par rapport au lactate de sodium.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai du fer.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm exprimé par rapport au lactate de sodium.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 5 UI/g, si la solution de lactate de sodium est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Dissolvez une quantité de solution de lactate de sodium correspondant à 75,0 mg de lactate de sodium dans un mélange de 10 mL d'*acide acétique glacial R* et de 20 mL d'*anhydride acétique R*. Laissez reposer pendant 15 min. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 11,21 mg de $C_3H_5NaO_3$.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour dialyse, hémodialyse et hémofiltration,
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales,
– la teneur déclarée en lactate de sodium.

01/2008:2033

SODIUM ((*S*)-LACTATE DE), SOLUTION DE

Natrii (*S*)-lactatis solutio

DÉFINITION

Teneur : au minimum 50,0 pour cent *m/m* de (*S*)-2-hydroxypropanoate de sodium ($C_3H_5NaO_3$; M_r 112,1) et 96,0 pour cent à 104,0 pour cent de la quantité de lactate de sodium indiquée sur l'étiquette, dont au minimum 95,0 pour cent sous forme d'énantiomère (*S*).

CARACTÈRES

Aspect : liquide légèrement sirupeux, limpide, incolore.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'alcool.

IDENTIFICATION

A. A 0,1 mL de solution de (*S*)-lactate de sodium, ajoutez 10 mL d'*eau R*. 5 mL de solution donnent la réaction des lactates (*2.3.1*).

B. La solution de (*S*)-lactate de sodium donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

C. La solution de (*S*)-lactate de sodium satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solution S. Prélevez une quantité de solution de (*S*)-lactate de sodium correspondant à 40,0 g de lactate de sodium et complétez à 200 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aspect de la solution. La solution de (*S*)-lactate de sodium est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 9,0 pour la solution de (*S*)-lactate de sodium

Sucres réducteurs et saccharose. A 5 mL de solution de (*S*)-lactate de sodium, ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 0,2 mL de *solution de sulfate de cuivre R*. La solution est bleue et limpide, même après chauffage à ébullition. Ajoutez à la solution chaude 4 mL d'*acide chlorhydrique R*. Chauffez à ébullition pendant 1 min. Ajoutez 6 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et portez de nouveau à ébullition. La solution est bleue et limpide.

Méthanol. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.24*).

Limite :

– *méthanol* : au maximum 50 ppm, calculé par rapport au lactate de sodium, si la solution de (*S*)-lactate de sodium est destinée à la fabrication de préparations parentérales ou de solutions pour dialyse, hémodialyse ou hémofiltration.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 50 ppm exprimé par rapport au lactate de sodium.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures.

Oxalates et phosphates. A 1 mL de solution de (*S*)-lactate de sodium, ajoutez 15 mL d'*alcool R* et 2 mL de *solution de chlorure de calcium R*. Chauffez à 75 °C pendant 5 min. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'une solution témoin préparée

simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 1 mL de solution de (*S*)-lactate de sodium, de 15 mL d'*alcool R* et de 2 mL d'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm exprimé par rapport au lactate de sodium.

Prélevez 7,5 mL de solution S, ajoutez 1,9 mL d'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates sans ajouter 0,5 mL d'*acide acétique R*. Acidifiez la solution témoin avec 0,05 mL d'*acide chlorhydrique R1* au lieu de 0,5 mL d'*acide acétique R*.

Aluminium : au maximum 0,1 ppm, si la solution de (*S*)-lactate de sodium est destinée à la fabrication de préparations parentérales ou de solutions pour dialyse, hémodialyse ou hémofiltration.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*). Pour la préparation des solutions, utilisez un matériel exempt d'aluminium ou qui n'est pas susceptible de céder de l'aluminium dans les conditions d'utilisation (verre, polyéthylène, etc.).

Solution de modificateur. Dissolvez 100,0 g de *nitrate d'ammonium R* dans un mélange de 50 mL d'*eau R* et de 4 mL d'*acide nitrique R* et complétez à 200 mL avec de l'*eau R*.

Solution à blanc. Prélevez 2,0 mL de solution de modificateur et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. A 1,25 g de solution de (*S*)-lactate de sodium, ajoutez 2,0 mL de solution de modificateur et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez extemporanément les solutions de référence (0,010 ppm à 0,050 ppm d'aluminium) à partir de la *solution à 200 ppm d'aluminium (Al) R*.

Source : lampe à cathode creuse à l'aluminium.

Longueur d'onde : 309,3 nm.

Dispositif d'atomisation : four de graphite.

Gaz vecteur : *argon R*.

Conditions : l'appareil est équipé d'un système de correction d'absorption non spécifique. Chauffez le four à 120 °C pendant une durée en secondes égale au nombre de microlitres de solution introduits dans l'appareil, puis à 1000 °C pendant 30 s et, enfin, à 2700 °C pendant 6 s.

Baryum. A 10 mL de solution S, ajoutez 10 mL de *solution de sulfate de calcium R*. Laissez reposer pendant 30 min. Si la solution présente une opalescence (*2.2.1*), celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 10 mL de solution S et de 10 mL d'*eau distillée R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm exprimé par rapport au lactate de sodium.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite du fer.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm exprimé par rapport au lactate de sodium.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 5 UI/g, si la solution de (*S*)-lactate de sodium est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Dissolvez une quantité de solution de (*S*)-lactate de sodium correspondant à 75,0 mg de lactate de sodium dans un mélange de 10 mL d'*acide acétique glacial R* et de 20 mL d'*anhydride acétique R*. Laissez reposer pendant 15 min. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 11,21 mg de $C_3H_5NaO_3$.

Enantiomère (*S*)

Introduisez une quantité de solution de (*S*)-lactate de sodium équivalente à 2,50 g de lactate de sodium dans une fiole jaugée de 50 mL. Ajoutez 30 mL environ d'*eau R* et 5,0 g de *molybdate d'ammonium R*, dissolvez, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Mesurez l'angle de rotation optique (*2.2.7*). Calculez la teneur pour cent en énantiomère (*S*) utilisant l'expression :

$$50 + \left(24,04 \times \alpha \times \frac{5,0}{m} \times \frac{50}{c}\right)$$

α = angle de rotation optique (valeur absolue),

m = masse de la prise d'essai, en grammes,

c = teneur pour cent en $C_3H_5NaO_3$ dans la substance à examiner.

Les complexe formé avec le (*S*)-lactate de sodium est lévogyre dans ces conditions d'essai.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour dialyse, hémodialyse et hémofiltration,
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales,
– la teneur déclarée en lactate de sodium.

01/2008:0098

SODIUM (LAURILSULFATE DE)

Natrii laurilsulfas

DÉFINITION

Mélange d'alkylsulfates de sodium constitués principalement par le dodécylsulfate de sodium ($C_{12}H_{25}NaO_4S$; M_r 288,4).

Teneur :

– *alkylsulfates de sodium* : au minimum 85,0 pour cent, exprimés en $C_{12}H_{25}NaO_4S$.

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou cristaux, blancs ou jaune pâle.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau en formant une solution opalescente, partiellement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 0,1 g de laurilsulfate de sodium dans 10 mL d'*eau R* et agitez. Il se forme une mousse abondante.

B. Mélangez 0,1 mL de la solution obtenue dans l'identification A avec 0,1 mL d'une solution de *bleu de méthylène R* à 1 g/L et 2 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Ajoutez 2 mL de *chlorure de méthylène R* et agitez. Il se développe une intense coloration bleue dans la phase de chlorure de méthylène.

C. Mélangez environ 10 mg de laurilsulfate de sodium avec 10 mL d'*éthanol anhydre R*. Chauffez au bain-marie à ébullition en agitant fréquemment. Filtrez immédiatement et évaporez l'éthanol. Dissolvez le résidu dans 8 mL d'*eau R*, ajoutez 3 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et évaporez la solution à la moitié de son volume, puis laissez refroidir. Séparez par filtration les alcools gras solidifiés. Au filtrat, ajoutez 1 mL de *solution de chlorure de baryum R1*. Il se forme un précipité cristallin blanc.

D. Calcinez 0,5 g de laurilsulfate de sodium. Le résidu donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Alcalinité. Dissolvez 1,0 g de laurilsulfate de sodium dans 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de phénol R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Alcools non estérifiés : au maximum 4 pour cent.

Dissolvez 10 g de laurilsulfate de sodium dans 100 mL d'*eau R*, ajoutez 100 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et agitez la solution avec 3 fois 50 mL de *pentane R*, en ajoutant du *chlorure de sodium R* si nécessaire pour faciliter la séparation en 2 phases. Réunissez les phases organiques et lavez avec 3 fois 50 mL d'*eau R*, séchez la solution organique sur du *sulfate de sodium anhydre R*, filtrez et évaporez au bain-marie jusqu'à évaporation complète du solvant. Chauffez le résidu à 105 °C pendant 15 min et refroidissez. La masse du résidu est au maximum de 0,4 g.

Chlorure de sodium et sulfate de sodium : au maximum 8,0 pour cent pour la somme des teneurs pour cent.

Chlorure de sodium. Dissolvez 5,00 g de laurilsulfate de sodium dans 50 mL d'*eau R*. Ajoutez, goutte à goutte, de l'*acide nitrique dilué R* jusqu'à ce que la solution soit neutre au *papier tournesol bleu R*. Ajoutez 2 mL de *solution de chromate de potassium R* et titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 5,844 mg de NaCl.

Sulfate de sodium. Dissolvez 0,500 g de laurilsulfate de sodium dans 20 mL d'*eau R*, en chauffant doucement si nécessaire, et ajoutez 1 mL d'une solution de *dithizone R1* à 0,5 g/L dans de l'*acétone R*. Si la solution est rouge, ajoutez goutte à goutte de l'*acide nitrique 1 M* jusqu'à virage au vert-bleu. Ajoutez 2,0 mL de *solution d'acide dichloracétique R* et 80 mL d'*acétone R*. Titrez par le *nitrate de plomb 0,01 M* jusqu'à obtention d'une coloration rouge-violet ou rouge-orange persistante. Effectuez un tirage à blanc.

1 mL de *nitrate de plomb 0,01 M* correspond à 1,420 mg de Na_2SO_4.

DOSAGE

Dissolvez 1,15 g de laurilsulfate de sodium dans de l'*eau R*, en chauffant si nécessaire, et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Prélevez 20,0 mL de solution, puis ajoutez 15 mL de *chloroforme R* et 10 mL d'*indicateur mixte au bromure de dimidium-bleu sulfan R*. Titrez par le *chlorure de benzéthonium 0,004 M*, en agitant énergiquement et en laissant les phases se séparer avant chaque addition, jusqu'à disparition de la coloration rose de la phase chloroformique et apparition d'une coloration bleu-gris.

1 mL de *chlorure de benzéthonium 0,004 M* correspond à 1,154 mg d'alkylsulfates de sodium, exprimés en $C_{12}H_{25}NaO_4S$.

01/2008:0849

SODIUM (MÉTABISULFITE DE)

Natrii metabisulfis

$Na_2S_2O_5$ M_r 190,1
[7681-57-4]

DÉFINITION

Métabisulfite de sodium aussi appelé disulfite de sodium.

Teneur : 95,0 pour cent à 100,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. pH (voir Essai).
B. A 0,4 mL de *solution d'iodure de potassium iodée R*, ajoutez 8 mL d'*eau distillée R* et 1 mL de solution S diluée au 1/10 avec de l'*eau distillée R*. La solution est incolore et donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).
C. La solution S donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 5,0 pour la solution S.

Thiosulfates. A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. La solution reste limpide (*2.2.1*) pendant au moins 15 min.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 5 ppm.

Dans une capsule, mélangez 0,20 g de substance à examiner et 2 mL d'*eau R*. Ajoutez, goutte à goutte, 1,5 mL d'*acide nitrique R*. Evaporez le mélange au bain-marie à siccité. Chauffez ensuite à la flamme jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de vapeurs. Reprenez le résidu par 25 mL d'*eau R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm, déterminé avec la solution S.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dans un creuset de silice, introduisez 40 mL de solution S. Ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique R* et évaporez à siccité. Dissolvez le résidu dans 19 mL d'*eau R* et ajoutez 1 mL d'une solution de *fluorure de sodium R* à 40 g/L. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans 50,0 mL d'*iode 0,05 M*. Ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* ajouté en fin de titrage.

1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 4,753 mg de $Na_2S_2O_5$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1565
corrigé 6.3

SODIUM (MOLYBDATE DE) DIHYDRATÉ

Natrii molybdas dihydricus

$MoNa_2O_4,2H_2O$ M_r 241,9
[10102-40-6]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Perte à la dessiccation (voir Essai).
B. Dissolvez 0,2 g de substance à examiner dans 5 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide nitrique R* et d'*eau R*, puis ajoutez 0,1 g de *chlorure d'ammonium R*. Ajoutez 0,3 mL de *solution de phosphate disodique R* et chauffez lentement à 50-60 °C. Il se forme un précipité jaune.

C. Dissolvez 0,15 g de substance à examiner dans 2 mL d'*eau R*, la solution donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Chlorures : au maximum 50 ppm.

A 10 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide nitrique R* et d'*eau R*, ajoutez en agitant 10 mL de solution S. Ajoutez 1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M*. Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée après 5 min que celle d'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière avec 2 mL de *solution à 50 ppm de chlorure (Cl) R*.

Phosphates : au maximum 200 ppm.

Dissolvez, en chauffant, 2,0 g de substance à examiner dans 13 mL d'*eau R*. Dans la solution encore chaude, dissolvez 8,0 g de *nitrate d'ammonium R1*. Ajoutez cette solution à 27 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide nitrique R* et d'*eau R*. Si la solution présente une coloration jaune ou une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée dans les 3 h que celle d'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière comme suit : dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans 12 mL d'*eau R* et ajoutez 1 mL de *solution à 200 ppm de phosphate* (PO_4) *R*.

Ammonium (*2.4.1, Procédé B*) : au maximum 10 ppm, déterminé sur 0,10 g de substance à examiner.

Préparez le témoin avec 1 mL de *solution à 1 ppm d'ammonium* (NH_4) *R*.

Métaux lourds : au maximum 10 ppm.

A 10 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*eau R*, 6 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 168 g/L et 2 mL d'*ammoniaque concentrée R* (solution A). A 0,5 mL de *réactif au thioacétamide R*, ajoutez un mélange de 15 mL de solution A et de 5 mL d'*eau R*. Si la solution présente une coloration, celle-ci n'est pas plus prononcée après 2 min que celle d'une solution témoin préparée simultanément comme suit : à 0,5 mL de *réactif au thioacétamide R* ajoutez un mélange de 5 mL de solution A, de 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R* et de 14 mL d'*eau R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 14,0 pour cent à 16,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 140 °C pendant 3 h sur 1,000 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans 30 mL d'*eau R*, ajoutez 0,5 g d'*hexaméthylènetétramine R* et 0,1 mL d'une solution d'*acide nitrique R* à 250 g/L. Chauffez à 60 °C. Titrez par le *nitrate de plomb 0,05 M* en présence du *sel monosodique de 4-(2-pyridylazo)résorcinol R*.

1 mL de *nitrate de plomb 0,05 M* correspond à 10,30 mg de Na_2MoO_4.

01/2008:1996

SODIUM (NITRITE DE)

Natrii nitris

$NaNO_2$ M_r 69,0

[7632-00-0]

DÉFINITION

Teneur : 98,5 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : cristaux ou masse incolores, ou bâtonnets jaunâtres, hygroscopiques.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Prélevez 1 mL de solution S1 (voir Essai) et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. A 0,1 mL de cette solution, ajoutez 1 mL de *solution d'acide sulfanilique R1*. Laissez reposer pendant 2-3 min, puis ajoutez 1 mL de *solution de β-naphtol R* et 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il se développe une coloration rouge intense.

B. A 1 mL de la solution préparée pour l'identification A, ajoutez 3 mL d'une solution de *phénazone R* à 20 g/L et 0,4 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Il se développe une coloration vert intense.

C. A 0,15 mL de solution S1, ajoutez 0,35 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (b) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S1. Dissolvez 2,5 g de nitrite de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Solution S2. Dissolvez 3 g de nitrite de sodium dans de l'*eau distillée R*. Ajoutez avec précaution 10 mL d'*acide nitrique R* et évaporez à siccité. Dissolvez le résidu dans 10 mL d'*eau distillée R*, neutralisez par la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 30 mL avec de l'*eau distillée R*.

Aspect de la solution. La solution S1 est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S1, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de phénol R*, puis 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est rouge. Ajoutez 0,3 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est jaune.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S2 et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 7,5 mL de solution S2 et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S2 et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sous vide sur 1,000 g de nitrite de sodium.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de nitrite de sodium dans 100,0 mL d'*eau R*. Introduisez 20,0 mL de solution dans une fiole conique contenant 30,0 mL de *sulfate de cérium 0,1 M*, en agitant sans interruption et en maintenant la pointe de la pipette sous la surface du liquide. Bouchez immédiatement la fiole et laissez reposer pendant 2 min. Ajoutez 10 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 200 g/L et 2 mL de *solution d'amidon R*.

Tout en maintenant sous agitation constante, titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* jusqu'à disparition de la coloration bleue. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *sulfate de cérium 0,1 M* correspond à 3,45 mg de $NaNO_2$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0565

SODIUM (NITROPRUSSIATE DE)

Natrii nitroprussias

$Na_2[Fe(CN)_5(NO)],2H_2O$ M_r 298,0
[13755-38-9]

DÉFINITION

Pentacyanonitrosylferrate (III) de sodium dihydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou cristaux brun-rouge.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,700 g de nitroprussiate de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Examinez la solution immédiatement après dissolution.

Région spectrale : 350-600 nm.

Maximum d'absorption : à 395 nm.

Epaulement : à environ 510 nm.

Minimum d'absorption : à 370 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 0,65 à 0,80.

B. Dissolvez environ 20 mg de nitroprussiate de sodium dans 2 mL d'*eau R* et ajoutez 0,1 mL de *solution de sulfure de sodium R*. Il apparaît une intense coloration rouge-violet.

C. Dissolvez 50 mg de nitroprussiate de sodium dans 1 mL d'*eau R*. Acidifiez la solution par addition d'*acide chlorhydrique R*. Une goutte de solution dans une flamme oxydante produit une coloration jaune persistante.

ESSAI

Matières insolubles : au maximum 100 ppm.

Dissolvez 10 g de nitroprussiate de sodium dans 50 mL d'*eau R* sans chauffer. Laisser reposer pendant 30 min et filtrez sur un filtre de verre fritté (16) (*2.1.2*). Lavez le filtre à l'*eau R* froide jusqu'à ce que le filtrat soit incolore. Desséchez le résidu sur le filtre à 105 °C. La masse du résidu est au maximum de 1 mg.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Dans un creuset de métal (nickel), mélangez 1,0 g de nitroprussiate de sodium avec 8 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 200 g/L. Chauffez doucement et évaporez avec précaution à siccité sur une petite flamme. Chauffez jusqu'au rouge sombre pendant 30 min. Laissez refroidir et reprenez le résidu solide avec 3 fois 8 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Filtrez les fractions acides sur un papier filtre et collectez les filtrats. Acidifiez le filtrat au *papier tournesol R* en ajoutant si nécessaire quelques gouttes d'*acide sulfurique dilué R*. Lavez le creuset et le papier filtre avec 3 fois 10 mL d'*eau R*, ajoutez les eaux de lavage à la solution d'acide sulfurique et complétez à 60 mL avec de l'*eau R*. Mélangez.

Ferricyanures : au maximum 200 ppm.

Dissolvez 1,25 g de nitroprussiate de sodium dans la *solution tampon acétate pH 4,6 R* et complétez à 50,0 mL avec la même solution tampon. Utilisez 3 ballons jaugés de 50 mL (*A, B, C*). Dans le ballon *B*, introduisez 1,0 mL de *solution à 50 ppm de ferricyanure [Fe(CN)$_6$] R*. Dans les ballons *A* et *B*, introduisez 1 mL d'une solution de *sulfate ferreux et d'ammonium R* à 5 g/L. Dans chacun des 3 ballons, ajoutez 10,0 mL de solution de nitroprussiate de sodium et complétez le contenu de chaque ballon à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer pendant 30 min. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution dans le ballon *A* à 720 nm en utilisant la solution dans le ballon *C* comme liquide de compensation et mesurez l'absorbance de la solution dans le ballon *B* à la même longueur d'onde en utilisant la solution dans le ballon *A* comme liquide de compensation. L'absorbance de la solution dans le ballon *A* n'est pas supérieure à celle de la solution dans le ballon *B*.

Ferrocyanures : au maximum 200 ppm.

Dissolvez 4,0 g de nitroprussiate de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Utilisez 3 ballons jaugés de 50 mL (*A, B, C*). Dans le ballon *B*, introduisez 2,0 mL de *solution à 100 ppm de ferrocyanure [Fe(CN)$_6$] R*. Dans les ballons *A* et *B*, introduisez 1 mL de *solution de chlorure ferrique R2*. Dans chacun des 3 ballons, ajoutez 25,0 mL de la solution de nitroprussiate de sodium et complétez le contenu de chaque ballon à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer pendant 30 min. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution dans le ballon *A* à 695 nm en utilisant la solution dans le ballon *C* comme liquide de compensation et mesurez l'absorbance de la solution dans le ballon *B* à la même longueur d'onde en utilisant la solution dans le ballon *A* comme liquide de compensation. L'absorbance de la solution dans le ballon *A* n'est pas supérieure à celle de la solution dans le ballon *B*.

Sulfates : au maximum 100 ppm.

Solution à examiner. Dissolvez 3,6 g de nitroprussiate de sodium dans 120 mL d'*eau distillée R*. Ajoutez, tout en mélangeant, 4 mL de *solution à 10 ppm de sulfate (SO_4) R* et 20 mL d'une solution de *chlorure de cuivre R* à 250 g/L et complétez à 150,0 mL avec de l'*eau distillée R*. Laissez reposer pendant 16 h et filtrez ou centrifugez jusqu'à obtention d'une solution bleu clair limpide.

Solution témoin. A 40 mL de *solution à 10 ppm de sulfate (SO_4) R*, ajoutez 80 mL d'*eau distillée R*, 12-13 mL d'une solution de *chlorure de cuivre R* à 250 g/L et complétez à 150,0 mL avec de l'*eau distillée R*. Le volume de la solution de chlorure de cuivre utilisé est tel qu'il permet d'obtenir une coloration comparable à celle de la solution à examiner.

Laissez reposer les solutions. Filtrez chacune d'elles et rejetez les premiers 25 mL. A 100 mL de chaque filtrat, ajoutez 0,5 mL d'*acide acétique R* et mélangez. Ajoutez 2 mL d'une solution de *chlorure de baryum R* à 250 g/L et mélangez de nouveau. Si la solution à examiner présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle de la solution témoin.

Eau (*2.5.12*) : 9,0 pour cent à 15,0 pour cent, déterminé sur 0,250 g de nitroprussiate de sodium.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de nitroprussiate de sodium dans 100 mL d'*eau R* et ajoutez 0,1 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant un système d'électrodes argent-sulfate mercureux.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 13,10 mg de $Na_2[Fe(CN)_5(NO)]$.

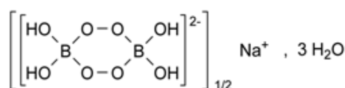
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1997
corrigé 6.0

SODIUM (PERBORATE DE) HYDRATÉ

Natrii perboras hydricus



$NaBO_3,4H_2O$ ou $NaBO_2,H_2O_2,3H_2O$ M_r 153,9

DÉFINITION

Teneur : 96,0 pour cent à 103,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : cristaux prismatiques incolores ou poudre blanche ou sensiblement blanche, stable sous sa forme cristalline.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, avec une lente décomposition. Le perborate de sodium hydraté se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux.

IDENTIFICATION

A. Mélangez 1 mL d'une solution saturée de perborate de sodium hydraté avec un mélange de 1 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 0,2 mL d'une solution de *dichromate de potassium R* à 70 g/L. Agitez avec 2 mL d'*éther R* et laissez reposer. Il apparaît une coloration bleue dans la phase éthérée.

B. Le mélange obtenu en traitant environ 100 mg de perborate de sodium hydraté par 0,1 mL d'*acide sulfurique R* et 5 mL de *méthanol R* brûle avec une flamme verdâtre lorsqu'il est enflammé.

C. Le perborate de sodium hydraté donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 330 ppm.

Dissolvez 0,15 g de perborate de sodium hydraté dans 15 mL d'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 1,2 pour cent.

Dissolvez 0,13 g de perborate de sodium hydraté dans 150 mL d'*eau distillée R*. 15 mL de solution satisfont à l'essai limite des sulfates.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,5 g de perborate de sodium hydraté dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, en chauffant, puis évaporez à siccité en maintenant sous agitation et dissolvez le résidu dans 25 mL d'*eau R* chaude. Prélevez 5 mL de la solution obtenue et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite du fer.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de la solution obtenue dans l'essai du fer satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de perborate de sodium hydraté dans 50,0 mL d'*eau R*. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 10 mL d'*acide sulfurique dilué R* et titrez par le *permanganate de potassium 0,02 M*.

1 mL de *permanganate de potassium 0,02 M* correspond à 7,693 mg de NaH_8BO_7.

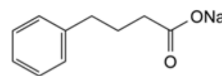
CONSERVATION

En récipient étanche.

04/2008:2183

SODIUM (PHÉNYLBUTYRATE DE)

Natrii phenylbutyras



$C_{10}H_{11}NaO_2$ M_r 186,2
[1716-12-7]

DÉFINITION

4-Phénylbutanoate de sodium.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *phénylbutyrate de sodium SCR*.

B. Dissolvez 0,15 g de phénylbutyrate de sodium dans 2 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 7,5.

Dissolvez 0,20 g de phénylbutyrate de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Impureté C. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution de silylation. A 2 mL de *N,O-bis(triméthylsilyl)-trifluoroacétamide R*, ajoutez 0,04 mL de *chlorotriméthyl-silane R*, puis mélangez.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de phénylbutyrate de sodium dans 3 mL d'*eau R* et ajoutez 0,5 mL d'*acide chlorhydrique R*. Extrayez avec 2 fois 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Réunissez les extraits au chlorure de méthylène dans un flacon à capuchon vissé, évaporez à siccité, puis ajoutez 0,5 mL de solution de silylation. Fermez le flacon et chauffez à 70 ± 5 °C pendant 20 min.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté C de phénylbutyrate de sodium SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*. Transférez 1,0 mL de cette solution dans un flacon à capuchon vissé, évaporez à siccité, puis ajoutez 0,5 mL de solution de silylation. Fermez le flacon et chauffez à 70 ± 5 °C pendant 20 min.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de phénylbutyrate de sodium dans 25 mL d'*eau R*. A 3 mL de cette solution, ajoutez 0,1 mL d'*acide chlorhydrique R*. Extrayez avec 2 fois 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Réunissez les extraits au chlorure de méthylène dans un flacon à capuchon vissé et ajoutez 2 mL de solution témoin (a). Evaporez à siccité, puis ajoutez 0,5 mL de solution de silylation. Fermez le flacon et chauffez à 70 ± 5 °C pendant 20 min.

Colonne :
– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 1,0 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 0,9 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 5	50
	5 - 27	50 → 270
	27 - 32	270
Chambre à injection		270
Détecteur		270

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Rétention relative par rapport au phénylbutyrate (temps de rétention = environ 20 min) : impureté C = environ 0,98.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté C et au phénylbutyrate.

Limite :

– *impureté C* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de phénylbutyrate de sodium dans 10 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (a). Dissolvez 4,0 mg d'*α-tétralone R* (impureté B) dans 10 mL de *méthanol R* et complétez à 200,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,20 g de phénylbutyrate de sodium dans 10 mL de *méthanol R,* ajoutez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (d). Dissolvez 5,0 mg d'*acide 3-benzoyl-propionique R* (impureté A) dans 2,5 mL de *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile : *acide acétique glacial R, méthanol R, eau R* (1:49:50 *V/V/V*).

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 245 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du phénylbutyrate.

Rétention relative par rapport au phénylbutyrate (temps de rétention = environ 17 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 6 entre les pics dus à l'impureté B et au phénylbutyrate.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,01 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,05 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent),
– *limite d'exclusion des impuretés autres que B* : 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,03 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de phénylbutyrate de sodium dans un mélange de 25 volumes d'*eau R* et de 75 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R* puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 25 volumes d'*eau R* et de 75 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R.*

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 2,00 g de phénylbutyrate de sodium.

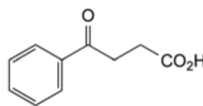
DOSAGE

Dispersez 0,150 g de phénylbutyrate de sodium dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. L'opalescence de la solution disparaît au cours du titrage. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

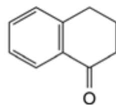
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 18,62 mg de $C_{10}H_{11}NaO_2$.

IMPURETÉS

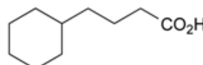
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. acide 4-oxo-4-phénylbutanoïque (acide 3-benzoyl-propionique),



B. 3,4-dihydronaphtalén-1(2*H*)-one (α-tétralone),

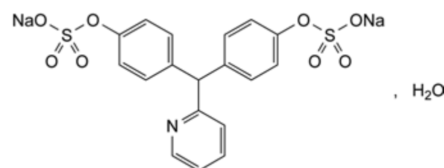


C. acide 4-cyclohexylbutanoïque.

07/2009:1031

SODIUM (PICOSULFATE DE)

Natrii picosulfas



$C_{18}H_{13}NNa_2O_8S_2,H_2O$ M_r 499,4

DÉFINITION

Bis(sulfate monosodique) de 4,4′-[(pyridin-2-yl)méthylène]-diphényle monohydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 100,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Monographies Q-S

IDENTIFICATION

Première identification : A, E.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *picosulfate de sodium SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de picosulfate de sodium dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.
Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *picosulfate de sodium SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.
Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*
Phase mobile : *acide formique anhydre R, eau R, méthanol R, acétate d'éthyle R* (2,5:12,5:25:60 *V/V/V/V*).
Dépôt : 5 µL.
Développement : sur la moitié de la plaque.
Séchage : dans un courant d'air chaud pendant 15 min.
Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. A 5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Chauffez à ébullition, puis ajoutez 1 mL de *solution de chlorure de baryum R1*. Il se forme un précipité blanc.

D. A environ 10 mg de picosulfate de sodium, ajoutez 3 mL d'*acide sulfurique R* et 0,1 mL de *solution de dichromate de potassium R1*. Il se développe une coloration violette.

E. La solution S donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de picosulfate de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,25 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de picosulfate de sodium dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *picosulfate pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A et B) dans 1,0 mL de phase mobile.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R1* à particules sphériques (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : dissolvez 2,3 g de *phosphate disodique dihydraté R* dans 800 mL d'*eau pour chromatographie R*. Ajoutez 0,2 g de *bromure de cétyltriméthylammonium R*, ajustez à pH 7,5 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*. Mélangez 550 mL de cette solution et 450 mL d'*acétonitrile R* (modifiez si nécessaire la proportion tampon/acétonitrile par incréments de 10 mL pour que les critères de résolution soient satisfaits).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 263 nm.

Injection : 40 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du picosulfate.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *picosulfate pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Rétention relative par rapport au picosulfate (temps de rétention = environ 7,4 min) : impureté B = environ 0,5 ; impureté A = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :
– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus aux impuretés B et A.

Limites :
– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,7 ; impureté B = 0,5 ;
– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 400 ppm.

Prélevez 7,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Eau (*2.5.12*) : 3,0 pour cent à 5,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de picosulfate de sodium.

DOSAGE

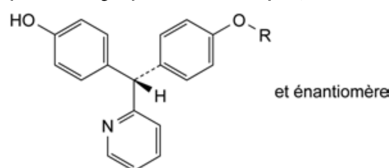
Dissolvez 0,400 g de picosulfate de sodium dans 80 mL de *méthanol R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 48,14 mg de $C_{18}H_{13}NNa_2O_8S_2$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.

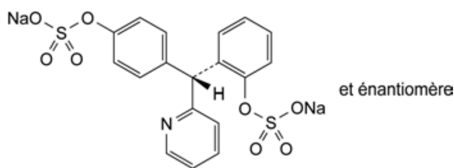
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C.*



A. R = SO_3Na : sulfate de 4-[(*RS*)-(4-hydroxyphényl)(pyridin-2-yl)méthyl]phényle et de sodium,

B. R = H : 4,4′-[(pyridin-2-yl)méthylène]diphénol,

Monographies Q-S



C. sulfate de 2-[(*RS*)-(pyridin-2-yl)[4-(sulfonatooxy)phényl]méthyl]phényle et de disodium.

01/2009:1909

SODIUM (POLYSTYRÈNE SULFONATE DE)

Natrii polystyrenesulfonas

DÉFINITION

Résine de polystyrène sulfonate sous forme sodique.

Capacité d'échange : 2,8 mmol à 3,4 mmol de potassium par gramme (substance desséchée).

Teneur : 9,4 pour cent à 11,0 pour cent de Na (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre sensiblement blanche ou brun clair.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles préparées à partir de substance finement pulvérisée.

Comparaison : *spectre de référence du polystyrène sulfonate de sodium de la Ph. Eur.*

B. Mettez en suspension 0,1 g de polystyrène sulfonate de sodium dans de l'*eau R*, ajoutez 2 mL d'une solution de *carbonate de potassium R* à 150 g/L, et chauffez à ébullition. Laissez refroidir et filtrez. Au filtrat, ajoutez 4 mL de *solution de pyroantimoniate de potassium R* et chauffez à ébullition. Laissez refroidir dans de l'eau glacée et frottez, si nécessaire, les parois du tube à essai avec une baguette de verre. Il se forme un précipité blanc, dense.

ESSAI

Styrène. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Agitez 10,0 g de polystyrène sulfonate de sodium avec 10 mL d'*acétone R* pendant 30 min, centrifugez et utilisez le surnageant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *styrène R* dans de l'*acétone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec de l'*acétone R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R, eau R* (1:1 *V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Limite :

– *styrène* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1 ppm).

Calcium : au maximum 0,10 pour cent.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. A 1,10 g de polystyrène sulfonate de sodium, ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique R*, chauffez à ébullition, refroidissez et ajoutez 10 mL d'*eau R*. Filtrez, lavez le filtre et le résidu avec de l'*eau R* et complétez le filtrat et les eaux de lavage à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 400 ppm de calcium (Ca) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Longueur d'onde : 422,7 nm.

Potassium : au maximum 0,10 pour cent.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. A 1,10 g de polystyrène sulfonate de sodium, ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique R*, chauffez à ébullition, refroidissez et ajoutez 10 mL d'*eau R*. Filtrez, lavez le filtre et le résidu avec de l'*eau R* et complétez le filtrat et les eaux de lavage à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de potassium (K) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Longueur d'onde : 766,5 nm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Traitez 1,0 g selon l'essai limite F. Après l'addition de la *solution tampon pH 3,5 R* et du *réactif au thioacétamide R*, complétez à 50 mL avec de l'*eau R* et continuez comme décrit dans l'essai limite E commençant par la phrase « Mélangez, laisser reposer pendant 10 min,... ». Préparez le témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 7,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de polystyrène sulfonate de sodium.

Contamination microbienne (*2.6.13*)

Bactéries gram-négatives résistantes aux sels biliaires : critère d'acceptation de moins de 10^2 UFC/g (*2.6.13*).

DOSAGE

Sodium. Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. Dans un creuset de platine, humectez 0,90 g de polystyrène sulfonate de sodium avec quelques gouttes d'*acide sulfurique R*, calcinez très prudemment et laissez refroidir. Humectez à nouveau avec quelques gouttes d'*acide sulfurique R*, calcinez à 800 ± 50 °C jusqu'à obtention de cendres exemptes de carbone et laissez refroidir.

Ajoutez dans le creuset 20 mL d'*eau R*, chauffez doucement au bain-marie jusqu'à dissolution, refroidissez, transvasez quantitativement dans une fiole jaugée de 100 mL et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Longueur d'onde : 589 nm.

Capacité d'échange. Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution A. Solution de *chlorure de potassium R* à 9,533 g/L.

Solution à examiner. Dans une fiole à bouchon rodé de 250 mL, séchée, introduisez 1,6 g de polystyrène sulfonate de sodium et ajoutez 100 mL de solution A. Bouchez et agitez pendant 15 min. Filtrez, rejetez les 20 premiers millilitres du filtrat. Prélevez 4 mL du filtrat et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence en prélevant respectivement 0, 1, 2, 3 et 4 mL de solution A et 4, 3, 2, 1 et 0 mL de solution de *chlorure de sodium R* à 7,63 g/L puis en complétant à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Longueur d'onde : 766,5 nm.

Préparez une courbe d'étalonnage à l'aide des solutions de référence et calculez la capacité d'échange de potassium du polystyrène sulfonate de sodium en millimoles par gramme en prenant 128 mmoles de K par litre comme concentration en potassium de la solution A.

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

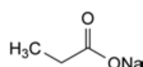
Impuretés spécifiées : A.

A. styrène.

01/2008:2041
corrigé 6.0

SODIUM (PROPIONATE DE)

Natrii propionas



$C_3H_5NaO_2$ — M_r 96,1
[137-40-6]

DÉFINITION

Propanoate de sodium.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : cristaux incolores ou poudre blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopiques.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *spectre de référence du propionate de sodium de la Ph. Eur.*
B. Dissolvez 0,1 g de propionate de sodium dans un mélange de 2 mL de *solution de sulfate de cuivre R* et de 2 mL de *chlorure de méthylène R*. Agitez vigoureusement et laissez reposer. Les couches supérieure et inférieure présentent toutes les deux une coloration bleue.
C. A 5 mL de solution S (voir Essai) ajoutez 2 mL de *nitrate d'argent 0,1 M*. Il se forme un précipité blanc.
D. La solution S donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10 g de propionate de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 7,8 à 9,2.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 5 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g de propionate de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de propionate de sodium et 10 mg d'*acétate de sodium R* dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : prélevez 1 mL d'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système : solution témoin (a) :
– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus à l'acétate de sodium et au propionate de sodium.

Limites :
– *toute impureté* : au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum la moitié de la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Substances facilement oxydables. Dans une fiole conique à bouchon rodé, introduisez 10 g de propionate de sodium. Ajoutez 100 mL d'*eau R* et agitez jusqu'à dissolution. Ajoutez 25 mL de *solution d'hypobromite de sodium R* et 10 mL d'une solution d'*acétate de sodium R* à 200 g/L, bouchez la fiole et laissez reposer pendant 15 min. Ajoutez 10 mL de *solution d'iodure de potassium R* et 20 mL d'*acide chlorhydrique R* en refroidissant. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,2 M* en ajoutant en fin de titrage 2 mL de *solution d'amidon R*. Effectuez un titrage à blanc. La différence entre les volumes utilisés dans les 2 titrages est au maximum de 2,2 mL.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm.

10 mL de solution S satisfont à l'essai limite du fer.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de propionate de sodium.

DOSAGE

Dissolvez 80,0 mg de propionate de sodium dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 9,61 mg de $C_3H_5NaO_2$.

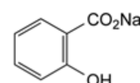
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0413
corrigé 6.0

SODIUM (SALICYLATE DE)

Natrii salicylas



$C_7H_5NaO_3$ — M_r 160,1
[54-21-7]

DÉFINITION

2-Hydroxybenzènecarboxylate de sodium.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

Monographies Q-S

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou petits cristaux incolores, ou paillettes brillantes.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *salicylate de sodium SCR.*

B. La solution S (voir Essai) donne les réactions des salicylates (*2.3.1*).

C. Le salicylate de sodium donne la réaction (b) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de salicylate de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 20 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de phénol R*. La solution est jaune. Le virage au rouge-violet de l'indicateur ne nécessite pas plus de 2,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau R* et 10 mL d'*acide nitrique dilué R*, puis filtrez. Prélevez 10 mL du filtrat et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 600 ppm.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,6 g de salicylate de sodium dans 16 mL d'un mélange de 5 volumes d'*eau R* et de 10 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 2 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* dans un mélange de 5 volumes d'*eau R* et de 10 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de salicylate de sodium.

DOSAGE

Dissolvez 0,130 g de salicylate de sodium dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 16,01 mg de $C_7H_5NaO_3$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

Monographies Q-S

01/2008:1677

SODIUM (SÉLÉNITE DE) PENTAHYDRATÉ

Natrii selenis pentahydricus

$Na_2SeO_3,5H_2O$ M_r 263,0
[26970-82-1]

DÉFINITION

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 50 mg de substance à examiner dans 5 mL d'un mélange à volumes égaux d'*acide chlorhydrique dilué R* et d'*eau R*. Chauffez à ébullition. Ajoutez 0,05 g d'*acide ascorbique R* ; il se forme un précipité rouge qui peut devenir noir.

B. Dissolvez 50 mg de substance à examiner dans un mélange de 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL de *solution de chlorure de baryum R1* ; la solution reste limpide.

C. La substance à examiner donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

D. La substance à examiner satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 9,8 à 10,8 pour la solution S.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 50 ppm.

A 10 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*acide nitrique R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates et sélénates (*2.4.13*) : au maximum 300 ppm (déterminé en sulfates).

Dissolvez 0,5 g de substance à examiner dans 10 mL d'*eau distillée R*. Ajoutez 0,5 mL d'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Fer : au maximum 50 ppm.

A 2 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide sulfosalicylique R* à 200 g/L et 5 mL d'*ammoniaque concentrée R* puis complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée dans les mêmes conditions en utilisant 1 mL de *solution à 10 ppm de fer (Fe) R*.

DOSAGE

Dissolvez 0,120 g de substance à examiner dans 50 mL d'*eau R*. Ajoutez 7 mL d'*acide acétique glacial R*, 25,0 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* et 0,5 g d'*iodure de potassium R*. Titrez immédiatement par l'*iode 0,05 M* en présence de *solution d'amidon R*.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 6,575 mg de $Na_2SeO_3,5H_2O$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2009:2058
corrigé 7.0

SODIUM (STÉARATE DE)

Natrii stearas

DÉFINITION

Mélange de sels de sodium de différents acides gras, principalement d'acide stéarique (octadécanoïque) [$C_{17}H_{35}COONa$; M_r 306,5] et d'acide palmitique (héxadécanoïque) [$C_{15}H_{31}COONa$; M_r 278,4].

Teneur :

– *sodium* : 7,4 pour cent à 8,5 pour cent (A_r 22,99) (substance desséchée),
– *acide stéarique dans la fraction des acides gras* : au minimum 40 pour cent,
– *somme des acides stéarique et palmitique dans la fraction des acides gras* : au minimum 90 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, blanche ou jaunâtre, onctueuse au toucher.

Solubilité : peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : C, D.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de solidification (*2.2.18*) : au minimum 53 °C, pour le résidu obtenu dans la préparation de la solution S (voir Essai).

B. Indice d'acide (*2.5.1*) : 195 à 210, déterminé sur 0,200 g du résidu obtenu dans la préparation de la solution S dissous dans 25 mL du mélange de solvants prescrit.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage de l'acide stéarique et de l'acide palmitique.

Résultats : les 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention et leurs dimensions aux 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. La solution S donne la réaction (b) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. A 10,0 g de stéarate de sodium, ajoutez 100 mL d'*éther exempt de peroxydes R* et 80 mL d'*acide acétique R*. Chauffez à reflux jusqu'à dissolution complète. Laissez refroidir. Dans une ampoule à décantation, séparez la phase aqueuse et agitez la phase éthérée avec 2 fois 8 mL d'*acide acétique R*. Réunissez les phases aqueuses, lavez avec 30 mL d'*éther exempt de peroxydes R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R* (solution S). Evaporez les phases éthérées à siccité au bain-marie et desséchez le résidu à 100-105 °C.

Acidité ou alcalinité. Mettez 2,0 g de stéarate de sodium en suspension dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* préalablement neutralisé. Chauffez à reflux pour dissoudre et ajoutez 3 gouttes de *solution de phénolphtaléine R* ; la solution est incolore. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas moins de 0,60 mL et pas plus de 0,85 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,2 pour cent.

Prélevez 0,25 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,3 pour cent.

Prélevez 0,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Nickel : au maximum 5 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Placez 50,0 mg de stéarate de sodium dans une fiole à minéralisation en polytétrafluoroéthylène et ajoutez 0,5 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique exempt de métaux lourds R* et de 5 volumes d'*acide nitrique exempt de métaux lourds R*. Laissez minéraliser à 170 °C pendant 5 h. Laissez refroidir. Dissolvez le résidu dans de l'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de nickel (Ni) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au nickel.

Longueur d'onde : 232,0 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent.

Dans une capsule de pesée, introduisez 1,0 g de *sable R* préalablement lavé, puis desséchez à 105 °C et pesez. Ajoutez 0,500 g de stéarate de sodium et 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Evaporez à 80 °C et desséchez le résidu à 105 °C pendant 4 h.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

DOSAGE

Sodium. Dissolvez en chauffant doucement 0,250 g de stéarate de sodium dans un mélange de 5 mL d'*anhydride acétique R* et de 20 mL d'*acide acétique anhydre R*. Refroidissez et ajoutez 20 mL de *dioxane R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 2,299 mg de Na.

Acide stéarique et acide palmitique. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dans une fiole conique munie d'un réfrigérant à reflux, dissolvez 0,10 g de stéarate de sodium dans 5 mL de *solution méthanolique de trifluorure de bore R*. Chauffez à reflux pendant 10 min. Ajoutez 4 mL d'*heptane R* à travers le réfrigérant et chauffez à nouveau à reflux pendant 10 min. Laissez refroidir. Ajoutez 20 mL d'une *solution saturée de chlorure de sodium R*. Agitez et laissez séparer les phases. Prélevez environ 2 mL de phase organique et desséchez-la sur 0,2 g de *sulfate de sodium anhydre R*. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*heptane R*.

Solution témoin. Préparez la solution témoin de la même manière que la solution à examiner, en utilisant 50,0 mg d'*acide palmitique SCR* et 50,0 mg d'*acide stéarique SCR* au lieu du stéarate de sodium.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 2,4 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 2	70
	2 - 36	70 → 240
	36 - 41	240
Chambre à injection		220
Détecteur		260

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Rétention relative par rapport au stéarate de méthyle (temps de rétention = environ 40 min) : palmitate de méthyle = environ 0,88.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au stéarate de méthyle et au palmitate de méthyle.

Calculez la teneur en acide stéarique et en acide palmitique.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

Monographies Q-S

01/2008:0099
corrigé 6.0

SODIUM (SULFATE DE) ANHYDRE

Natrii sulfas anhydricus

Na_2SO_4 M_r 142,0
[7757-82-6]

DÉFINITION

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Le sulfate de sodium anhydre donne les réactions des sulfates (*2.3.1*).

B. Le sulfate de sodium anhydre donne les réactions du sodium (*2.3.1*).

C. Perte à la dessiccation (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,2 g de sulfate de sodium anhydre dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 450 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 450 ppm, si le sulfate de sodium anhydre est destiné à la fabrication de préparations parentérales.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite du calcium.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 90 ppm, si le sulfate de sodium anhydre est destiné à la fabrication de préparations parentérales.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite du fer.

Magnésium : au maximum 200 ppm, si le sulfate de sodium anhydre est destiné à la fabrication de préparations parentérales.

A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL de *glycérol à 85 pour cent R*, 0,15 mL de *solution de jaune titane R*, 0,25 mL de *solution d'oxalate d'ammonium R* et 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, puis agitez. La solution n'est pas plus fortement colorée en rose qu'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 5 mL de *solution à 10 ppm de magnésium (Mg) R* et de 5 mL d'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 45 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 130 °C sur 1,000 g de sulfate de sodium anhydre.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de sulfate de sodium anhydre dans 40 mL d'*eau R*. Ajoutez un mélange de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et de 80 mL de *méthanol R*. Titrez par le *nitrate de plomb 0,1 M* en utilisant comme électrode indicatrice une électrode sélective du plomb et comme électrode de référence une électrode argent-chlorure d'argent. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *nitrate de plomb 0,1 M* correspond à 14,20 mg de Na_2SO_4.

CONSERVATION

En récipient étanche.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

01/2008:0100
corrigé 6.0

SODIUM (SULFATE DE) DÉCAHYDRATÉ

Natrii sulfas decahydricus

$Na_2SO_4,10H_2O$ M_r 322,2
[7727-73-3]

DÉFINITION

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux transparents incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool. Le sulfate de sodium décahydraté se dissout partiellement à environ 33 °C dans son eau de cristallisation.

IDENTIFICATION

A. Le sulfate de sodium décahydraté donne les réactions des sulfates (*2.3.1*).

B. Le sulfate de sodium décahydraté donne les réactions du sodium (*2.3.1*).

C. Perte à la dessiccation (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de sulfate de sodium décahydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 200 ppm, si le sulfate de sodium décahydraté est destiné à la fabrication de préparations parentérales.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite du calcium.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 40 ppm, si le sulfate de sodium décahydraté est destiné à la fabrication de préparations parentérales.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite du fer.

Monographies Q-S

Magnésium : au maximum 100 ppm, si le sulfate de sodium décahydraté est destiné à la fabrication de préparations parentérales.

A 10 mL de solution S, ajoutez 1 mL de *glycérol à 85 pour cent R*, 0,15 mL de *solution de jaune titane R*, 0,25 mL de *solution d'oxalate d'ammonium R* et 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, puis agitez. La solution n'est pas plus fortement colorée en rose qu'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec un mélange de 5 mL de *solution à 10 ppm de magnésium (Mg) R* et de 5 mL d'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 52,0 pour cent à 57,0 pour cent déterminé à 30 °C pendant 1 h, puis à 130 °C, sur 1,000 g de sulfate de sodium décahydraté.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de sulfate de sodium décahydraté dans 40 mL d'*eau R*. Ajoutez un mélange de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et de 80 mL de *méthanol R*. Titrez par le *nitrate de plomb 0,1 M* en utilisant comme électrode indicatrice une électrode sélective du plomb et comme électrode de référence une électrode argent-chlorure d'argent. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *nitrate de plomb 0,1 M* correspond à 14,20 mg de Na_2SO_4.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

01/2008:0775
corrigé 7.0

SODIUM (SULFITE DE) ANHYDRE

Natrii sulfis anhydricus

Na_2SO_3 M_r 126,0
[7757-83-7]

DÉFINITION

Teneur : 95,0 pour cent à 100,5 pour cent de Na_2SO_3.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) est faiblement alcaline (*2.2.4*).
B. A 5 mL de solution S, ajoutez 0,5 mL d'*iode 0,05 M*. La solution est incolore et donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).
C. La solution S donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).
D. La substance à examiner satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution S1. A 10,0 g de substance à examiner, ajoutez 25 mL d'*eau R*. Agitez pour en dissoudre la plus grande partie, puis ajoutez progressivement et avec précaution 15 mL d'*acide chlorhydrique R*. Chauffez à ébullition. Refroidissez, puis complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé I*).

Thiosulfates : au maximum 0,1 pour cent.

A 2,00 g de substance à examiner, ajoutez 100 mL d'*eau R*. Agitez, puis ajoutez 10 mL de *solution de formaldéhyde R* et 10 mL d'*acide acétique R*. Laissez reposer pendant 5 min. Titrez par l'*iode 0,05 M* en présence de 0,5 mL de *solution d'amidon R*. Effectuez un essai à blanc. La différence entre les volumes utilisés pour les 2 titrages et au maximum de 0,15 mL.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm, déterminé avec la solution S1.

Sélénium : au maximum 10 ppm.

A 3,0 g de substance à examiner, ajoutez 10 mL de *solution de formaldéhyde R*, puis progressivement et avec précaution, 2 mL d'*acide chlorhydrique R*. Chauffez au bain-marie pendant 20 min. Si une coloration rose se développe, elle n'est pas plus intense que celle d'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec 1,0 g de substance à examiner additionnée de 0,2 mL de *solution à 100 ppm de sélénium (Se) R*.

Zinc : au maximum 25 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Prélevez 2,0 mL de solution S1 et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de zinc (Zn) R*, en la diluant avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au zinc.

Longueur d'onde : 213,9 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Evaporez 20 mL de solution S1 presque à siccité. Ajoutez 10 mL d'*eau R*, neutralisez avec de l'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dans une fiole conique de 500 mL contenant 50,0 mL d'*iode 0,05 M*, introduisez 0,250 g de substance à examiner. Agitez jusqu'à dissolution complète et titrez l'excès d'iode par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 6,30 mg de Na_2SO_3

01/2008:0776
corrigé 7.0

SODIUM (SULFITE DE) HEPTAHYDRATÉ

Natrii sulfis heptahydricus

$Na_2SO_3,7H_2O$ M_r 252,2
[10102-15-5]

DÉFINITION

Teneur : 48,0 pour cent à 52,5 pour cent de Na_2SO_3.

CARACTÈRES

Aspect : cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) est faiblement alcaline (*2.2.4*).
B. A 5 mL de solution S, ajoutez 0,5 mL d'*iode 0,05 M*. La solution est incolore et donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).
C. La solution S donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).
D. La substance à examiner satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution S1. A 20,0 g de substance à examiner, ajoutez 25 mL d'*eau R*. Agitez pour en dissoudre la plus grande partie, puis ajoutez progressivement et avec précaution 15 mL d'*acide chlorhydrique R*. Chauffez à ébullition. Refroidissez, puis complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé I*).

Thiosulfates : au maximum 0,05 pour cent.

A 4,00 g de substance à examiner, ajoutez 100 mL d'*eau R*. Agitez, puis ajoutez 10 mL de *solution de formaldéhyde R* et 10 mL d'*acide acétique R*. Laissez reposer pendant 5 min. Titrez par l'*iode 0,05 M* en présence de 0,5 mL de *solution d'amidon R*. Effectuez un essai à blanc. La différence entre les volumes utilisés pour les 2 titrages est au maximum de 0,15 mL.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 5 ppm, déterminé avec la solution S1.

Sélénium : au maximum 5 ppm.

A 6,0 g de substance à examiner, ajoutez 10 mL de *solution de formaldéhyde R*, puis progressivement et avec précaution 2 mL d'*acide chlorhydrique R*. Chauffez au bain-marie pendant 20 min. Si une coloration rose se développe, elle n'est pas plus intense que celle d'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec 2,0 g de substance à examiner additionnés de 0,2 mL de *solution à 100 ppm de sélénium (Se) R*.

Zinc : au maximum 12 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Prélevez 2,0 mL de solution S1 et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de zinc (Zn) R*, en la diluant avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au zinc.

Longueur d'onde : 213,9 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 5 ppm.

Evaporez 20 mL de solution S1 presque à siccité. Ajoutez 10 mL d'*eau R*, neutralisez avec de l'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dans une fiole conique de 500 mL contenant 50,0 mL d'*iode 0,05 M*, introduisez 0,500 g de substance à examiner. Agitez jusqu'à dissolution complète et titrez l'excès d'iode par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 6,30 mg de Na_2SO_3.

01/2008:0414

SODIUM (THIOSULFATE DE)

Natrii thiosulfas

$Na_2S_2O_3,5H_2O$ M_r 248,2
[10102-17-7]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent de $Na_2S_2O_3,5H_2O$.

CARACTÈRES

Aspect : cristaux transparents, incolores, efflorescents à l'air sec.

Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent. Le thiosulfate de sodium se dissout dans son eau de cristallisation à environ 49 °C.

IDENTIFICATION

A. Le thiosulfate de sodium décolore la *solution d'iodure de potassium iodée R*.

B. A 0,5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 0,5 mL d'*eau R* et 2 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. Il se forme un précipité blanc qui devient rapidement jaunâtre puis noir.

C. A 2,5 mL de solution S, ajoutez 2,5 mL d'*eau R* et 1 mL d'*acide chlorhydrique R*. Il se forme un précipité de soufre et il se dégage un gaz qui colore en bleu le *papier amidonné à l'iodate de potassium R*.

D. 1 mL de solution S donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de thiosulfate de sodium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution récemment préparée est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 10,0 g de thiosulfate de sodium dans 50 mL d'*eau distillée R*, ajoutez 1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 8,4 pour la solution S récemment préparée.

Sulfates et sulfites (*2.4.13*) : au maximum 0,2 pour cent.

Prélevez 2,5 mL de solution S récemment préparée et complétez à 10 mL avec de l'*eau distillée R*. A 3 mL de cette solution, ajoutez d'abord 2 mL de *solution d'iodure de potassium iodée R*, puis continuez l'addition du réactif, goutte à goutte, jusqu'à obtention d'une très légère teinte jaune persistante, et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Sulfures. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de solution récemment préparée de *nitroprussiate de sodium R* à 50 g/L. Il n'apparaît pas de coloration violette.

Métaux lourds : au maximum 10 ppm.

A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de sulfure de sodium R*. Si, après 2 min, il se développe une coloration brune, celle-ci n'est pas plus intense que celle d'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de thiosulfate de sodium dans 20 mL d'*eau R*. Titrez par l'*iode 0,05 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* ajouté en fin de titrage.

1 mL d'*iode 0,05 M* correspond à 24,82 mg de $Na_2S_2O_3,5H_2O$.

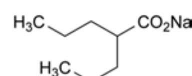
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0678
corrigé 6.0

SODIUM (VALPROATE DE)

Natrii valproas



$C_8H_{15}NaO_2$ M_r 166,2
[1069-66-5]

DÉFINITION

2-Propylpentanoate de sodium.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau, peu soluble ou facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *valproate de sodium SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, enregistrez de nouveaux spectres à l'aide de pastilles préparées en déposant 50 μL d'une solution de valproate de sodium à 100 g/L dans du *méthanol R* sur une pastille de *bromure de potassium R*, puis en évaporant le solvant sous vide. Examinez immédiatement.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

C. 2 mL de solution S (voir Essai) donnent la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,25 g de valproate de sodium dans 20 mL d'*eau distillée R*, ajoutez 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et agitez. Laissez reposer le mélange pendant 12 h. Utilisez la phase inférieure.

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g de valproate de sodium dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 1,0 g de valproate de sodium dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,75 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,1 M.*

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 10 mg d'*acide butyrique R* dans de l'*heptane R* et complétez à 200 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,500 g de valproate de sodium dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique dilué R* et agitez avec 3 fois 20 mL d'*heptane R*. Recueillez les phases supérieures, ajoutez 10,0 mL de solution d'étalon interne, agitez avec du *sulfate de sodium anhydre R*, filtrez et évaporez le filtrat à l'aide d'un évaporateur rotatif et à une température ne dépassant pas 30 °C. Reprenez le résidu avec de l'*heptane R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*heptane R*.

Solution à examiner (b). Dissolvez 40 mg de valproate de sodium dans 100 mL d'*eau R*. Prélevez 10 mL de cette solution, ajoutez 0,5 mL d'*acide sulfurique dilué R* et agitez avec 3 fois 5 mL d'*heptane R*. Agitez avec du *sulfate de sodium anhydre R*, filtrez, puis évaporez le filtrat à un volume d'environ 10 mL à l'aide d'un évaporateur rotatif et à une température ne dépassant pas 30 °C.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*acide 2-(1-méthyléthyl)pentanoïque SCR* (impureté C) dans 5,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 10 mL avec de l'*heptane R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*heptane R.*

Solution témoin (b). Préparez selon les indications données pour la solution à examiner (b) en utilisant du *valproate de sodium SCR* au lieu de la substance à examiner.

Colonne :

– *matériau* : semi-capillaire de silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : *2-nitrotéréphtalate de macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,5 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Débit : 8 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 10	130
	10 - 30	130 → 190
Chambre à injection		220
Détecteur		220

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté C et à l'acide valproïque.

Limites : solution à examiner (a) :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'étalon interne (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic dû à l'étalon interne (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû à l'étalon interne (0,01 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

A 5 mL de solution S, ajoutez 10 mL d'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm, déterminé avec la solution S.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de valproate de sodium satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin en utilisant 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de valproate de sodium.

DOSAGE

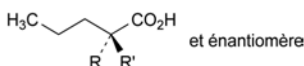
Dissolvez 0,1500 g de valproate de sodium dans 25 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 16,62 mg de $C_8H_{15}NaO_2$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

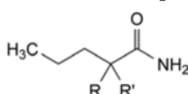


A. R = R′ = H : acide pentanoïque (acide valérique),

B. R = H, R′ = CH_2-CH_3 : acide (2*RS*)-2-éthylpentanoïque,

C. R = H, R′ = $CH(CH_3)_2$: acide (2*RS*)-2-(1-méthyléthyl)-pentanoïque,

D. R = R′ = CH_2-CH_2-CH_3 : acide 2,2-dipropylpentanoïque,

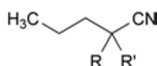


E. R = R′ = H : pentanamide (valéramide),

F. R = H, R′ = CH_2-CH_2-CH_3 : 2-propylpentanamide,

G. R = R′ = CH_2-CH_2-CH_3 : 2,2-dipropylpentanamide,

Monographies Q-S



H. R = R′ = H : pentanenitrile (valéronitrile),

I. R = H, R′ = CH_2-CH_2-CH_3 : 2-propylpentanenitrile,

J. R = R′ = CH_2-CH_2-CH_3 : 2,2-dipropylpentanenitrile.

07/2010:1265
corrigé 7.0

SOJA (HUILE DE) HYDROGÉNÉE

Soiae oleum hydrogenatum

DÉFINITION

Produit obtenu par purification, blanchiment, hydrogénation et désodorisation de l'huile provenant des graines de *Glycine max* (L.) Merr. (*G. hispida* (Moench) Maxim.). L'huile de soja hydrogénée se compose principalement de triglycérides d'acides palmitique et stéarique.

CARACTÈRES

Aspect : masse ou poudre blanche ou sensiblement blanche qui fond en donnant un liquide limpide et jaune pâle lorsqu'elle est chauffée.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, dans l'éther de pétrole (Eb : 65-70 °C) après chauffage et dans le toluène, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (voir Essai).

B. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Point de fusion (*2.2.15*) : 66 °C à 72 °C.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,5.

Dissolvez 10,0 g d'huile de soja hydrogénée dans 50 mL d'un mélange chaud et à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et de *toluène R*, préalablement neutralisé par de l'*hydroxyde de potassium 0,1 M* en présence de 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. Titrez la solution immédiatement alors qu'elle est encore chaude.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 5,0.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile de soja hydrogénée.

Impuretés à réaction alcaline (*2.4.19*). Dissolvez, en chauffant doucement, 2,0 g d'huile de soja hydrogénée dans un mélange de 1,5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 3 mL de *toluène R*. Ajoutez 0,05 mL d'une solution de *bleu de bromophénol R* à 0,4 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(cyanopropyl)siloxane R* (épaisseur du film 0,2 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 0,65 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

– *colonne* : 180 °C pendant 20 min,
– *chambre à injection et détecteur* : 250 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile de soja hydrogénée :

– *acides gras saturés de longueur de chaîne inférieure à C_{14}* : au maximum 0,1 pour cent,
– *acide myristique* : au maximum 0,5 pour cent,
– *acide palmitique* : 9,0 pour cent à 16,0 pour cent,
– *acide stéarique* : 79,0 pour cent à 89,0 pour cent,
– *acide oléique et isomères* : au maximum 4,0 pour cent,
– *acide linoléique et isomères* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide linolénique et isomères* : au maximum 0,2 pour cent,
– *acide arachidique* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide béhénique* : au maximum 1,0 pour cent.

Nickel : au maximum 1 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dans un creuset de platine ou de silice préalablement taré après calcination, introduisez 5,0 g d'huile de soja hydrogénée. Chauffez avec précaution et introduisez dans la substance une mèche constituée par un toron de papier filtre sans cendres. Enflammez la mèche. Lorsque la substance brûle d'elle-même, arrêtez le chauffage. Après combustion, calcinez au four à moufle à environ 600 ± 50 °C. Continuez l'incinération jusqu'à obtention de cendres blanches. Après refroidissement, reprenez le résidu par 2 fois 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et transvasez dans une fiole jaugée de 25 mL. Ajoutez 0,3 mL d'*acide nitrique R*, puis complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez 3 solutions de référence en ajoutant 1,0 mL, 2,0 mL et 4,0 mL de la *solution à 0,2 ppm de nickel (Ni) R* à 2,0 mL de solution à examiner, puis en complétant à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au nickel.

Longueur d'onde : 232 nm.

Disposition d'atomisation : four de graphite.

Gaz vecteur : *argon R*.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2010:1473
corrigé 6.7

SOJA (HUILE DE) RAFFINÉE

Soiae oleum raffinatum

DÉFINITION

Huile grasse obtenue à partir de graines de *Glycine max* (L.) Merr. (*Glycine hispida* (Moench) Maxim.) par extraction suivie d'un raffinage. L'huile de soja raffinée peut contenir un antioxydant approprié.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole (Eb : 50-70 °C).

Densité : environ 0,922.

Indice de réfraction : environ 1,475.

IDENTIFICATION

Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (*2.3.2*).

Résultats : le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme correspondant de la figure 2.3.2.-1.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,5.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 10,0, ou au maximum 5,0, si l'huile de soja raffinée est destinée à la fabrication de préparations parentérales.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile de soja raffinée.

Impuretés à réaction alcaline (*2.4.19*). L'huile de soja raffinée satisfait à l'essai.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile de soja raffinée :

– *acides gras saturés de longueur de chaîne inférieure à* C_{14} : au maximum 0,1 pour cent,
– *acide myristique* : au maximum 0,2 pour cent,
– *acide palmitique* : 9,0 pour cent à 13,0 pour cent,
– *acide palmitoléique* : au maximum 0,3 pour cent,
– *acide stéarique* : 2,5 pour cent à 5,0 pour cent,
– *acide oléique* : 17,0 pour cent à 30,0 pour cent,
– *acide linoléique* : 48,0 pour cent à 58,0 pour cent,
– *acide linolénique* : 5,0 pour cent à 11,0 pour cent,
– *acide arachidique* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide eicosénoïque* : au maximum 1,0 pour cent,
– *acide béhénique* : au maximum 1,0 pour cent.

Brassicastérol (*2.4.23*) : au maximum 0,3 pour cent dans la fraction stérolique de l'huile de soja raffinée.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'huile de soja raffinée.

CONSERVATION

En récipient bien rempli, à l'abri de la lumière et à une température n'excédant pas 25 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

01/2008:0209

SOLUTIONS ANTICOAGULANTES ET DE CONSERVATION DU SANG HUMAIN

Solutiones anticoagulantes et sanguinem humanum conservantes

DÉFINITION

Les solutions anticoagulantes et de conservation du sang humain sont des solutions stériles et apyrogènes, préparées à partir d'eau pour préparations injectables, filtrées, réparties dans les récipients finals et stérilisées. Elles contiennent au minimum 95,0 pour cent et au maximum 105,0 pour cent des teneurs en citrate de sodium ($C_6H_5Na_3O_7,2H_2O$), en glucose monohydraté ($C_6H_{12}O_6,H_2O$) ou en glucose anhydre ($C_6H_{12}O_6$) et en phosphate monosodique dihydraté ($NaH_2PO_4,2H_2O$) indiquées dans les formules décrites ci-après. Elles contiennent au minimum 90,0 pour cent et au maximum 110,0 pour cent de la teneur en acide citrique monohydraté ($C_6H_8O_7,H_2O$) ou en acide citrique anhydre ($C_6H_8O_7$) indiquée dans les formules décrites ci-après. Sous réserve de l'autorisation de l'Autorité compétente, d'autres substances, telles que des agents de conservation des érythrocytes, peuvent être ajoutées à la solution à la condition que leur nom et leur concentration soient indiqués sur l'étiquette.

Les solutions anticoagulantes et de conservation du sang humain sont présentées en récipients étanches à fermeture inviolable, en verre (*3.2.1*) ou en matière plastique (*3.2.3*).

Solutions anticoagulantes et de conservation acide - citratée - glucosée (ACD)

	A	B
Citrate de sodium (0412)	22,0 g	13,2 g
Acide citrique monohydraté (0456)	8,0 g	4,8 g
ou *Acide citrique anhydre (0455)*	7,3 g	4,4 g
*Glucose monohydraté (0178)**	24,5 g	14,7 g
ou *Glucose anhydre (0177)**	22,3 g	13,4 g
Eau pour préparations injectables (0169) q.s.p.	1000,0 mL	1000,0 mL
Volume utilisé en prévision de 100 mL de sang	15,0 mL	25,0 mL

*L'Autorité compétente peut exiger que le glucose anhydre et le glucose monohydraté satisfassent à l'essai des pyrogènes indiqué respectivement dans les monographies *Glucose anhydre (0177)* et *Glucose monohydraté (0178)*.

CARACTÈRES

Solution incolore ou de faible coloration jaune, limpide et pratiquement exempte de particules.

IDENTIFICATION

A. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner. Prélevez 2 mL de solution de formule A ou 3 mL de solution de formule B et complétez à 100 mL avec un mélange de 2 volumes d'*eau R* et de 3 volumes de *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *glucose SCR* dans un mélange de 2 volumes d'*eau R* et de 3 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg respectivement de *glucose SCR*, de *fructose SCR*, de *lactose SCR* et de *saccharose SCR* dans un mélange de 2 volumes d'*eau R* et de 3 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

Déposez séparément sur la plaque 2 µL de chaque solution et séchez soigneusement les points de dépôt. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'*eau R*, de 15 volumes de *méthanol R*, de 25 volumes d'*acide acétique anhydre R* et de 50 volumes de *chlorure d'éthylène R*. Les volumes des solvants doivent être mesurés avec précision car un faible excès d'eau suffit à rendre trouble la solution. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Répétez immédiatement le développement en renouvelant la phase mobile. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Pulvérisez uniformément une solution de 0,5 g de *thymol R* dans un mélange de 5 mL d'*acide sulfurique R* et de 95 mL d'*alcool R*. Chauffez à 130 °C pendant 10 min. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 4 taches nettement séparées.

B. A 2 mL de solution à examiner, ajoutez 5 mL de *solution cupri-citrique R*. Chauffez à ébullition. Il se forme un précipité orangé et le surnageant est coloré en jaune.

C. A 2 mL de solution de formule A, ajoutez 3 mL d'*eau R* ou à 4 mL de solution de formule B, ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction des citrates (*2.3.1*).

D. 0,5 mL de solution à examiner donne la réaction (b) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution à examiner est de 4,7 à 5,3.

Hydroxyméthylfurfural. A 2,0 mL de solution à examiner, ajoutez 5,0 mL d'une solution de *p-toluidine R* à 100 g/L dans le *2-propanol R* contenant 10 pour cent *V/V* d'*acide acétique glacial R*, puis 1,0 mL d'une solution d'*acide barbiturique R* à 5 g/L. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution, déterminée à 550 nm après un repos de 2 min à 3 min, n'est pas supérieure à celle d'un témoin préparé simultanément dans les mêmes conditions avec 2,0 mL d'une solution contenant 5 ppm d'*hydroxyméthylfurfural R* pour les solutions de formule A ou 3 ppm d'*hydroxyméthylfurfural R* pour les solutions de formule B.

Stérilité (*2.6.1*). La solution à examiner satisfait à l'essai de stérilité.

Pyrogènes (*2.6.8*). La solution à examiner satisfait à l'essai des pyrogènes. Diluez dans une solution apyrogène de *chlorure de sodium R* à 9 g/L pour obtenir une concentration en citrate de sodium de 5 g/L environ. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 10 mL de solution diluée.

DOSAGE

Acide citrique. Titrez 10,0 mL de solution de formule A ou 20,0 mL de solution de formule B par l'*hydroxyde de sodium 0,2 M*, en présence de 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R1*, jusqu'à virage au rose.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,2 M* correspond à 14,01 mg de $C_6H_8O_7,H_2O$ ou à 12,81 mg de $C_6H_8O_7$.

Citrate de sodium. Préparez une colonne à chromatographie d'une longueur de 0,10 m et d'un diamètre intérieur de 10 mm remplie de *résine échangeuse d'ions fortement acide R* (300 µm à 840 µm). Maintenez une hauteur de 1 cm de liquide au-dessus de la résine pendant toute la détermination. Lavez la colonne avec 50 mL d'*eau R* désionisée à un débit de 12-14 mL/min. Dans un vase à précipité, introduisez 10,0 mL de solution de formule A ou 15,0 mL de solution de formule B et complétez à 40 mL avec de l'*eau R* désionisée. Transvasez cette solution dans le réservoir de la colonne, en lavant le vase à précipité à 3 reprises avec quelques millilitres d'*eau R* désionisée. Faites couler la solution à travers la colonne à raison de 12-14 mL/min, en recueillant l'éluat. Lavez la colonne 2 fois avec 30 mL et une fois avec 50 mL d'*eau R* désionisée. La colonne peut être utilisée pour 3 déterminations successives avant d'être régénérée à l'aide de 3 fois son volume d'*acide chlorhydrique dilué R*. Réunissez l'éluat et les liquides de lavage (150 mL environ). Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,2 M* en présence de 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R1*.

Calculez la teneur en citrate de sodium en grammes par litre à l'aide des expressions suivantes :

pour la solution de formule A : $1,961n - 1,40C$

ou $1,961n - 1,53C'$

pour la solution de formule B : $1,307n - 1,40C$

ou $1,307n - 1,53C'$

n = nombre de millilitres d'*hydroxyde de sodium 0,2 M* utilisés,

C = teneur en acide citrique monohydraté, exprimée en grammes par litre et déterminée comme prescrit ci-dessus,

C' = teneur en acide citrique anhydre, exprimée en grammes par litre et déterminée comme prescrit ci-dessus.

Sucres réducteurs. Diluez 5,0 mL de solution de formule A ou 10,0 mL de solution de formule B dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Dans une fiole conique de 250 mL à col rodé, introduisez 25,0 mL de cette solution et 25,0 mL de *solution cupri-citrique R1*. Ajoutez plusieurs morceaux de pierre poreuse et adaptez un réfrigérant à reflux. Portez à ébullition en 2 min et maintenez-la pendant 10 min exactement. Refroidissez, ajoutez 3 g d'*iodure de potassium R* dissous dans 3 mL d'*eau R* et, avec précaution et par petits volumes, 25 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 25 pour cent *m/m*. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 0,5 mL de *solution d'amidon R*, ajouté en fin du titrage (n_1 mL). Effectuez un titrage à blanc dans les mêmes conditions en utilisant 25,0 mL d'*eau R* (n_2 mL).

Calculez la teneur en sucres réducteurs exprimée en glucose anhydre ou en glucose monohydraté, selon le cas, à l'aide du tableau 0209.-1.

Tableau 0209.-1

Volume de *thiosulfate sodium 0,1 M* utilisé ($n_2 - n_1$) (mL)	Glucose anhydre (mg)	Glucose monohydraté (mg)
8	19,8	21,6
9	22,4	24,5
10	25,0	27,2
11	27,6	30,2
12	30,3	33,1
13	33,0	36,1
14	35,7	39,0
15	38,3	42,1
16	41,3	45,2

CONSERVATION

En récipient étanche à fermeture inviolable, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique notamment :

– la composition et le volume de la solution,
– la quantité maximale de sang à collecter dans le récipient.

Solution anticoagulante et de conservation citratée - phosphatée - glucosée (CPD)

Citrate de sodium (0412)	26,3 g
Acide citrique monohydraté (0456)	3,27 g
ou *acide citrique anhydre (0455)*	2,99 g
*Glucose monohydraté (0178)**	25,5 g
ou *glucose anhydre (0177)**	23,2 g
Phosphate monosodique dihydraté (0194)	2,51 g
Eau pour préparations injectables (0169) q.s.p.	1000,0 mL
Volume utilisé en prévision de 100 mL de sang	14,0 mL

*L'Autorité compétente peut exiger que le glucose anhydre et le glucose monohydraté satisfassent à l'essai des pyrogènes indiqué respectivement dans les monographies *Glucose anhydre (0177)* et *Glucose monohydraté (0178)*.

CARACTÈRES

Solution incolore ou de faible coloration jaune, limpide et pratiquement exempte de particules.

IDENTIFICATION

A. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utililisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner. Prélevez 2 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec un mélange de 2 volumes d'*eau R* et de 3 volumes de *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *glucose SCR* dans un mélange de 2 volumes d'*eau R* et de 3 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg respectivement de *glucose SCR*, de *fructose SCR*, de *lactose SCR* et de *saccharose SCR* dans un mélange de 2 volumes d'*eau R* et de 3 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

Déposez séparément sur la plaque 2 µL de chaque solution et séchez soigneusement les dépôts. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'*eau R*, de 15 volumes de *méthanol R*, de 25 volumes d'*acide acétique anhydre R* et de 50 volumes de *chlorure d'éthylène R*. Les volumes des solvants doivent être mesurés avec précision car un faible excès d'eau suffit à rendre trouble la solution. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Répétez immédiatement le développement en renouvelant la phase mobile. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Pulvérisez uniformément une solution de 0,5 g de *thymol R* dans un mélange de 5 mL d'*acide sulfurique R* et de 95 mL d'*alcool R*. Chauffez à 130 °C pendant 10 min. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 4 taches nettement séparées.

B. A 2 mL de solution à examiner, ajoutez 5 mL de *solution cupri-citrique R*. Chauffez à ébullition. Il se forme un précipité orangé et le surnageant est coloré en jaune.

C. A 2 mL de solution à examiner, ajoutez 3 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction des citrates (*2.3.1*).

D. 1 mL de solution à examiner donne la réaction (b) des phosphates (*2.3.1*).

E. 0,5 mL de solution à examiner donne la réaction (b) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution à examiner est de 5,3 à 5,9.

Hydroxyméthylfurfural. A 2,0 mL de solution à examiner, ajoutez 5,0 mL d'une solution de *p-toluidine R* à 100 g/L dans le *2-propanol R* contenant 10 pour cent *V/V* d'*acide acétique glacial R*, puis 1,0 mL d'une solution d'*acide barbiturique R* à 5 g/L. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution, déterminée à 550 nm après un repos de 2 min à 3 min, n'est pas supérieure à celle d'un témoin préparé simultanément dans les mêmes conditions avec 2,0 mL d'une solution contenant 5 ppm d'*hydroxyméthylfurfural R*.

Stérilité (*2.6.1*). La solution à examiner satisfait à l'essai de stérilité.

Pyrogènes (*2.6.8*). La solution à examiner satisfait à l'essai des pyrogènes. Diluez dans une solution apyrogène de *chlorure de sodium R* à 9 g/L pour obtenir une concentration en citrate de sodium de 5 g/L environ. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 10 mL de solution diluée.

DOSAGE

Phosphate monosodique. Prélevez 10,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 10,0 mL de cette solution, ajoutez 10,0 mL de *réactif nitro-molybdovanadique R*. Mélangez et laissez reposer à 20-25 °C pendant 30 min. Préparez simultanément dans les mêmes conditions une solution témoin avec 10,0 mL d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 0,219 g/L. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des 2 solutions à 450 nm en utilisant comme liquide de compensation une solution préparée dans les mêmes conditions avec 10 mL d'*eau R*.

Calculez la teneur (*P*) en phosphate monosodique dihydraté en grammes par litre à l'aide de l'expression :

$$\frac{11,46 \times C \times A_1}{A_2}$$

C = concentration de la solution témoin en *phosphate monopotassique R*, exprimée en grammes par litre,

A_1 = absorbance de la solution à examiner,

A_2 = absorbance de la solution témoin.

Acide citrique. Titrez 20,0 mL de solution à examiner par l'*hydroxyde de sodium 0,2 M* en présence de 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. Calculez la teneur en acide citrique monohydraté en grammes par litre (*C*), ou la teneur en acide citrique anhydre en grammes par litre (*C'*) à l'aide des expressions :

$$C = 0,7005n - 0,4490P$$

$$C' = 0,6404n - 0,4105P$$

n = nombre de millilitres d'*hydroxyde de sodium 0,2 M* utilisés,

P = teneur en phosphate monosodique dihydraté, exprimée en grammes par litre et déterminée comme prescrit ci-dessus.

Citrate de sodium. Préparez une colonne à chromatographie d'une longueur de 0,10 m et d'un diamètre intérieur de 10 mm, remplie de *résine échangeuse d'ions fortement acide R* (300 µm à 840 µm). Maintenez une hauteur de 1 cm de liquide au-dessus de la résine pendant toute la détermination. Lavez la colonne avec 50 mL d'*eau R* désionisée à un débit de 12-14 mL/min. Dans un vase à précipité, introduisez 10,0 mL de solution à examiner et complétez à 40 mL avec de l'*eau R* désionisée. Transvasez cette solution dans le réservoir de la colonne, en lavant le vase à précipité à 3 reprises avec quelques millilitres d'*eau R* désionisée. Faites couler la solution à travers la colonne à raison de 12-14 mL/min/min, en recueillant l'éluat. Lavez la colonne 2 fois avec 30 mL et une fois avec 50 mL d'*eau R* désionisée. La colonne peut être utilisée pour 3 déterminations successives avant d'être régénérée à l'aide de 3 fois son volume d'*acide chlorhydrique dilué R*. Réunissez l'éluat et les liquides de lavage (150 mL environ). Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,2 M* en présence de 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R1*.

Calculez la teneur en citrate de sodium en grammes par litre à l'aide des expressions :

$$1,961n - 1,257P - 1,40C$$

$$1,961n - 1,257P - 1,53C'$$

n = nombre de millilitres d'*hydroxyde de sodium 0,2 M*,

P = teneur en phosphate monosodique dihydraté, exprimée en grammes par litre et déterminée comme prescrit ci-dessus,

C = teneur en acide citrique monohydraté, exprimée en grammes par litre et déterminée comme prescrit ci-dessus,

C' = teneur en acide citrique anhydre, exprimée en grammes par litre et déterminée comme prescrit ci-dessus.

Sucres réducteurs. Diluez 5,0 mL de solution à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Dans une fiole conique de 250 mL à col rodé, introduisez 25,0 mL de

cette solution et 25,0 mL de *solution cupri-citrique R1*. Ajoutez plusieurs morceaux de pierre poreuse et adaptez un réfrigérant à reflux. Portez à ébullition en 2 min et maintenez-la pendant 10 min exactement. Refroidissez, ajoutez 3 g d'*iodure de potassium R* dissous dans 3 mL d'*eau R* et, avec précaution et par petits volumes, 25 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 25 pour cent *m/m*. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 0,5 mL de *solution d'amidon R*, ajouté en fin du titrage (n_1 mL). Effectuez un titrage à blanc dans les mêmes conditions en utilisant 25,0 mL d'*eau R* (n_2 mL).

Calculez la teneur en sucres réducteurs exprimée en glucose anhydre ou en glucose monohydraté, selon le cas, à l'aide du tableau 0209.-1.

CONSERVATION

En récipient étanche à fermeture inviolable, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique notamment :

– la composition et le volume de la solution,
– la quantité maximale de sang à collecter dans le récipient.

01/2009:1167
corrigé 7.0

SOLUTIONS CONCENTRÉES POUR HÉMODIALYSE (EAU POUR DILUTION DES)

Aqua ad dilutionem solutionum concentratarum ad haemodialysim

La présente monographie est donnée à titre d'information.

Les méthodes analytiques décrites et les limites proposées sont destinées à valider le procédé d'obtention de l'eau.

DÉFINITION

L'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse est obtenue à partir d'eau potable par distillation, par osmose inverse, par échange d'ions ou par tout autre procédé approprié. Les conditions de préparation, de transfert et de conservation permettent de limiter le risque de contamination chimique et microbienne.

Lorsque de l'eau obtenue par l'une des méthodes décrites ci-dessus n'est pas disponible, de l'eau potable peut être utilisée pour les dialyses à domicile. Dans ce cas, il convient de tenir compte de sa composition chimique, qui varie considérablement d'une localité à l'autre, et de procéder aux ajustements nécessaires de la teneur en ions pour que la composition finale de la solution diluée corresponde à l'usage prévu.

Il convient également de prendre en considération la présence éventuelle de résidus provenant du traitement de l'eau (par exemple chloramines) et d'hydrocarbures halogénés volatils.

Les méthodes suivantes peuvent être utilisées pour surveiller la qualité de l'eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse, pour déterminer la composition chimique ou détecter la présence de contaminants éventuels, avec les limites qu'il est suggéré de respecter.

CARACTÈRES

Liquide limpide et incolore.

ESSAI

Acidité ou alcalinité. A 10 mL d'eau à examiner récemment bouillie et refroidie dans un ballon de verre borosilicaté, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution n'est pas rouge. A 10 mL d'eau à examiner, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. La solution n'est pas bleue.

Substances oxydables. Chauffez à ébullition pendant 5 min un mélange de 100 mL d'eau à examiner, de 10 mL d'*acide sulfurique dilué R* et de 0,1 mL de *permanganate de potassium 0,02 M*. La solution reste légèrement rose.

Chlore total disponible : au maximum 0,1 ppm.

Dans un tube à essai (A) de 125 mL, introduisez successivement 5 mL de *solution tampon pH 6,5 R*, 5 mL de *solution de sulfate de diéthylphénylènediamine R* et 1 g d'*iodure de potassium R*. Dans un second tube à essai (B) de 125 mL, introduisez 5 mL de *solution tampon pH 6,5 R* et 5 mL de *solution de sulfate de diéthylphénylènediamine R*. Aussi simultanément que possible, ajoutez dans le tube A 100 mL d'eau à examiner et dans le tube B une solution témoin préparée de la façon suivante : à 1 mL d'une solution d'*iodate de potassium R* à 10 mg/L, ajoutez 1 g d'*iodure de potassium R* et 1 mL d'*acide sulfurique dilué R* ; laissez reposer pendant 1 min, puis ajoutez 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Le mélange obtenu avec l'eau à examiner n'est pas plus fortement coloré que le mélange obtenu avec la solution témoin.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 1 mL d'eau à examiner et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures.

Fluorures : au maximum 0,2 ppm.

Potentiométrie (*2.2.36, Procédé I*) : utilisez comme électrode indicatrice une électrode à membrane solide sélective de l'ion fluorure et comme électrode de référence, une électrode argent-chlorure d'argent.

Solution à examiner. L'eau à examiner.

Solutions de référence. Prélevez respectivement 2,0 mL, 4,0 mL et 10,0 mL de *solution à 1 ppm de fluorure (F) R* et complétez à 20,0 mL avec de la *solution tampon pour ajustement de la force ionique totale R1*.

Effectuez les mesures sur chaque solution.

Nitrates : au maximum 2 ppm.

Prélevez 2 mL d'eau à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*eau exempte de nitrate R*. Dans un tube à essai placé dans de l'eau glacée, introduisez 5 mL de cette solution, 0,4 mL d'une solution de *chlorure de potassium R* à 100 g/L et 0,1 mL de *solution de diphénylamine R*, puis goutte à goutte et en agitant, 5 mL d'*acide sulfurique R*. Placez le tube dans un bain-marie à 50 °C. Après 15 min, s'il apparaît une coloration bleue, celle-ci n'est pas plus intense que celle d'un témoin préparé simultanément et dans les mêmes conditions à partir d'un mélange de 0,1 mL de *solution à 2 ppm de nitrate (NO_3) R* et de 4,9 mL d'*eau exempte de nitrate R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 3 mL d'eau à examiner et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates.

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 10 µg/L.

Solution prescrite. A 400 mL d'eau à examiner, ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau R*.

Solution de référence. Mélangez 2 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 98 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 100 mL d'*eau R*.

Ammonium : au maximum 0,2 ppm.

Placez 20 mL d'eau à examiner dans un tube dont le fond est transparent et plat, ajoutez 1 mL de *solution alcaline de tétraiodomercurate de potassium R*. Après 5 min, la solution n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions, à partir d'un mélange de 4 mL de *solution à 1 ppm d'ammoniaque (NH_4) R* et de 16 mL d'*eau exempte d'ammonium R*. Examinez les solutions dans l'axe vertical du tube.

Calcium : au maximum 2 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. L'eau à examiner.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (1 ppm à 5 ppm) à partir de la *solution à 400 ppm de calcium (Ca) R.*

Source : lampe à cathode creuse au calcium.

Longueur d'onde : 422,7 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme oxydante air-acétylène.

Magnésium : au maximum 2 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Prélevez 10 mL d'eau à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R.*

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (0,1 ppm à 0,5 ppm) à partir de la *solution à 100 ppm de magnésium (Mg) R.*

Source : lampe à cathode creuse au magnésium.

Longueur d'onde : 285,2 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme oxydante air-acétylène.

Mercure : au maximum 0,001 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Ajoutez 5 mL d'*acide nitrique R* par litre d'eau à examiner. Dans un récipient en verre boro-silicaté de 50 mL à bouchon rodé, introduisez 20 mL d'eau à examiner et ajoutez 1 mL d'*acide nitrique dilué R*. Agitez. Ajoutez 0,3 mL d'*eau de brome R1*. Bouchez. Agitez, puis chauffez le récipient bouché à 45 °C pendant 4 h. Laissez refroidir. Si la solution n'est pas jaune, ajoutez 0,3 mL d'*eau de brome R1* et chauffez de nouveau à 45 °C pendant 4 h. Ajoutez 0,5 mL d'une solution de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* à 10 g/L récemment préparée. Agitez et laissez reposer pendant 20 min.

Solutions de référence. Préparez extemporanément les solutions de référence (0,0005 ppm à 0,002 ppm) par dilution de la *solution à 1000 ppm de mercure (Hg) R* avec une solution d'*acide nitrique dilué R* à 5 pour cent *V/V*, puis procédez selon les indications données pour la solution à examiner.

A une prise d'essai d'un volume approprié à l'appareillage utilisé, ajoutez une quantité de *solution de chlorure stanneux R2* correspondant au 1/5 de ce volume. Ajoutez immédiatement le système d'entraînement du mercure sous forme de vapeurs. Attendez 20 s, puis faites passer un courant d'*azote R,* comme gaz vecteur.

Source : lampe à cathode creuse au mercure ou lampe à décharge.

Longueur d'onde : 253,7 nm.

Dispositif d'atomisation : système sans flamme permettant d'entraîner le mercure sous forme de vapeurs froides.

Potassium : au maximum 2 ppm.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner (a). Prélevez 50,0 mL d'eau à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*eau distillée R*. Effectuez une première détermination sur cette solution. Si la teneur en potassium est supérieure à 0,75 mg/L, diluez au préalable l'eau à examiner avec de l'*eau distillée R.*

Solution à examiner (b). Prélevez 50,0 mL d'eau à examiner, ou si nécessaire, d'eau à examiner diluée comme prévu pour la préparation de la solution à examiner (a). Ajoutez 1,25 mL de *solution à 20 ppm de potassium (K) R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau distillée R.*

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (0 ppm ; 0,25 ppm ; 0,50 ppm ; 0,75 ppm ; 1 ppm) à partir de la *solution à 20 ppm de potassium (K) R.*

Longueur d'onde : 766,5 nm.

Calculez la teneur en potassium de l'eau en parties par million à l'aide de l'expression :

$$\frac{p \times n_1 \times 0,5}{n_2 - n_1}$$

p = facteur de dilution utilisé pour la préparation de la solution à examiner (a),

n_1 = valeur mesurée avec la solution à examiner (a),

n_2 = valeur mesurée avec de la solution à examiner (b).

Sodium : au maximum 50 ppm.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. L'eau à examiner. Si la teneur en sodium est supérieure à 10 mg/L, diluez avec de l'*eau distillée R* afin d'obtenir une concentration adaptée à l'appareillage utilisé.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (0 ppm ; 2,5 ppm ; 5,0 ppm ; 7,5 ppm ; 10 ppm) à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R.*

Longueur d'onde : 589 nm.

Zinc : au maximum 0,1 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*) : utilisez un matériel de prélèvement et d'analyse exempt de zinc ou qui n'est pas susceptible de céder du zinc dans les conditions d'utilisation.

Solution à examiner. L'eau à examiner.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence (0,05 ppm à 0,15 ppm) à partir de la *solution à 100 ppm de zinc (Zn) R.*

Source : lampe à cathode creuse au zinc.

Longueur d'onde : 213,9 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme oxydante air-acétylène.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 0,1 ppm.

Dans une capsule de verre, chauffez au bain-marie 200 mL d'eau à examiner jusqu'à réduction du volume à 20 mL. 12 mL de la solution satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.*

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,25 UI/mL.

01/2008:1264

SOLUTIONS POUR CONSERVATION D'ORGANES

Solutiones ad conservationem partium corporis

DÉFINITION

Les solutions pour conservation d'organes sont des préparations aqueuses, stériles, utilisées pour la conservation, la protection et/ou la perfusion d'organes de mammifères notamment destinés à la transplantation.

Elles contiennent des électrolytes, habituellement à une concentration proche de la composition électrolytique intracellulaire.

Elles peuvent contenir des hydrates de carbone (tel que glucose ou mannitol), des acides aminés, des agents complexant le calcium (tel que citrate ou phosphate), des hydrocolloïdes (tel qu'amidon ou dérivés de la gélatine) ainsi que d'autres excipients destinés, par exemple, à rendre la préparation isotonique au sang, à ajuster ou stabiliser le pH ou à empêcher la dégradation des composants ; ces excipients ne nuisent pas à l'action recherchée de la préparation et, aux concentrations choisies, n'ont pas d'effet toxique et ne provoquent pas d'irritation locale

Monographies Q-S

notable. Les solutions pour conservation d'organes peuvent également contenir des substances actives ; celles-ci peuvent également leur être ajoutées juste avant l'emploi.

Examinées dans des conditions appropriées de visibilité, les solutions pour conservation d'organes sont limpides et pratiquement exemptes de particules.

Les solutions pour conservation d'organes peuvent également se présenter sous la forme de solutions concentrées à diluer immédiatement avant l'emploi à un volume prescrit avec un liquide prescrit. Une fois diluées, ces solutions satisfont aux exigences s'appliquant aux solutions pour conservation d'organes.

Les solutions pour conservation d'organes sont refroidies avant l'emploi à une température inférieure à la température ambiante (normalement 2-6 °C) afin d'abaisser la température de l'organe et de ralentir son métabolisme.

Dans les cas appropriés, les récipients destinés aux solutions pour conservation d'organes satisfont aux exigences relatives aux *Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients* (*3.1* et sous-chapitres) et aux *Récipients* (*3.2* et sous-chapitres). Les solutions pour conservation d'organes sont conditionnées en récipients de verre (*3.2.1*) ou dans d'autres récipients tels que des récipients de matière plastique (*3.2.2* et *3.2.8*). L'étanchéité de ces récipients est assurée par des moyens appropriés. Les fermetures assurent l'étanchéité, empêchent la pénétration de microorganismes et de tout autre contaminant et permettent habituellement, sans être déplacées, le prélèvement de tout ou partie du contenu. La matière plastique ou l'élastomère constituant cette fermeture présente une résistance et une élasticité adaptées à la pénétration d'une aiguille, en entraînant aussi peu que possible de particules.

PRODUCTION

Les solutions pour conservation d'organes sont préparées à partir de produits et par des méthodes propres à assurer leur stérilité et à empêcher l'introduction de contaminants et la croissance de microorganismes ; des recommandations sont fournies à cet égard dans le texte *Méthodes de préparation des produits stériles* (*5.1.1*).

Sauf exception justifiée et autorisée, les solutions pour conservation d'organes sont préparées à partir d'*eau pour préparations injectables R* et elles ne contiennent pas de conservateurs antimicrobiens.

ESSAI

pH (*2.2.3*). *Effectuez l'essai à température ambiante.* Le pH de la solution est de 5,0 à 8,0.

Osmolalité (*2.2.35*). L'osmolalité de la solution est de 250 mosmol/kg à 380 mosmol/kg.

Hydroxyméthylfurfural. Si la solution contient du glucose, elle satisfait à l'essai suivant. Prélevez un volume de préparation à examiner contenant l'équivalent de 25 mg de glucose. Ajoutez 5,0 mL d'une solution de *p-toluidine R* à 100 g/L dans du *2-propanol R* contenant 10 pour cent *V/V* d'*acide acétique glacial R*, puis 1,0 mL d'une solution d'*acide barbiturique R* à 5 g/L. Laissez reposer le mélange pendant 2-3 min, puis mesurez l'absorbance (*2.2.25*) à 550 nm. L'absorbance n'est pas supérieure à celle d'un témoin préparé simultanément et de la même manière en remplaçant la préparation à examiner par un volume identique d'une solution contenant 10 µg d'*hydroxyméthylfurfural R*.

Contamination particulaire. Effectuez l'essai des particules non visibles (*2.9.19*) sur 50 mL de préparation à examiner. La solution contient au maximum, par millilitre, 50 particules de diamètre supérieur à 10 µm et 5 particules de diamètre supérieur à 25 µm.

Les produits dont l'étiquette indique qu'ils sont à utiliser avec un filtre terminal sont exemptés de ces exigences.

Stérilité (*2.6.1*). La solution satisfait à l'essai de stérilité.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,5 UI/mL.

Pyrogènes (*2.6.8*). Les solutions auxquelles aucune méthode validée de détection des endotoxines bactériennes ne peut être appliquée satisfont à l'essai des pyrogènes. Sauf exception justifiée et autorisée, injectez à chaque lapin 10 mL de solution par kilogramme de masse corporelle.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– que la solution ne doit pas être utilisée en injection,
– la formule de la solution pour conservation d'organes, exprimée en grammes par litre et en millimoles par litre,
– le volume nominal de solution pour conservation d'organes contenu dans le récipient,
– l'osmolalité, exprimée en milliosmoles par kilogramme,
– que les quantités non utilisées de la solution prête à l'emploi, de la solution concentrée ou de la solution diluée ne peuvent être employées,
– les conditions de conservation,
– dans les cas appropriés, que la solution est à utiliser avec un filtre terminal.

Dans le cas d'une solution concentrée, l'étiquette indique en outre que la solution doit être diluée immédiatement avant l'emploi en utilisant un liquide approprié.

01/2011:0862

SOLUTIONS POUR DIALYSE PÉRITONÉALE

Solutiones ad peritonealem dialysim

DÉFINITION

Préparations pour usage intrapéritonéal contenant des électrolytes, à des concentrations voisines de celle du plasma. Ces solutions contiennent du glucose à des concentrations variables ou d'autres agents osmotiques appropriés.

Les solutions pour dialyse péritonéale sont conditionnées en :

– récipients, en matière plastique, rigides ou semi-rigides ;
– récipients en matière plastique souples, munis d'un dispositif spécial de connexion ; ces récipients sont généralement remplis à un volume inférieur à leur capacité nominale et sont contenus dans des enveloppes protectrices fermées ;
– récipients en verre.

Les récipients et fermetures satisfont aux exigences des récipients pour administration parentérale (*3.2*).

Plusieurs formulations sont utilisées. La concentration des composants par litre de solution se situe généralement dans les limites suivantes (voir tableau 0862.-1) :

Tableau 0862.-1.

	Concentration en mmol/L	Concentration en mEq/L
Sodium	125 - 150	125 - 150
Potassium	0 - 4,5	0 - 4,5
Calcium	0 - 2,5	0 - 5,0
Magnésium	0,25 - 1,5	0,50 - 3,0
Acétates et/ou lactates et/ou bicarbonates	30 - 60	30 - 60
Chlorures	90 - 120	90 - 120
Glucose	25 - 250	

Lorsque la formulation comprend du bicarbonate, la solution de bicarbonate de sodium est contenue dans un récipient ou compartiment séparé et mélangée à la solution électrolytique juste avant l'emploi.

Sauf exception justifiée et autorisée, aucun antioxydant n'est ajouté aux solutions.

Monographies Q-S

IDENTIFICATION

Selon sa composition, la préparation à examiner donne les réactions d'identité suivantes (*2.3.1*) :

– potassium : réaction (b) ;
– calcium : réaction (a) ;
– sodium : réaction (b) ;
– chlorures : réaction (a) ;
– acétates : à 5 mL de préparation à examiner, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R* dans un tube à essai muni d'un bouchon et d'un tube coudé ; recueillez par chauffage quelques millilitres de distillat ; sur le distillat, effectuez la réaction (b) des acétates ;
– lactates, bicarbonates : effectuez l'identification en même temps que le dosage ;
– magnésium : à 0,1 mL de *solution de jaune titane R*, ajoutez 10 mL d'*eau R*, 2 mL de préparation à examiner et 1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* ; il apparaît une coloration rose ;
– glucose : à 5 mL de préparation à examiner, ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 0,05 mL de *solution de sulfate de cuivre R* ; la solution est bleue et limpide. Chauffez à ébullition ; il se forme un abondant précipité rouge.

ESSAI

Aspect de la solution. La préparation à examiner est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_4 (*2.2.2, Procédé I*).

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 6,5. Si la solution contient du bicarbonate, le pH est de 6,5 à 8,0.

Hydroxyméthylfurfural. Effectuez l'essai si du glucose est ajouté à la préparation. Prélevez un volume de préparation à examiner équivalant à 25 mg de glucose, ajoutez 5,0 mL d'une solution de *p-toluidine R* à 100 g/L dans le *2-propanol R* contenant 10 pour cent *V/V* d'*acide acétique glacial R*, puis 1,0 mL d'une solution d'*acide barbiturique R* à 5 g/L. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution, déterminée à 550 nm après un repos de 2-3 min, n'est pas supérieure à celle d'un témoin préparé simultanément dans les mêmes conditions avec une solution contenant 10 µg d'*hydroxyméthylfurfural R* dans le même volume que celui de la solution à examiner (400 ppm, exprimé par rapport à la concentration en glucose). Si la solution contient du bicarbonate, utilisez comme témoin une solution contenant 20 µg d'*hydroxyméthylfurfural R* (800 ppm, exprimé par rapport à la concentration en glucose).

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 15 µg/L.

Solution prescrite. Prélevez 400 mL de préparation à examiner, ajustez à pH 6,0 avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* ou de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R*.

Solution témoin. Mélangez 3 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 9 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 10 mL d'*eau R*.

Contamination particulaire (*2.9.19, Procédé I*). Utilisez 50 mL de préparation à examiner.

Volume extractible (*2.9.17*). La préparation à examiner satisfait à l'essai décrit pour les préparations pour perfusion.

Stérilité (*2.6.1*). La préparation à examiner satisfait à l'essai de stérilité.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,25 UI/mL.

Pyrogènes (*2.6.8*). Les solutions pour lesquelles un essai validé des endotoxines bactériennes ne peut être effectué, satisfont à l'essai des pyrogènes. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 10 mL de préparation à examiner.

DOSAGE

Sodium : 97,5 pour cent à 102,5 pour cent de la teneur en sodium (Na) indiquée sur l'étiquette.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. Diluez, si nécessaire, avec de l'*eau R*, la préparation à examiner afin d'obtenir une dilution adaptée à l'appareil utilisé.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R*.

Longueur d'onde : 589,0 nm ou 589,6 nm (le sodium émet sous la forme d'un doublet).

Potassium : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en potassium (K) indiquée sur l'étiquette.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Diluez, si nécessaire, avec de l'*eau R*, la préparation à examiner afin d'obtenir une dilution adaptée à l'appareil utilisé. A 100 mL de solution, ajoutez 10 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 22 g/L.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de potassium (K) R*. A 100 mL de chaque solution de référence, ajoutez 10 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 22 g/L.

Source : lampe à cathode creuse au potassium.

Longueur d'onde : 766,5 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-propane ou air-acétylène.

Calcium : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en calcium (Ca) indiquée sur l'étiquette.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Diluez, si nécessaire, avec de l'*eau R*, la préparation à examiner afin d'obtenir une dilution adaptée à l'appareil utilisé.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 400 ppm de calcium (Ca) R*.

Source : lampe à cathode creuse au calcium.

Longueur d'onde : 422,7 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-propane ou air-acétylène.

Magnésium : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en magnésium (Mg) indiquée sur l'étiquette.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Diluez, si nécessaire, avec de l'*eau R*, la préparation à examiner afin d'obtenir une dilution adaptée à l'appareil utilisé.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de magnésium (Mg) R*.

Source : lampe à cathode creuse au magnésium.

Longueur d'onde : 285,2 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-propane ou air-acétylène.

Chlorures totaux : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en chlorures (Cl) indiquée sur l'étiquette.

Prélevez un volume exactement mesuré de préparation à examiner correspondant à environ 60 mg de chlorures et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*acide nitrique dilué R*, 25,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et 2 mL de *phtalate de dibutyle R*, puis agitez. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 2 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2* jusqu'à coloration jaune-rouge.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 3,545 mg de Cl.

Acétates : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en acétates indiquée sur l'étiquette.

Prélevez un volume de préparation à examiner correspondant à environ 0,7 mmol d'acétates et ajoutez 10,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 0,1 mmol d'acétates.

Lactates : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en lactates indiquée sur l'étiquette.

Prélevez un volume de préparation à examiner correspondant à environ 0,7 mmol de lactates et ajoutez 10,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M.* Ajoutez 50 mL d'*acétonitrile R.* Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 0,1 mmol de lactates.

Bicarbonate de sodium : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en bicarbonate de sodium indiquée sur l'étiquette.

Prélevez un volume de préparation à examiner correspondant à environ 0,1 g de bicarbonate de sodium. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 8,40 mg de $NaHCO_3$.

Lactates et bicarbonates : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en lactates et bicarbonates indiquée sur l'étiquette.

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. La préparation à examiner.

Solutions de référence. Dans 100 mL d'*eau pour chromatographie R*, dissolvez des quantités exactement pesées de lactate et de bicarbonate de façon à obtenir des concentrations voisines de 90 pour cent, 100 pour cent et 110 pour cent des teneurs indiquées sur l'étiquette.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse de cations R* (9 µm),
– *température* : 60 °C.

Phase mobile : *acide sulfurique 0,005 M* préalablement dégazé à l'*hélium R.*

Débit : 0,6 mL/min.

Détecteur : réfractomètre différentiel.

Injection : 20 µL, 2 fois.

Ordre d'élution : lactates, bicarbonates.

Déterminez la teneur en lactates et en bicarbonates de la solution à examiner par interpolation de la surface du pic, pour les lactates, et de la hauteur du pic, pour les bicarbonates, à partir de la droite de régression linéaire établie avec les solutions de référence.

Sucres réducteurs (exprimés en glucose anhydre) : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en glucose indiquée sur l'étiquette.

Dans une fiole conique de 250 mL à col rodé, introduisez un volume de préparation à examiner correspondant à 25 mg de glucose, puis 25,0 mL de *solution cupri-citrique R.* Ajoutez quelques fragments de pierre ponce. Fixez un réfrigérant à reflux. Portez à ébullition en 2 min et maintenez à ébullition pendant 10 min exactement. Refroidissez et ajoutez 3 g d'*iodure de potassium R* dissous dans 3 mL d'*eau R*, puis avec précaution et par petites quantités, 25 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 25 pour cent *m/m.* Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de *solution d'amidon R* ajoutée en fin de titrage. Effectuez un titrage à blanc en utilisant 25,0 mL d'*eau R.*

Calculez la teneur en sucres réducteurs exprimés en glucose anhydre ($C_6H_{12}O_6$) à l'aide du tableau 0862.-2.

Tableau 0862.-2.

Volume de *thiosulfate de sodium 0,1 M* en mL	Glucose anhydre en mg
8	19,8
9	22,4
10	25,0
11	27,6
12	30,3
13	33,0
14	35,7
15	38,5
16	41,3

CONSERVATION

Ne pas conserver à une température inférieure à 4 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– la formule de la solution pour dialyse péritonéale, exprimée en grammes par litre et en millimoles par litre,
– l'osmolarité calculée, exprimée en milliosmoles par litre,
– le volume nominal de la solution pour dialyse péritonéale dans le récipient,
– que la solution est exempte d'endotoxines bactériennes ou, dans les cas appropriés, qu'elle est apyrogène,
– les conditions de conservation,
– que la solution n'est pas à utiliser en perfusion intraveineuse,
– que les quantités non utilisées sont à jeter.

01/2011:0128

SOLUTIONS POUR HÉMODIALYSE

Solutiones ad haemodialysim

DÉFINITION

Solutions d'électrolytes à des concentrations voisines de celle du plasma. Le glucose peut entrer dans la formulation.

En raison des grands volumes utilisés, les solutions pour hémodialyse sont généralement préparées par dilution d'une solution concentrée avec de l'eau de qualité appropriée (voir *Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse (1167)*), par exemple à l'aide d'un dispositif automatique de dosage.

Solutions concentrées pour hémodialyse

Les solutions concentrées pour hémodialyse sont préparées et conservées avec des matières premières et des techniques qui permettent d'obtenir des solutions dont l'éventuelle contamination microbienne est aussi faible que possible. Dans certaines circonstances, il peut s'avérer nécessaire d'utiliser des solutions stériles.

Au cours de la dilution et de l'emploi de ces solutions, des précautions sont prises pour éviter la contamination microbienne. Les solutions diluées sont utilisées immédiatement après leur préparation.

Les solutions concentrées pour hémodialyse sont conditionnées en :

– récipients en matière plastique, rigides, semi-rigides ou souples,
– récipients de verre.

3 types de solutions concentrées sont utilisées :

1. Solutions concentrées avec acétates ou lactates

Plusieurs formulations de solutions concentrées sont utilisées. Les concentrations des composants dans les solutions concentrées sont telles que, après dilution au volume indiqué, les concentrations des composants par litre se situent généralement dans les limites suivantes (voir tableau 0128.-1) :

Tableau 0128.-1.

	Concentration en mmol/L	**Concentration en mEq/L**
Sodium	130 - 145	130 - 145
Potassium	0 - 3,0	0 - 3,0
Calcium	0 - 2,0	0 - 4,0
Magnésium	0 - 1,2	0 - 2,4
Acétates ou lactates	32 - 45	32 - 45
Chlorures	90 - 120	90 - 120
Glucose	0 - 12,0	

Les solutions concentrées avec acétates ou lactates sont diluées avant l'emploi.

2. Solutions concentrées acides

Plusieurs formulations de solutions concentrées sont utilisées. Les concentrations des composants dans les solutions concentrées sont telles que, après dilution au volume indiqué et avant neutralisation par le bicarbonate de sodium, les concentrations des composants par litre se situent généralement dans les limites suivantes (voir tableau 0128.-2) :

Tableau 0128.-2.

	Concentration en mmol/L	**Concentration en mEq/L**
Sodium	80 - 110	80 - 110
Potassium	0 - 3,0	0 - 3,0
Calcium	0 - 2,0	0 - 4,0
Magnésium	0 - 1,2	0 - 2,4
Acide acétique	2,5 - 10	2,5 - 10
Chlorures	90 - 120	90 - 120
Glucose	0 - 12,0	

Du bicarbonate de sodium est ajouté immédiatement avant l'emploi, jusqu'à une concentration finale maximale de 45 mmol/L. La solution concentrée de bicarbonate de sodium est fournie dans un récipient séparé. Les solutions concentrées acides et les solutions concentrées de bicarbonate de sodium sont diluées et mélangées immédiatement avant l'emploi à l'aide d'un dispositif approprié. Il est également possible d'utiliser du bicarbonate de sodium solide pour préparer la solution.

3. Solutions concentrées sans tampon

Plusieurs formulations de solutions concentrées sans tampon sont utilisées. Les concentrations des composants dans les solutions concentrées sont telles que, après dilution au volume indiqué, les concentrations des composants par litre se situent généralement dans les limites suivantes (voir tableau 0128.-3) :

Tableau 0128.-3.

	Concentration en mmol/L	**Concentration en mEq/L**
Sodium	130 - 145	130 - 145
Potassium	0 - 3,0	0 - 3,0
Calcium	0 - 2,0	0 - 4,0
Magnésium	0 - 1,2	0 - 2,4
Chlorures	130 - 155	130 - 155
Glucose	0 - 12,0	

Les solutions concentrées sans tampon sont utilisées en conjonction avec l'administration parentérale de solutions de bicarbonate appropriées.

IDENTIFICATION

Selon sa composition, la préparation à examiner donne les réactions d'identité suivantes (*2.3.1*) :

- potassium : réaction (b) ;
- calcium : réaction (a) ;
- sodium : réaction (b) ;
- chlorures : réaction (a) ;
- lactates ;
- carbonates et bicarbonates ;
- acétates :
  - si la solution ne contient pas de glucose, utilisez la réaction (b) ;
  - si la solution contient du glucose, utilisez la méthode suivante : à 5 mL de préparation à examiner, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R* dans un tube à essai muni d'un bouchon et d'un tube coudé ; recueillez par chauffage quelques millilitres de distillat. Sur le distillat, effectuez la réaction (b) des acétates ;
- magnésium : à 0,1 mL de *solution de jaune titane R*, ajoutez 10 mL d'*eau R*, 2 mL de préparation à examiner et 1 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4,2 g/L ; il apparaît une coloration rose ;
- glucose : à 5 mL de préparation à examiner, ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 0,05 mL de *solution de sulfate de cuivre R* ; la solution est bleue et limpide. Chauffez à ébullition : il se forme un abondant précipité rouge.

ESSAI

Aspect de la solution. La préparation à examiner est limpide (*2.2.1*). Si elle ne contient pas de glucose, elle est incolore (*2.2.2, Procédé I*) ; si elle contient du glucose, elle n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé I*).

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 0,1 mg/L.

Solution prescrite. Prélevez 20 mL de préparation à examiner, ajustez à pH 6,0 avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* ou de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R*.

Solution témoin. Mélangez 1 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 9 mL d'*eau R*.

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 10 mL d'*eau R*.

Volume extractible (*2.9.17*). Le volume mesuré n'est pas inférieur au volume nominal indiqué sur l'étiquette.

Stérilité (*2.6.1*). Si l'étiquette indique que la solution concentrée pour hémodialyse est stérile, celle-ci satisfait également à l'essai de stérilité.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,5 UI/mL, dans la solution diluée pour l'emploi.

Pyrogènes (*2.6.8*). Les solutions pour lesquelles un essai validé des endotoxines bactériennes ne peut être effectué satisfont à l'essai des pyrogènes. Diluez la préparation à examiner avec de l'*eau pour préparations injectables R* jusqu'à la concentration prescrite pour l'emploi. Injectez à chaque lapin 10 mL de solution par kilogramme de masse corporelle.

DOSAGE

Déterminez la densité (2.2.5) de la solution concentrée et calculez les teneurs respectives en grammes par litre et en millimoles par litre.

Sodium : 97,5 pour cent à 102,5 pour cent de la teneur en sodium (Na) indiquée sur l'étiquette.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. Diluez, si nécessaire, avec de l'*eau R*, la préparation à examiner afin d'obtenir une dilution adaptée à l'appareil utilisé.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R*.

Longueurs d'onde : 589,0 nm ou 589,6 nm (le sodium émet sous la forme d'un doublet).

Potassium : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en potassium (K) indiquée sur l'étiquette.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Diluez avec de l'*eau R* une quantité exactement pesée de la préparation à examiner afin d'obtenir une dilution adaptée à l'appareil utilisé. A 100 mL de cette solution, ajoutez 10 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 22 g/L.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de potassium (K) R*. A 100 mL de chaque solution de référence, ajoutez 10 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 22 g/L.

Source : lampe à cathode creuse au potassium.

Longueur d'onde : 766,5 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Calcium : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en calcium (Ca) indiquée sur l'étiquette.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 3,0 mL de cette solution, ajoutez 5 mL de *solution de chlorure de lanthane R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Dans 4 fioles jaugées identiques contenant chacune 5 mL de *solution de chlorure de lanthane R*, introduisez respectivement 2,5 mL, 5,0 mL, 7,0 mL et 10,0 mL de *solution à 10 ppm de calcium (Ca) R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au calcium.

Longueur d'onde : 422,7 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Magnésium : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en magnésium (Mg) indiquée sur l'étiquette.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 2,0 mL de cette solution, ajoutez 5 mL de *solution de chlorure de lanthane R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Dans 4 fioles jaugées identiques contenant chacune 5 mL de *solution de chlorure de lanthane R*, introduisez respectivement 1,0 mL, 2,0 mL, 3,0 mL et 4,0 mL de *solution à 10 ppm de magnésium (Mg) R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au magnésium.

Longueur d'onde : 285,2 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Chlorures totaux : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en chlorures (Cl) indiquée sur l'étiquette.

Prélevez un volume exactement mesuré de préparation à examiner correspondant à environ 60 mg de chlorures et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*acide nitrique dilué R*, 25,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et 2 mL de *phtalate de dibutyle R*, puis agitez. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 2 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2* jusqu'à coloration jaune-rouge.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 3,545 mg de Cl.

Acétates : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en acétates indiquée sur l'étiquette.

Prélevez un volume de préparation à examiner correspondant à environ 0,7 mmol d'acétates et ajoutez 10,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 0,1 mmol d'acétates.

Lactates : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en lactates indiquée sur l'étiquette.

Prélevez un volume de préparation à examiner correspondant à environ 0,7 mmol de lactates et ajoutez 10,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Puis ajoutez 50 mL d'*acétonitrile R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 0,1 mmol de lactates.

Bicarbonate de sodium : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en bicarbonate de sodium indiquée sur l'étiquette.

Prélevez un volume de préparation à examiner correspondant à environ 0,1 g de bicarbonate de sodium. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 8,40 mg de $NaHCO_3$.

Sucres réducteurs (exprimés en glucose anhydre) : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en glucose indiquée sur l'étiquette.

Dans une fiole conique de 250 mL à col rodé, introduisez un volume de préparation à examiner correspondant à 25 mg de glucose, puis ajoutez 25,0 mL de *solution cupri-citrique R*. Ajoutez quelques grains de pierre ponce. Fixez un réfrigérant à reflux. Portez à ébullition en 2 min et maintenez à ébullition pendant 10 min exactement. Refroidissez et ajoutez 3 g d'*iodure de potassium R* dissous dans 3 mL d'*eau R* puis, avec précaution et par petites quantités, 25 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 25 pour cent *m/m*. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de *solution d'amidon R* ajoutée en fin de titrage. Effectuez un titrage à blanc en utilisant 25,0 mL d'*eau R*.

Calculez la teneur en sucres réducteurs exprimée en glucose anhydre ($C_6H_{12}O_6$) à l'aide du tableau 0128.-4.

Tableau 0128.-4.

Volume de *thiosulfate de sodium 0,1 M* en mL	Glucose anhydre en mg
8	19,8
9	22,4
10	25,0
11	27,6
12	30,3
13	33,0
14	35,7
15	38,5
16	41,3

CONSERVATION

Ne pas conserver à une température inférieure à 4 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– la formule de la solution concentrée pour hémodialyse, exprimée en grammes par litre et en millimoles par litre,
– le volume nominal de la solution dans le récipient,
– dans les cas appropriés, que la solution concentrée est stérile,
– les conditions de conservation,
– que la solution concentrée est à diluer au moment de l'emploi,
– le taux de dilution à pratiquer,
– que le volume à utiliser est à mesurer exactement,
– la formule ionique de la solution diluée prête à l'emploi, en millimoles par litre,
– que les quantités non utilisées sont à jeter,
– dans les cas appropriés, que du bicarbonate de sodium est à ajouter avant l'emploi.

01/2011:0861

SOLUTIONS POUR HÉMOFILTRATION ET POUR HÉMODIAFILTRATION

Solutiones ad haemocolaturam haemodiacolaturamque

DÉFINITION

Préparations pour administration parentérale contenant des électrolytes à des concentrations voisines de celle du plasma. Le glucose peut entrer dans la formulation.

Les solutions pour hémofiltration et pour hémodiafiltration sont conditionnées en :

– récipients en matière plastique, rigides ou semi-rigides,
– récipients en matière plastique souples, contenus dans des enveloppes protectrices fermées,
– récipients en verre.

Les récipients et fermetures satisfont aux exigences des récipients pour administration parentérale (*3.2*).

En hémofiltration et hémodiafiltration, les formulations suivantes sont utilisées. Les concentrations des composants par litre de solution se situent généralement dans les limites suivantes (voir tableau 0861.-1) :

Tableau 0861.-1.

	Concentration en mmol/L	Concentration en mEq/L
Sodium	125 - 150	125 - 150
Potassium	0 - 4,5	0 - 4,5
Calcium	1,0 - 2,5	2,0 - 5,0
Magnésium	0,25 - 1,5	0,50 - 3,0
Acétates et/ou lactates et/ou bicarbonates	30 - 60	30 - 60
Chlorures	90 - 120	90 - 120
Glucose	0 - 25	

Lorsque la formulation comprend du bicarbonate, la solution de bicarbonate de sodium est contenue dans un récipient ou compartiment séparé et mélangée à la solution électrolytique juste avant l'emploi.

En hémofiltration et hémodiafiltration, les formulations suivantes peuvent également être utilisées (voir tableau 0861.-2).

Tableau 0861.-2.

	Concentration en mmol/L	Concentration en mEq/L
Sodium	130 - 167	130 - 167
Potassium	0 - 4,0	0 - 4,0
Bicarbonates	20 - 167	20 - 167
Chlorures	0 - 147	0 - 147

Aucun antioxydant n'est ajouté aux solutions.

IDENTIFICATION

Selon sa composition, la préparation à examiner donne les réactions d'identité suivantes (*2.3.1*) :

– potassium : réaction (b) ;
– calcium : réaction (a) ;
– sodium : réaction (b) ;
– chlorures : réaction (a) ;
– acétates :
  – si la solution ne contient pas de glucose, utilisez la réaction (b) ;
  – si la solution contient du glucose, utilisez la méthode suivante : à 5 mL de préparation à examiner, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique R* dans un tube à essai muni d'un bouchon et d'un tube coudé ; recueillez par chauffage quelques millilitres de distillat ; sur le distillat, effectuez la réaction (b) des acétates ;
– lactates ;
– carbonates et bicarbonates ;
– magnésium : à 0,1 mL de *solution de jaune titane R*, ajoutez 10 mL d'*eau R*, 2 mL de préparation à examiner et 1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*. Il apparaît une coloration rose ;
– glucose : à 5 mL de préparation à examiner, ajoutez 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 0,05 mL de *solution de sulfate de cuivre R*. La solution est bleue et limpide. Chauffez à ébullition ; il se forme un abondant précipité rouge.

ESSAI

Aspect de la solution. La préparation à examiner est limpide (*2.2.1*). Si elle ne contient pas de glucose, elle est incolore (*2.2.2, Procédé I*) ; si elle contient du glucose, elle n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé I*).

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,5. Si la solution contient du glucose, le pH est de 4,5 à 6,5. Si la solution contient du bicarbonate, le pH est de 7,0 à 8,5.

Hydroxyméthylfurfural. Effectuez l'essai si du glucose est ajouté à la préparation. Prélevez un volume de préparation à examiner équivalent à 25 mg de glucose, ajoutez 5,0 mL d'une solution de *p-toluidine R* à 100 g/L dans le *2-propanol R* contenant 10 pour cent *V/V* d'*acide acétique glacial R*, puis 1,0 mL d'une solution d'*acide barbiturique R* à 5 g/L. L'absorbance (*2.2.25*) de la solution, déterminée à 550 nm après un repos de 2-3 min, n'est pas supérieure à celle d'un témoin préparé simultanément dans les mêmes conditions avec une solution contenant 10 µg d'*hydroxyméthylfurfural R* dans le même volume que celui de la solution à examiner (400 ppm, exprimé par rapport à la concentration en glucose). Si la solution contient du bicarbonate, utilisez comme témoin une solution contenant 20 µg d'*hydroxyméthylfurfural R* (800 ppm, exprimé par rapport à la concentration en glucose).

Aluminium (*2.4.17*) : au maximum 10 µg/L.

Solution prescrite. Prélevez 200 mL de préparation à examiner, ajustez à pH 6,0 avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* ou de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et ajoutez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R*.

Solution témoin. Mélangez 1 mL de *solution à 2 ppm d'aluminium (Al) R*, 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 9 mL d'*eau R*.

Monographies Q-S

Solution à blanc. Mélangez 10 mL de *solution tampon acétate pH 6,0 R* et 10 mL d'*eau R*.

Contamination particulaire (*2.9.19, Procédé I*). Utilisez 50 mL de préparation à examiner.

Volume extractible (*2.9.17*). La préparation à examiner satisfait à l'essai décrit pour les préparations pour perfusion.

Stérilité (*2.6.1*). La préparation à examiner satisfait à l'essai de stérilité.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,25 UI/mL.

Pyrogènes (*2.6.8*). Les solutions pour lesquelles un essai validé des endotoxines bactériennes ne peut être effectué, satisfont à l'essai des pyrogènes. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 10 mL de préparation à examiner.

DOSAGE

Sodium : 97,5 pour cent à 102,5 pour cent de la teneur en sodium (Na) indiquée sur l'étiquette.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. Diluez, si nécessaire, avec de l'*eau R*, la préparation à examiner afin d'obtenir une dilution adaptée à l'appareil utilisé.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 200 ppm de sodium (Na) R*.

Longueurs d'onde : 589,0 nm ou 589,6 nm (le sodium émet sous la forme d'un doublet).

Potassium : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en potassium (K) indiquée sur l'étiquette.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Diluez, si nécessaire, avec de l'*eau R*, la préparation à examiner afin d'obtenir une dilution adaptée à l'appareil utilisé. A 100 mL de solution, ajoutez 10 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 22 g/L.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de potassium (K) R*. A 100 mL de chaque solution de référence, ajoutez 10 mL d'une solution de *chlorure de sodium R* à 22 g/L.

Source : lampe à cathode creuse au potassium.

Longueur d'onde : 766,5 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-propane ou air-acétylène.

Calcium : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en calcium (Ca) indiquée sur l'étiquette.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Diluez, si nécessaire, avec de l'*eau R*, la préparation à examiner afin d'obtenir une dilution adaptée à l'appareil utilisé.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 400 ppm de calcium (Ca) R*.

Source : lampe à cathode creuse au calcium.

Longueur d'onde : 422,7 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-propane ou air-acétylène.

Magnésium : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en magnésium (Mg) indiquée sur l'étiquette.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Diluez, si nécessaire, avec de l'*eau R*, la préparation à examiner afin d'obtenir une dilution adaptée à l'appareil utilisé.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de magnésium (Mg) R*.

Source : lampe à cathode creuse au magnésium.

Longueur d'onde : 285,2 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-propane ou air-acétylène.

Chlorures totaux : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en chlorures (Cl) indiquée sur l'étiquette.

Prélevez un volume exactement mesuré de préparation à examiner correspondant à environ 60 mg de chlorures et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*acide nitrique dilué R*, 25,0 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et 2 mL de *phtalate de dibutyle R*, puis agitez. Titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de 2 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2* jusqu'à coloration jaune-rouge.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 3,545 mg de Cl.

Acétates : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en acétates indiquée sur l'étiquette.

Prélevez un volume de préparation à examiner correspondant à environ 0,7 mmol d'acétates et ajoutez 10,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 0,1 mmol d'acétates.

Lactates : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en lactates indiquée sur l'étiquette.

Prélevez un volume de préparation à examiner correspondant à environ 0,7 mmol de lactates et ajoutez 10,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Ajoutez 50 mL d'*acétonitrile R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 0,1 mmol de lactates.

Bicarbonate de sodium : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en bicarbonate de sodium indiquée sur l'étiquette.

Prélevez un volume de préparation à examiner correspondant à environ 0,1 g de bicarbonate de sodium. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 8,40 mg de $NaHCO_3$.

Lactates et bicarbonates : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en lactates et bicarbonates indiquée sur l'étiquette.

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. La préparation à examiner.

Solutions de référence. Dans 100 mL d'*eau pour chromatographie R*, dissolvez des quantités exactement pesées de lactate et de bicarbonate de façon à obtenir des concentrations voisines de 90 pour cent, 100 pour cent et 110 pour cent des teneurs indiquées sur l'étiquette.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,30 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse de cations R* (9 µm),
– *température* : 60 °C.

Phase mobile : *acide sulfurique 0,005 M* préalablement dégazé à l'*hélium R*.

Débit : 0,6 mL/min.

Détecteur : réfractomètre différentiel.

Injection : 20 µL, 2 fois.

Ordre d'élution : lactates, bicarbonates.

Déterminez la teneur en lactates et en bicarbonates de la solution à examiner par interpolation de la surface du pic, pour les lactates, et de la hauteur du pic, pour les bicarbonates, à partir de la droite de régression linéaire établie avec les solutions de référence.

Sucres réducteurs (exprimés en glucose anhydre) : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent de la teneur en glucose indiquée sur l'étiquette.

Dans une fiole conique de 250 mL à col rodé, introduisez un volume de préparation à examiner correspondant à 25 mg de glucose, puis 25,0 mL de *solution cupri-citrique R*. Ajoutez quelques grains de pierre ponce. Fixez un réfrigérant à reflux. Portez à ébullition en 2 min et maintenez à ébullition pendant 10 min exactement. Refroidissez et ajoutez 3 g d'*iodure de*

potassium R dissous dans 3 mL d'*eau R*, puis avec précaution et par petites quantités, 25 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 25 pour cent *m/m*. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de *solution d'amidon R* ajoutée en fin de titrage. Effectuez un titrage à blanc en utilisant 25,0 mL d'*eau R*.

Calculez la teneur en sucres réducteurs exprimée en glucose anhydre ($C_6H_{12}O_6$) à l'aide du tableau 0861.-3.

Tableau 0861.-3.

Volume de *thiosulfate de sodium 0,1 M* en mL	Glucose anhydre en mg
8	19,8
9	22,4
10	25,0
11	27,6
12	30,3
13	33,0
14	35,7
15	38,5
16	41,3

CONSERVATION

Ne pas conserver à une température inférieure à 4 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- la formule de la solution pour hémofiltration ou hémodiafiltration, exprimée en grammes par litre et en millimoles par litre,
- l'osmolarité calculée, exprimée en milliosmoles par litre,
- le volume nominal de la solution pour hémofiltration ou hémodiafiltration dans le récipient,
- que la solution est exempte d'endotoxines bactériennes ou, dans les cas appropriés, qu'elle est apyrogène,
- les conditions de conservation,
- que les quantités non utilisées sont à jeter.

01/2011:0949

SOMATOSTATINE

Somatostatinum

H — Ala — Gly — Cys — Lys — Asn — Phe — Phe — Trp — Lys — Thr —
(10)
Phe — Thr — Ser — Cys — OH

$C_{76}H_{104}N_{18}O_{19}S_2$ M_r 1638
[38916-34-6]

DÉFINITION

(3→14)-Disulfure cyclique de la L-alanylglycyl-L-cystéinyl-L-lysyl-L-asparaginyl-L-phénylalanyl-L-phénylalanyl-L-tryptophyl-L-lysyl-L-thréonyl-L-phénylalanyl-L-thréonyl-L-séryl-L-cystéine.

Tétradécapeptide cyclique de synthèse ayant la structure de l'hormone hypothalamique qui inhibe la libération de l'hormone de croissance humaine. Elle contient une quantité variable d'acide acétique. La préparation est présentée sous forme cryodesséchée.

Teneur : 95,0 pour cent à 104,0 pour cent (substance anhydre et exempte d'acide acétique).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, amorphe.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'acide acétique, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 mg de somatostatine dans 1,0 mL d'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'un flacon de *somatostatine SCR* dans de l'*eau R* et complétez avec le même solvant de façon à obtenir une concentration finale de 1 mg/mL.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, pyridine R, eau R, butanol R* (10:15:20:45 *V/V/V/V*).

Dépôt : 20 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : pulvérisez une solution de *ninhydrine R* à 1 g/L et chauffez à l'étuve à 110 °C pendant environ 5 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Analyse des acides aminés (*2.2.56*). Pour l'hydrolyse, utilisez la Méthode 1 et pour l'analyse, utilisez la Méthode 1.

Exprimez en moles la teneur de chaque acide aminé. Calculez les proportions relatives des acides aminés en attribuant la valeur 1 à la somme divisée par 8, du nombre de moles d'acide aspartique, d'alanine, de lysine, de glycine et de phénylalanine. Les valeurs obtenues se situent dans les limites suivantes : acide aspartique : 0,90 à 1,10 ; glycine : 0,90 à 1,10 ; alanine : 0,90 à 1,10 ; phénylalanine : 2,7 à 3,3 ; sérine : 0,7 à 1,05 ; thréonine : 1,4 à 2,1 ; hémi-cystine : 1,4 à 2,1 ; lysine : 1,8 à 2,2. D'autres acides aminés peuvent être présents à l'état de traces.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 37 à – 47 (substance anhydre et exempte d'acide acétique).

Dissolvez 2,0 mg de somatostatine dans 1,0 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 1 pour cent *V/V*.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,20 à 280 nm (calculé par rapport à la teneur en peptide déterminée dans le dosage).

Dissolvez 5,0 mg de somatostatine dans une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 mg de somatostatine dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,05 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

- *phase mobile A* : diluez 11 mL d'*acide phosphorique R* dans de l'*eau R*, ajustez à pH 2,3 avec de la *triéthylamine R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
- *phase mobile B* : *acétonitrile pour chromatographie R*,

Monographies Q-S

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 18	79 → 60	21 → 40
18 - 20	60	40
20 - 21	60 → 79	40 → 21
21 - 26	79	21

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 25 µL.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum 1 pour cent,
– *total* : au maximum 2 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,03 pour cent.

Acide acétique (*2.5.34*) : 3,0 pour cent à 15,0 pour cent.

Solution à examiner. Dissolvez 7,0 mg de somatostatine dans un mélange de 5 volumes de phase mobile B et 95 volumes de phase mobile A, puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de phases mobiles.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 8,0 pour cent, déterminé sur 10,0 mg de somatostatine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 10 UI/mg, si la somatostatine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'un flacon de *somatostatine SCR* dans de l'*eau R* et complétez avec le même solvant de façon à obtenir une concentration finale de 0,5 mg/mL.

Phase mobile : phase mobile B, phase mobile A (25:75 *V/V*).

Enregistrement : 15 min.

Calculez la teneur en somatostatine ($C_{76}H_{104}N_{18}O_{19}S_2$) en tenant compte de la teneur déclarée en $C_{76}H_{104}N_{18}O_{19}S_2$ de la *somatostatine SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

01/2008:0951
corrigé 7.0

SOMATROPINE

Somatropinum

```
FPTIPLSRLF   DNAMLRAHRL   HQLAFDTYQE   FEEAYIPKEQ
KYSFLQNPQT   SLCFSESIPT   PSNREETQQK   SNLELLRISL
LLIQSWLEPV   QFLRSVFANS   LVYGASDSNV   YDLLKDLEEG
IQTLMGRLED   GSPRTGQIFK   QTYSKFDTNS   HNDDALLKNY
GLLYCFRKDM   DKVETFLRIV   QCRSVEGSCG   F
```

$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$ M_r 22 125

DÉFINITION

Protéine de même structure (191 résidus acides aminés) que le principal constituant de l'hormone de croissance produite par l'hypophyse humaine.

Teneur : 91,0 pour cent à 105,0 pour cent (substance anhydre).

Par convention, pour l'étiquetage des préparations de somatropine, 1 mg de somatropine anhydre ($C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$) correspond à 3,0 UI d'activité biologique.

PRODUCTION

La somatropine est produite par la méthode dite de l'ADN recombinant (ADNr). Pendant la phase de développement du produit, il doit être démontré, par une méthode de titrage biologique validée, fondée sur la stimulation de la croissance et ayant été approuvée par l'Autorité compétente, que le procédé de fabrication employé donne un produit dont l'activité biologique n'est pas inférieure à 2,5 UI/mg.

La somatropine satisfait également aux exigences suivantes.

Protéines issues de la cellule hôte. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

ADN issu de la cellule hôte et du vecteur. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

IDENTIFICATION

A. Electrophorèse capillaire (*2.2.47*) selon les indications de l'essai des variants chargés avec les modifications suivantes.

Injection : solution à examiner (b) ; sous pression ou sous vide, selon la séquence suivante : injection de l'échantillon pendant au moins 3 s, puis du tampon ECZ pendant 1 s.

Résultats : dans l'électrophorégramme obtenu, 1 seul pic principal correspondant à la somatropine est détecté : il n'est pas observé de dédoublement de ce pic.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des protéines apparentées.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Cartographie peptidique (*2.2.55*).

CLIVAGE SÉLECTIF DES LIAISONS PEPTIDIQUES

Solution à examiner. Préparez une solution de substance à examiner, dans de la *solution tampon tris-chlorhydrate pH 7,5 (0,05 M) R*, contenant 2,0 mg/mL de somatropine. Transvasez environ 1,0 mL de cette solution dans un tube constitué d'un matériau approprié, par exemple du polypropylène. Préparez une solution de *trypsine pour cartographie peptidique R* à 1 mg/mL dans de la *solution tampon tris-chlorhydrate pH 7,5 (0,05 M) R*, puis ajoutez 30 µL de cette solution à la solution de substance à examiner. Fermez le tube et placez-le dans un bain-marie à 37 °C pendant 4 h, puis sortez-le du bain-marie et stoppez immédiatement la réaction, par exemple par congélation. Si l'analyse est effectuée immédiatement au moyen d'un injecteur automatique, maintenez à 2-8 °C.

Solution témoin. Préparez la solution témoin simultanément et de la même manière que la solution à examiner, mais en utilisant de la *somatropine SCR* au lieu de la substance à examiner.

SÉPARATION CHROMATOGRAPHIQUE. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5-10 µm) présentant un diamètre de pores de 30 nm,
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : prélevez 1 mL d'*acide trifluoracétique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile B* : à 100 mL d'*eau R*, ajoutez 1 mL d'*acide trifluoracétique R*, puis complétez à 1000 mL avec de l'*acétonitrile pour chromatographie R*,

Monographies Q-S

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	100 → 80	0 → 20
20 - 40	80 → 75	20 → 25
40 - 65	75 → 50	25 → 50
65 - 70	50 → 20	50 → 80

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 100 µL.

Conformité du système : les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin sont semblables au chromatogramme de l'hydrolysat de somatropine fourni avec la *somatropine SCR*.

Résultats : le profil du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Protéines apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation. *Conservez les solutions à 2-8 °C et utilisez-les dans les 24 h. Si un injecteur automatique est utilisé, maintenez-le à 2-8 °C.*

Solution à examiner. Préparez une solution de substance à examiner dans de la *solution tampon tris-chlorhydrate pH 7,5 (0,05 M) R*, contenant 2,0 mg/mL de somatropine.

Solution témoin. Préparez une solution de *somatropine SCR* dans de la *solution tampon tris-chlorhydrate pH 7,5 (0,05 M) R*, contenant 2,0 mg/mL de somatropine.

Solution pour essai de résolution. Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange somatropine/désamidosomatropine pour essai de résolution SCR* dans de la *solution tampon tris-chlorhydrate pH 7,5 (0,05 M) R* de façon à obtenir une concentration de 2 mg/mL de somatropine.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm ;
- *phase stationnaire* : gel de silice butylsilylé approprié, ayant subi un cycle de post-greffage, d'une granulométrie de 5 µm et d'une porosité de 30 nm ; une colonne de saturation remplie de gel de silice est placée entre la pompe et l'injecteur ;
- *température* : 45 °C.

Phase mobile : *propanol R, solution tampon tris-chlorhydrate pH 7,5 (0,05 M) R* (29:71 *V/V*).

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Préconditionnement de la colonne : rincez la colonne avec 200-500 mL d'une solution d'*acide trifluoracétique R* à 0,1 pour cent *V/V* dans une solution d'*acétonitrile R* à 50 pour cent *V/V*. Répétez cette opération, autant que nécessaire, afin d'optimiser les performances de la colonne.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport à la somatropine (temps de rétention = environ 33 min ; ajustez si nécessaire la teneur en *propanol R* de la phase mobile) : désamidosomatropine = environ 0,85.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

- *résolution* : au minimum 1,0 entre les pics dus à la désamidosomatropine et à la somatropine ;
- *facteur de symétrie* : 0,9 à 1,8 pour le pic dû à la somatropine.

Limite :

- *total* : au maximum 6,0 pour cent.

Dimère et substances apparentées de masse moléculaire supérieure. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Préparez une solution de substance à examiner dans de la *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,025 M) R*, contenant 1,0 mg/mL de somatropine.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'une ampoule de *somatropine SCR* dans de la *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,025 M) R*, puis complétez avec la même solution de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL.

Solution pour essai de résolution. Placez 1 ampoule de *somatropine SCR* à l'étuve à 50 °C pendant une durée suffisante (généralement 12-24 h) pour obtenir 1-2 pour cent de dimère. Dissolvez son contenu dans de la *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,025 M) R*, puis complétez avec la même solution de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 7,8 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice hydrophile pour chromatographie R* de qualité appropriée pour le fractionnement des protéines globulaires de masse moléculaire relative comprise entre 5000 et 150 000.

Phase mobile : *2-propanol R, solution tampon phosphate pH 7,0 (0,063 M) R* (3:97 *V/V*) ; filtrez et dégazez.

Débit : 0,6 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport au monomère de somatropine (temps de rétention = 12 min à 17 min) : substances apparentées de masse moléculaire supérieure = environ 0,65 ; dimère de somatropine = environ 0,9.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

- *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû au dimère et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au monomère.

Limite :

- *somme des pics de temps de rétention inférieur à celui du pic principal* : au maximum 4,0 pour cent.

Variants chargés. Electrophorèse capillaire (*2.2.47*).

Solution à examiner (a). Préparez une solution de substance à examiner contenant 1 mg/mL de somatropine.

Solution à examiner (b). Mélangez des volumes égaux de solution à examiner (a) et de solution témoin.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'une ampoule de *somatropine SCR* dans de l'*eau R* et complétez avec le même solvant de façon à obtenir une concentration de 1 mg/mL.

Capillaire :

- *matériau* : silice fondue non recouverte,
- *dimensions* : longueur utile = au moins 70 cm, Ø = 50 µm.

Température : 30 °C.

Tampon ECZ : solution filtrée de *phosphate d'ammonium R* à 13,2 g/L ajustée à pH 6,0 avec de l'*acide phosphorique R.*

Détection : spectrophotomètre à 200 nm.

Programmez l'auto-échantillonneur pour conserver les échantillons à 4 °C au cours de l'analyse.

Préconditionnement du capillaire : rincez le capillaire pendant 20 min avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M*, puis pendant 10 min avec de l'*eau R* et pendant 20 min avec le tampon ECZ.

Rinçage avant chaque analyse : rincez le capillaire pendant 2 min avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*, puis pendant 6 min avec le tampon ECZ.

Note : les temps de rinçage peuvent être adaptés en fonction de la longueur du capillaire et de l'équipement utilisé.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin ; sous pression ou sous vide, selon la séquence suivante : injection de l'échantillon pendant au moins 3 s, puis du tampon ECZ pendant 1 s.

Le temps d'injection et la pression peuvent être adaptés de façon à satisfaire aux critères de conformité du système.

Migration : appliquez pendant 80 min un champ électrique de 217 V/cm (soit 20 kV pour les capillaires d'une longueur totale de 92 cm), en utilisant le tampon ECZ comme solution électrolytique dans les 2 réservoirs de tampon.

Migration relative par rapport à la somatropine : formes désamidées = 1,02 à 1,11.

Conformité du système : solution témoin :

– l'électrophorégramme obtenu est semblable à l'électrophorégramme de la somatropine fourni avec la *somatropine SCR*. 2 pics (I_1, I_2) élués avant le pic principal et au moins 2 pics (I_3, I_4) élués après le pic principal sont nettement visibles.

  Note : le pic I_2 correspond à la forme clivée et le pic I_4 aux formes désamidées, qui sont éluées sous forme de doublet.

Limites :

– *formes désamidées* : au maximum 5,0 pour cent,
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 2,0 pour cent,
– *total* : au maximum 10,0 pour cent.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 10,0 pour cent.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 5 UI/mg, si la somatropine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*) selon les indications de l'essai du dimère et des substances apparentées de masse moléculaire supérieure.

Calculez la teneur en somatropine ($C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$) à partir de la teneur déclarée en $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$ de la *somatropine SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

01/2008:0952
corrigé 7.0

SOMATROPINE POUR PRÉPARATION INJECTABLE

Somatropinum iniectabile

```
FPTIPLSRLF   DNAMLRAHRL   HQLAFDTYQE   FEEAYIPKEQ
KYSFLQNPQT   SLCFSESIPT   PSNREETQQK   SNLELLRISL
LLIQSWLEPV   QFLRSVFANS   LVYGASDSNV   YDLLKDLEEG
IQTLMGRLED   GSPRTGQIFK   QTYSKFDTNS   HNDDALLKNY
GLLYCFRKDM   DKVETFLRIV   QCRSVEGSCG   F
```

$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$ M_r 22 125

DÉFINITION

Préparation cryodesséchée, stérile, contenant une protéine de même structure (191 résidus acides aminés) que le principal constituant de l'hormone de croissance produite par l'hypophyse humaine.

Teneur : 89,0 pour cent à 105,0 pour cent de la quantité de somatropine indiquée sur l'étiquette.

Par convention, pour l'étiquetage des préparations de somatropine, 1 mg de somatropine anhydre ($C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$) correspond à 3,0 UI d'activité biologique.

La somatropine pour préparation injectable satisfait aux exigences de la monographie *Préparations parentérales (0520)*.

PRODUCTION

La somatropine pour préparation injectable est préparée soit à partir de *Somatropine (0951)* ou de *Solution concentrée de somatropine (0950)*, soit par la méthode dite de l'ADN recombinant (ADNr) sans passage par le stade de vrac solide ou liquide. Dans ce dernier cas, il doit être démontré pendant la phase de développement du produit, par une méthode de titrage biologique validée, fondée sur la stimulation de la croissance et ayant été approuvée par l'Autorité compétente, que le procédé de fabrication employé donne un produit dont l'activité biologique n'est pas inférieure à 2,5 UI/mg. La préparation purifiée, à laquelle peuvent être ajoutés des tampons et des stabilisants, est filtrée à travers un filtre anti-bactérien, répartie dans des conditions aseptiques en récipients stériles de verre de type I (*3.2.1*), puis cryodesséchée. Les récipients sont immédiatement scellés par mesure de protection contre les contaminations microbiennes et l'humidité.

La somatropine pour préparation injectable satisfait également aux exigences suivantes.

Protéines issues de la cellule hôte. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

ADN issu de la cellule hôte et du vecteur. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

Lorsque la somatropine pour préparation injectable est préparée à partir de Somatropine (0951) ou de Solution concentrée de somatropine (0950), le fabricant peut être dispensé de reconfirmer la conformité à l'essai des protéines issues de la cellule hôte, à l'essai de l'ADN issu de la cellule hôte et du vecteur, à l'identification A, à l'identification C et à l'essai des variants chargés lors de la production ultérieure de la somatropine pour préparation injectable.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

IDENTIFICATION

A. Electrophorèse capillaire (*2.2.47*) selon les indications de l'essai des variants chargés avec les modifications suivantes.

   Injection : solution à examiner (b) ; sous pression ou sous vide, selon la séquence suivante : injection de l'échantillon pendant au moins 3 s, puis du tampon ECZ pendant 1 s.

   Résultats : dans l'électrophorégramme obtenu, 1 seul pic principal correspondant à la somatropine est détecté : il n'est pas observé de dédoublement de ce pic.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des protéines apparentées.

   Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Cartographie peptidique (*2.2.55*).

   CLIVAGE SÉLECTIF DES LIAISONS PEPTIDIQUES

   Solution à examiner. Préparez une solution de substance à examiner dans de la *solution tampon tris-chlorhydrate pH 7,5 (0,05 M) R*, contenant 2,0 mg/mL de somatropine. Transvasez environ 1,0 mL de cette solution dans un tube constitué d'un matériau approprié, par exemple du polypropylène. Préparez une solution de *trypsine pour cartographie peptidique R* à 1 mg/mL dans de la *solution tampon tris-chlorhydrate pH 7,5 (0,05 M) R*, puis ajoutez 30 µL de cette solution à la solution de substance à examiner. Fermez le tube et placez-le dans un bain-marie à 37 °C pendant 4 h, puis sortez-le du bain-marie et stoppez immédiatement la réaction, par exemple par congélation. Si l'analyse est effectuée immédiatement au moyen d'un injecteur automatique, maintenez à 2-8 °C.

Solution témoin. Préparez la solution témoin simultanément et de la même manière que la solution à examiner, mais en utilisant de la *somatropine SCR* au lieu de la substance à examiner.

SÉPARATION CHROMATOGRAPHIQUE. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5-10 μm) présentant un diamètre de pores de 30 nm,
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :
– *phase mobile A* : prélevez 1 mL d'*acide trifluoracétique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R,*
– *phase mobile B* : à 100 mL d'*eau R,* ajoutez 1 mL d'*acide trifluoracétique R,* puis complétez à 1000 mL avec de l'*acétonitrile pour chromatographie R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	100 → 80	0 → 20
20 - 40	80 → 75	20 → 25
40 - 65	75 → 50	25 → 50
65 - 70	50 → 20	50 → 80

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 100 μL.

Conformité du système : les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin sont semblables au chromatogramme de l'hydrolysat de somatropine fourni avec la *somatropine SCR*.

Résultats : le profil du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Protéines apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation. *Conservez les solutions à 2-8 °C et utilisez-les dans les 24 h. Si un injecteur automatique est utilisé, maintenez-le à 2-8 °C.*

Solution à examiner. Préparez une solution de la substance à examiner dans de la *solution tampon tris-chlorhydrate pH 7,5 (0,05 M) R,* contenant 2,0 mg/mL de somatropine.

Solution témoin. Préparez une solution de *somatropine SCR* dans de la *solution tampon tris-chlorhydrate pH 7,5 (0,05 M) R,* contenant 2,0 mg/mL de somatropine.

Solution pour essai de résolution. Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange somatropine/désamidosomatropine pour essai de résolution SCR* dans de la *solution tampon tris-chlorhydrate pH 7,5 (0,05 M) R* de façon à obtenir une concentration de 2 mg/mL de somatropine.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm ;
– *phase stationnaire* : gel de silice butylsilylé approprié, ayant subi un cycle de post-greffage, d'une granulométrie de 5 μm et d'une porosité de 30 nm ; une colonne de saturation remplie de gel de silice est placée entre la pompe et l'injecteur ;
– *température* : 45 °C.

Phase mobile : *propanol R, solution tampon tris-chlorhydrate pH 7,5 (0,05 M) R* (29:71 *V/V*).

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Préconditionnement de la colonne : rincez la colonne avec 200-500 mL d'une solution d'*acide trifluoracétique R* à 0,1 pour cent *V/V* dans une solution d'*acétonitrile R* à 50 pour cent *V/V*. Répétez cette opération, autant que nécessaire, afin d'optimiser les performances de la colonne.

Injection : 20 μL.

Rétention relative par rapport à la somatropine (temps de rétention = environ 33 min ; ajustez si nécessaire la teneur en *propanol R* de la phase mobile) : désamidosomatropine = environ 0,85.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :
– *temps de rétention* : somatropine = environ 33 min ; ajustez si nécessaire la teneur en *propanol R* de la phase mobile ;
– *résolution* : au minimum 1,0 entre les pics dus à la désamidosomatropine et à la somatropine ;
– *facteur de symétrie* : 0,9 à 1,8 pour le pic dû à la somatropine.

Limite :
– *total* : au maximum 13,0 pour cent.

Dimère et substances apparentées de masse moléculaire supérieure. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Préparez une solution de substance à examiner dans de la *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,025 M) R,* contenant 1,0 mg/mL de somatropine.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'une ampoule de *somatropine SCR* dans de la *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,025 M) R,* puis complétez avec la même solution de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL.

Solution pour essai de résolution. Placez 1 ampoule de *somatropine SCR* à l'étuve à 50 °C pendant une durée suffisante (généralement 12-24 h) pour obtenir 1-2 pour cent de dimère. Dissolvez son contenu dans de la *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,025 M) R,* puis complétez avec la même solution de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice hydrophile pour chromatographie R* de qualité appropriée pour le fractionnement des protéines globulaires de masse moléculaire relative comprise entre 5000 et 150 000.

Phase mobile : *2-propanol R, solution tampon phosphate pH 7,0 (0,063 M) R* (3:97 *V/V*) ; filtrez et dégazez.

Débit : 0,6 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 20 μL.

Rétention relative par rapport au monomère de somatropine (temps de rétention = 12 min à 17 min) : substances apparentées de masse moléculaire supérieure = environ 0,65 ; dimère de somatropine = environ 0,9.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :
– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû au dimère et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au monomère.

Limite :
– *somme des pics de temps de rétention inférieur à celui du pic principal* : au maximum 6,0 pour cent.

Variants chargés. Electrophorèse capillaire (*2.2.47*).

Solution à examiner (a). Préparez une solution de la substance à examiner contenant 1 mg/mL de somatropine.

Solution à examiner (b). Mélangez des volumes égaux de solution à examiner (a) et de solution témoin.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'une ampoule de *somatropine SCR* dans de l'*eau R* et complétez avec le même solvant de façon à obtenir une concentration de 1 mg/mL.

Capillaire :

– *matériau* : silice fondue non recouverte,
– *dimensions* : longueur utile = au moins 70 cm, Ø = 50 µm.

Température : 30 °C.

Tampon ECZ : solution filtrée de *phosphate d'ammonium R* à 13,2 g/L ajustée à pH 6,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Détection : spectrophotomètre à 200 nm.

Programmez l'auto-échantillonneur pour conserver les échantillons à 4 °C au cours de l'analyse.

Préconditionnement du capillaire : rincez le capillaire pendant 20 min avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M*, puis pendant 10 min avec de l'*eau R* et pendant 20 min avec le tampon ECZ.

Rinçage avant chaque analyse : rincez le capillaire pendant 2 min avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*, puis pendant 6 min avec le tampon ECZ.

Note : les temps de rinçage peuvent être adaptés en fonction de la longueur du capillaire et de l'équipement utilisé.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin ; sous pression ou sous vide, selon la séquence suivante : injection de l'échantillon pendant au moins 3 s, puis du tampon ECZ pendant 1 s.

Le temps d'injection et la pression peuvent être adaptés de façon à satisfaire aux critères de conformité du système.

Migration : appliquez pendant 80 min un champ électrique de 217 V/cm (soit 20 kV pour les capillaires d'une longueur totale de 92 cm), en utilisant le tampon ECZ comme solution électrolytique dans les 2 réservoirs de tampon.

Migration relative par rapport à la somatropine : formes désamidées = 1,02 à 1,11.

Conformité du système : solution témoin :

– l'électrophorégramme obtenu est semblable à l'électrophorégramme de la somatropine fourni avec la *somatropine SCR*. 2 pics (I_1, I_2) élués avant le pic principal et au moins 2 pics (I_3, I_4) élués après le pic principal sont nettement visibles.

  Note : le pic I_2 correspond à la forme clivée et le pic I_4 aux formes désamidées, qui sont éluées sous forme de doublet.

Limites :

– *formes désamidées* : au maximum 6,5 pour cent,
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 2,0 pour cent,
– *total* : au maximum 11,5 pour cent.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 3,0 pour cent, sauf exception justifiée et autorisée.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 5 UI/mg.

DOSAGE

Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*) selon les indications de l'essai du dimère et des substances apparentées de masse moléculaire supérieure.

Calculez la teneur en somatropine ($C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$) à partir de la teneur déclarée en $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$ de la *somatropine SCR*.

CONSERVATION

En récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable, à une température de 2 °C à 8 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

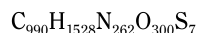
– la quantité de somatropine contenue dans le récipient, en milligrammes,
– la nature et le volume du solvant à utiliser pour reconstituer la préparation,
– la durée et les conditions de conservation de la préparation reconstituée,
– le nom et la quantité de tout excipient,
– la température de conservation,
– que la préparation ne doit pas être agitée pendant la reconstitution.

01/2008:0950
corrigé 7.0

SOMATROPINE (SOLUTION CONCENTRÉE DE)

Somatropini solutio concentrata

```
FPTIPLSRLF  DNAMLRAHRL  HQLAFDTYQE  FEEAYIPKEQ
KYSFLQNPQT  SLCFSESIPT  PSNREETQQK  SNLELLRISL
LLIQSWLEPV  QFLRSVFANS  LVYGASDSNV  YDLLKDLEEG
IQTLMGRLED  GSPRTGQIFK  QTYSKFDTNS  HNDDALLKNY
GLLYCFRKDM  DKVETFLRIV  QCRSVEGSCG  F
```



$C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$ M_r 22 125

DÉFINITION

Solution contenant une protéine de même structure (191 résidus acides aminés) que le principal constituant de l'hormone de croissance produite par l'hypophyse humaine. Elle peut contenir des sels tampons et d'autres excipients.

Teneur : 91,0 pour cent à 105,0 pour cent de la quantité de somatropine indiquée sur l'étiquette.

Par convention, pour l'étiquetage des préparations de somatropine, 1 mg de somatropine anhydre ($C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$) correspond à 3,0 UI d'activité biologique.

PRODUCTION

La solution concentrée de somatropine est produite par la méthode dite de l'ADN recombinant (ADNr). Pendant la phase de développement du produit, il doit être démontré, par une méthode de titrage biologique validée, fondée sur la stimulation de la croissance et ayant été approuvée par l'Autorité compétente, que le procédé de fabrication employé donne un produit dont l'activité biologique n'est pas inférieure à 2,5 UI/mg.

La solution concentrée de somatropine satisfait également aux exigences suivantes.

Protéines issues de la cellule hôte. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

ADN issu de la cellule hôte et du vecteur. La limite est approuvée par l'Autorité compétente.

CARACTÈRES

Aspect : liquide incolore, limpide ou légèrement trouble.

IDENTIFICATION

A. Electrophorèse capillaire (*2.2.47*) selon les indications de l'essai des variants chargés avec les modifications suivantes.

   Injection : solution à examiner (b) ; sous pression ou sous vide, selon la séquence suivante : injection de l'échantillon pendant au moins 3 s, puis du tampon ECZ pendant 1 s.

   Résultats : dans l'électrophorégramme obtenu, 1 seul pic principal correspondant à la somatropine est détecté : il n'est pas observé de dédoublement de ce pic.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des protéines apparentées.

   Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Monographies Q-S

C. Cartographie peptidique (*2.2.55*).

CLIVAGE SÉLECTIF DES LIAISONS PEPTIDIQUES

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec de la *solution tampon tris-chlorhydrate pH 7,5 (0,05 M) R* de façon à obtenir une solution contenant 2,0 mg/mL de somatropine. Transvasez environ 1,0 mL de cette solution dans un tube constitué d'un matériau approprié, par exemple du polypropylène. Préparez une solution de *trypsine pour cartographie peptidique R* à 1 mg/mL dans de la *solution tampon tris-chlorhydrate pH 7,5 (0,05 M) R,* puis ajoutez 30 µL de cette solution à la solution de substance à examiner. Fermez le tube et placez-le dans un bain-marie à 37 °C pendant 4 h, puis sortez-le du bain-marie et stoppez immédiatement la réaction, par exemple par congélation. Si l'analyse est effectuée immédiatement au moyen d'un injecteur automatique, maintenez à 2-8 °C.

Note : s'il est impossible d'obtenir une concentration en somatropine de 2 mg/mL, on peut procéder à une hydrolyse équivalente en gardant la relation microgramme de trypsine par milligramme de somatropine.

Solution témoin. Préparez la solution témoin simultanément et de la même manière que la solution à examiner, mais en utilisant de la *somatropine SCR* au lieu de la substance à examiner.

SÉPARATION CHROMATOGRAPHIQUE. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5-10 µm) présentant un diamètre de pores de 30 nm,
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : prélevez 1 mL d'*acide trifluoracétique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R,*
– *phase mobile B* : à 100 mL d'*eau R,* ajoutez 1 mL d'*acide trifluoracétique R,* puis complétez à 1000 mL avec de l'*acétonitrile pour chromatographie R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	100 → 80	0 → 20
20 - 40	80 → 75	20 → 25
40 - 65	75 → 50	25 → 50
65 - 70	50 → 20	50 → 80

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm,

Injection : 100 µL.

Conformité du système : les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin sont semblables au chromatogramme de l'hydrolysat de somatropine fourni avec la *somatropine SCR.*

Résultats : le profil du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner correspond à celui du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Protéines apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation. *Conservez les solutions à 2-8 °C et utilisez-les dans les 24 h. Si un injecteur automatique est utilisé, maintenez-le à 2-8 °C.*

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec de la *solution tampon tris-chlorhydrate pH 7,5 (0,05 M) R* de façon à obtenir une solution contenant 2,0 mg/mL de somatropine. La solution peut être préparée à plus faible concentration, mais dans ce cas ajustez le volume injecté en conséquence.

Solution témoin. Préparez une solution de *somatropine SCR* dans de la *solution tampon tris-chlorhydrate pH 7,5 (0,05 M) R,* contenant 2,0 mg/mL de somatropine.

Solution pour essai de résolution. Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange somatropine/désamidosomatropine pour essai de résolution SCR* dans de la *solution tampon tris-chlorhydrate pH 7,5 (0,05 M) R* de façon à obtenir une concentration de 2 mg/mL de somatropine.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm ;
– *phase stationnaire* : gel de silice butylsilylé approprié, ayant subi un cycle de post-greffage, d'une granulométrie de 5 µm et d'une porosité de 30 nm ; une colonne de saturation remplie de gel de silice est placée entre la pompe et l'injecteur ;
– *température* : 45 °C.

Phase mobile : *propanol R, solution tampon tris-chlorhydrate pH 7,5 (0,05 M) R* (29:71 *V/V*).

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Préconditionnement de la colonne : rincez la colonne avec 200-500 mL d'une solution d'*acide trifluoracétique R* à 0,1 pour cent *V/V* dans une solution d'*acétonitrile R* à 50 pour cent *V/V.* Répétez cette opération, autant que nécessaire, afin d'optimiser les performances de la colonne.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport à la somatropine (temps de rétention = environ 33 min ; ajustez si nécessaire la teneur en *propanol R* de la phase mobile) : désamidosomatropine = environ 0,85.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :

– *résolution* : au minimum 1,0 entre les pics dus à la désamidosomatropine et à la somatropine ;
– *facteur de symétrie* : 0,9 à 1,8 pour le pic dû à la somatropine.

Limite :

– *total* : au maximum 6,0 pour cent.

Dimère et substances apparentées de masse moléculaire supérieure. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner avec de la *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,025 M) R* de façon à obtenir une solution contenant 1,0 mg/mL de somatropine.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'une ampoule de *somatropine SCR* dans de la *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,025 M) R,* puis complétez avec la même solution de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL.

Solution pour essai de résolution. Placez 1 ampoule de *somatropine SCR* à l'étuve à 50 °C pendant une durée suffisante (généralement 12-24 h) pour obtenir 1-2 pour cent de dimère. Dissolvez son contenu dans de la *solution tampon phosphate pH 7,0 (0,025 M) R,* puis complétez avec la même solution de façon à obtenir une concentration de 1,0 mg/mL.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,30 m, Ø = 7,8 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice hydrophile pour chromatographie R* de qualité appropriée pour le fractionnement des protéines globulaires de masse moléculaire relative comprise entre 5000 et 150 000.

Phase mobile : *2-propanol R, solution tampon phosphate pH 7,0 (0,063 M) R* (3:97 *V/V*) ; filtrez et dégazez.

Débit : 0,6 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 214 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport au monomère de somatropine (temps de rétention = 12 min à 17 min) : substances apparentées de masse moléculaire supérieure = environ 0,65 ; dimère de somatropine = environ 0,9.

Conformité du système : solution pour essai de résolution :
- *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû au dimère et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui du monomère.

Limite :
- *somme des pics de temps de rétention inférieur à celui du pic principal* : au maximum 4,0 pour cent.

Variants chargés. Electrophorèse capillaire (*2.2.47*).

Solution à examiner (a). Diluez la préparation à examiner de façon à obtenir une solution contenant 1 mg/mL de somatropine.

Solution à examiner (b). Mélangez des volumes égaux de solution à examiner (a) et de solution témoin.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'une ampoule de *somatropine SCR* dans de l'*eau R* et complétez avec le même solvant de façon à obtenir une concentration de 1 mg/mL.

Capillaire :
- *matériau* : silice fondue non recouverte,
- *dimensions* : longueur utile = au moins 70 cm, Ø = 50 µm.

Température : 30 °C.

Tampon ECZ : solution filtrée de *phosphate d'ammonium R* à 13,2 g/L ajustée à pH 6,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Détection : spectrophotomètre à 200 nm.

Programmez l'auto-échantillonneur pour conserver les échantillons à 4 °C au cours de l'analyse.

Préconditionnement du capillaire : rincez le capillaire pendant 20 min avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M,* puis pendant 10 min avec de l'*eau R* et pendant 20 min avec le tampon ECZ.

Rinçage avant chaque analyse : rincez le capillaire pendant 2 min avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M,* puis pendant 6 min avec le tampon ECZ.

Note : les temps de rinçage peuvent être adaptés en fonction de la longueur du capillaire et de l'équipement utilisé.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin ; sous pression ou sous vide, selon la séquence suivante : injection de l'échantillon pendant au moins 3 s, puis du tampon ECZ pendant 1 s.

Le temps d'injection et la pression peuvent être adaptés de façon à satisfaire aux critères de conformité du système.

Migration : appliquez pendant 80 min un champ électrique de 217 V/cm (soit 20 kV pour les capillaires d'une longueur totale de 92 cm), en utilisant le tampon ECZ comme solution électrolytique dans les 2 réservoirs de tampon.

Migration relative par rapport à la somatropine : formes désamidées = 1,02 à 1,11.

Conformité du système : solution témoin :
- l'électrophorégramme obtenu est semblable à l'électrophorégramme de la somatropine fourni avec la *somatropine SCR*. 2 pics (I_1, I_2) élués avant le pic principal et au moins 2 pics (I_3, I_4) élués après le pic principal sont nettement visibles.

Note : le pic I_2 correspond à la forme clivée et le pic I_4 aux formes désamidées, qui sont éluées sous forme de doublet.

Limites :
- *formes désamidées* : au maximum 5,0 pour cent,
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 2,0 pour cent,
- *total* : au maximum 10,0 pour cent.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 5 UI dans le volume qui contient 1 mg de somatropine, si la solution en vrac de somatropine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*) selon les indications de l'essai du dimère et des substances apparentées de masse moléculaire supérieure.

Calculez la teneur en somatropine ($C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$) à partir de la teneur déclarée en $C_{990}H_{1528}N_{262}O_{300}S_7$ de la *somatropine SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, à une température de – 20 °C. La congélation-décongélation répétée est à éviter. Si la solution est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

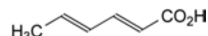
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :
- la teneur en somatropine, en milligrammes par millilitre,
- le nom et la concentration des excipients éventuellement utilisés.

01/2008:0592

SORBIQUE (ACIDE)

Acidum sorbicum



$C_6H_8O_2$ M_r 112,1
[110-44-1]

DÉFINITION

Acide (*E,E*)-hexa-2,4-diénoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 132 °C à 136 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

   Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg d'acide sorbique dans de l'*eau R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 200,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M.*

   Région spectrale : 230-350 nm.

   Maximum d'absorption : à 264 nm.

   Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 2150 à 2550.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Comparaison : *acide sorbique SCR.*

Monographies
Q-S

D. Dissolvez 0,2 g d'acide sorbique dans 2 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 0,2 mL d'*eau de brome R*. La solution se décolore.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,25 g d'acide sorbique dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Aldéhydes : au maximum 0,15 pour cent, calculé en C_2H_4O.

Dissolvez 1,0 g d'acide sorbique dans un mélange de 30 mL d'*eau R* et de 50 mL de *2-propanol R*, ajustez à pH 4 avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* ou de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10 mL de cette solution et ajoutez 1 mL de *solution de fuchsine décolorée R* ; laissez reposer pendant 30 min. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée simultanément en ajoutant 1 mL de *solution de fuchsine décolorée R* à un mélange de 1,5 mL de *solution à 100 ppm d'acétaldéhyde* (C_2H_4O) *R*, de 4 mL de *2-propanol R* et de 4,5 mL d'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec un mélange de 5 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R* et de 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 2,000 g d'acide sorbique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide sorbique.

DOSAGE

Dissolvez 0,1000 g d'acide sorbique dans 20 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R* jusqu'à virage au rose.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 11,21 mg de $C_6H_8O_2$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1040

SORBITAN (LAURATE DE)

Sorbitani lauras

DÉFINITION

Mélange principalement obtenu par estérification partielle du sorbitol et de ses mono- et di-anhydrides par l'acide laurique (dodécanoïque).

CARACTÈRES

Aspect : liquide jaune-brun, visqueux.

Solubilité : pratiquement insoluble mais dispersible dans l'eau, miscible à l'alcool.

Densité : environ 0,98.

IDENTIFICATION

A. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

B. Indice d'iode (voir Essai).

C. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 7,0, déterminé sur 5,0 g de laurate de sorbitan.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 330 à 358.

Indice d'iode (*2.5.4*) : au maximum 10.

Indice de peroxyde (*2.5.5*) : au maximum 5,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 158 à 170.

Effectuez la saponification pendant 1 h.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé C*).

Préparez la solution témoin (a) d'après les indications des tableaux 2.4.22.-1 et 2.4.22.-2.

Composition en acides gras constitutifs du laurate de sorbitan :

- *acide caproïque* : au maximum 1,0 pour cent,
- *acide caprylique* : au maximum 10,0 pour cent,
- *acide caprique* : au maximum 10,0 pour cent,
- *acide laurique* : 40,0 pour cent à 60,0 pour cent,
- *acide myristique* : 14,0 pour cent à 25,0 pour cent,
- *acide palmitique* : 7,0 pour cent à 15,0 pour cent,
- *acide stéarique* : au maximum 7,0 pour cent,
- *acide oléique* : au maximum 11,0 pour cent,
- *acide linoléique* : au maximum 3,0 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de laurate de sorbitan satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de laurate de sorbitan.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,5 pour cent.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1041

SORBITAN (OLÉATE DE)

Sorbitani oleas

DÉFINITION

Mélange principalement obtenu par estérification de 1 mole de sorbitol et de ses mono- et di-anhydrides par 1 mole d'acide oléique (*cis*-9-octadécénoïque). Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : liquide jaune-brun, visqueux.

Solubilité : pratiquement insoluble mais dispersible dans l'eau, soluble dans les huiles grasses en produisant une solution trouble, miscible à l'alcool.

Densité : environ 0,99.

IDENTIFICATION

A. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

B. Indice d'iode (voir Essai).

C. Composition en acides gras (voir Essai).

Acide margarique : au maximum 0,2 pour cent lorsque l'acide oléique est d'origine végétale et au maximum 4,0 pour cent lorsque l'acide oléique est d'origine animale.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 8,0, déterminé sur 5,0 g d'oléate de sorbitan.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 190 à 210.

Indice d'iode (*2.5.4*) : 62 à 76.

Indice de peroxyde (*2.5.5*) : au maximum 10,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 145 à 160.

Effectuez la saponification pendant 1 h.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé C*).

Composition en acides gras constitutifs de l'oléate de sorbitan :

- *acide myristique* : au maximum 5,0 pour cent,
- *acide palmitique* : au maximum 16,0 pour cent,
- *acide palmitoléique* : au maximum 8,0 pour cent,
- *acide stéarique* : au maximum 6,0 pour cent,
- *acide oléique* : 65,0 pour cent à 88,0 pour cent,
- *acide linoléique* : au maximum 18,0 pour cent,
- *acide linolénique* : au maximum 4,0 pour cent,
- *acides gras de longueur de chaîne supérieure à* C_{18} : au maximum 4,0 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'oléate de sorbitan satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g d'oléate de sorbitan.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,5 g d'oléate de sorbitan.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique l'origine de l'acide oléique utilisé (animale ou végétale).

01/2008:1042

SORBITAN (PALMITATE DE)

Sorbitani palmitas

DÉFINITION

Mélange principalement obtenu par estérification partielle du sorbitol et de ses mono- et di-anhydrides par l'acide palmitique (héxadécanoïque).

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaune à jaunâtre, paillettes cireuses ou masses solides.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans les huiles grasses, peu soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.15*) : 44 °C à 51 °C.

Introduisez la substance à examiner fondue dans les tubes capillaires et laissez reposer à une température inférieure à 10 °C pendant 24 h.

B. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

C. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 8,0, déterminé sur 5,0 g de palmitate de sorbitan.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 270 à 305.

Indice de peroxyde (*2.5.5*) : au maximum 5,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 140 à 155.

Effectuez la saponification pendant 1 h.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé C*).

Composition en acide gras constitutifs du palmitate de sorbitan :

- *acide palmitique* : au minimum 92,0 pour cent,
- *acide stéarique* : au maximum 6,0 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de palmitate de sorbitan satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de palmitate de sorbitan.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,5 pour cent.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1916

SORBITAN (SESQUIOLÉATE DE)

Sorbitani sesquioleas

DÉFINITION

Mélange principalement obtenu par estérification de 2 moles de sorbitol et de ses mono- et di-anhydrides par 3 moles d'acide oléique (*cis*-9-octadécénoïque). Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : pâte jaune pâle à faiblement jaune-brun, qui devient un liquide jaune-brun, huileux et visqueux à environ 25 °C.

Solubilité : dispersible dans l'eau, soluble dans les huiles grasses, peu soluble dans l'éthanol.

Densité : environ 0,99.

IDENTIFICATION

A. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

B. Indice d'iode (voir Essai).

C. Composition en acides gras (voir Essai).

Acide margarique : au maximum 0,2 pour cent lorsque l'acide oléique est d'origine végétale et au maximum 4,0 pour cent lorsque l'acide oléique est d'origine animale.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 16,0, déterminé sur 5,0 g de sesquioléate de sorbitan.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 180 à 215.

Indice d'iode (*2.5.4*) : 70 à 95.

Indice de peroxyde (*2.5.5*) : au maximum 10,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 145 à 166.

Effectuez la saponification pendant 1 h.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé C*).

Composition en acides gras constitutifs du sesquioléate de sorbitan :

- *acide myristique* : au maximum 5,0 pour cent,
- *acide palmitique* : au maximum 16,0 pour cent,
- *acide palmitoléique* : au maximum 8,0 pour cent,
- *acide stéarique* : au maximum 6,0 pour cent,
- *acide oléique* : 65,0 pour cent à 88,0 pour cent,
- *acide linoléique* : au maximum 18,0 pour cent,
- *acide linolénique* : au maximum 4,0 pour cent,
- *acides gras de longueur de chaîne supérieure à* C_{18} : au maximum 4,0 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de sesquioléate de sorbitan satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g de sesquioléate de sorbitan.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,5 g de sesquioléate de sorbitan.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique l'origine de l'acide oléique utilisé (animale ou végétale).

01/2008:1043

SORBITAN (STÉARATE DE)

Sorbitani stearas

DÉFINITION

Mélange principalement obtenu par estérification partielle du sorbitol et de ses mono- et di-anhydrides par l'*Acide stéarique 50 (1474)* ou l'*Acide stéarique 70 (1474)*.

CARACTÈRES

Aspect : solide jaune pâle, cireux.

Solubilité : pratiquement insoluble mais dispersible dans l'eau, peu soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Point de fusion (*2.2.15*) : 50 °C à 60 °C.

Introduisez la substance à examiner fondue dans les tubes capillaires et laissez reposer à une température inférieure à 10 °C pendant 24 h.

B. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

C. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 10,0, déterminé sur 5,0 g de stéarate de sorbitan.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 235 à 260.

Indice de peroxyde (*2.5.5*) : au maximum 5,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 147 à 157.

Effectuez la saponification pendant 1 h.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé C*).

Composition en acides gras constitutifs du stéarate de sorbitan :

	Type d'acide gras utilisé	Composition en acides gras
Stéarate de sorbitan (type I)	Acide stéarique 50	*Acide stéarique* : 40,0 pour cent à 60,0 pour cent, *Somme des teneurs en acides palmitique et stéarique* : au minimum 90,0 pour cent.
Stéarate de sorbitan (type II)	Acide stéarique 70	*Acide stéarique* : 60,0 pour cent à 80,0 pour cent, *Somme des teneurs en acides palmitique et stéarique* : au minimum 90,0 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de stéarate de sorbitan satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de stéarate de sorbitan.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,5 pour cent.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type de stéarate de sorbitan.

01/2008:1044

SORBITAN (TRIOLÉATE DE)

Sorbitani trioleas

DÉFINITION

Mélange principalement obtenu par estérification de 1 mole de sorbitol et de son mono-anhydride par 3 moles d'acide oléique (*cis*-9-octadécénoïque). Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : solide jaune pâle à faiblement jaunâtre ou brun, qui devient un liquide jaune-brun, huileux et visqueux à environ 25 °C.

Solubilité : pratiquement insoluble mais dispersible dans l'eau, soluble dans les huiles grasses, peu soluble dans l'alcool.

Densité : environ 0,98.

IDENTIFICATION

A. Indice d'hydroxyle (voir Essai).

B. Indice d'iode (voir Essai).

C. Composition en acides gras (voir Essai).

Acide margarique : au maximum 0,2 pour cent lorsque l'acide oléique est d'origine végétale et au maximum 4,0 pour cent lorsque l'acide oléique est d'origine animale.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 16,0, déterminé sur 5,0 g de trioléate de sorbitan.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 55 à 75.

Indice d'iode (*2.5.4*) : 76 à 90.

Indice de peroxyde (*2.5.5*) : au maximum 10,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 170 à 190.

Effectuez la saponification pendant 1 h.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé C*).

Composition en acides gras constitutifs du trioléate de sorbitan :

- *acide myristique* : au maximum 5,0 pour cent,
- *acide palmitique* : au maximum 16,0 pour cent,
- *acide palmitoléique* : au maximum 8,0 pour cent,
- *acide stéarique* : au maximum 6,0 pour cent,
- *acide oléique* : 65,0 pour cent à 88,0 pour cent,
- *acide linoléique* : au maximum 18,0 pour cent,
- *acide linolénique* : au maximum 4,0 pour cent,
- *acides gras de longueur de chaîne supérieure à* C_{18} : au maximum 4,0 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de trioléate de sorbitan satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g de trioléate de sorbitan.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,5 g de trioléate de sorbitan.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

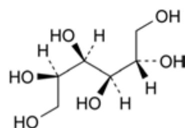
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique l'origine de l'acide oléique utilisé (animale ou végétale).

04/2009:0435

SORBITOL

Sorbitolum



$C_6H_{14}O_6$ M_r 182,2
[50-70-4]

DÉFINITION

D-Glucitol (D-sorbitol).

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le sorbitol présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. Dissolvez 0,5 g de sorbitol en chauffant dans un mélange de 0,5 mL de *pyridine R* et de 5 mL d'*anhydride acétique R*. Après 10 min, versez le mélange dans 25 mL d'*eau R* et laissez-le reposer dans de l'eau glacée pendant 2 h. Recueillez le précipité, faites cristalliser dans un peu d'*éthanol à 96 pour cent R* et séchez sous vide. Le point de fusion (*2.2.14*) des cristaux est de 98 °C à 104 °C.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de sorbitol dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *sorbitol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *mannitol SCR* et 25 mg de *sorbitol SCR* dans de l'*eau R*, puis complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *eau R, acétate d'éthyle R, propanol R* (10:20:70 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur un parcours de 17 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution d'acide 4-aminobenzoïque R*. Séchez dans un courant d'air froid jusqu'à disparition de l'acétone. Chauffez à 100 °C pendant 15 min. Laissez refroidir et pulvérisez une solution de *periodate de sodium R* à 2 g/L. Séchez dans un courant d'air froid. Chauffez à 100 °C pendant 15 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 4,0 à + 7,0 (substance anhydre).

Dissolvez 5,00 g de sorbitol et 6,4 g de *tétraborate de disodium R* dans 40 mL d'*eau R*. Laissez reposer pendant 1 h, en agitant de temps en temps, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Filtrez si nécessaire.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 5 g de sorbitol dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 20 µS·cm^{-1}.

Dissolvez 20,0 g de sorbitol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Mesurez la conductivité de la solution tout en maintenant doucement sous agitation magnétique.

Sucres réducteurs : au maximum 0,2 pour cent, exprimé en équivalent glucose.

Dissolvez 5,0 g de sorbitol dans 6 mL d'*eau R* en chauffant légèrement. Refroidissez et ajoutez 20 mL de *solution cupri-citrique R* et quelques billes de verre. Chauffez de façon à assurer l'ébullition en 4 min. Maintenez l'ébullition pendant 3 min. Refroidissez rapidement et ajoutez 100 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 2,4 pour cent *V/V* et 20,0 mL d'*iode 0,025 M*. Ajoutez, sans cesser d'agiter, 25 mL d'un mélange de 6 volumes d'*acide chlorhydrique R* et 94 volumes d'*eau R*. Lorsque le précipité est dissous, titrez l'excès d'iode par le *thiosulfate de sodium 0,05 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R*, ajouté vers la fin du titrage. La quantité de *thiosulfate de sodium 0,05 M* utilisée n'est pas inférieure à 12,8 mL.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 g de sorbitol dans 20 mL d'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,50 g de *sorbitol SCR* dans 2 mL d'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 0,5 g de *sorbitol R* et 0,5 g de *mannitol R* (impureté A) dans 5 mL d'*eau R*, puis complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse de cations, forte, sous forme calcique R* (9 µm),
– *température* : 85 ± 1 °C.

Phase mobile : *eau R* dégazée.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : réfractomètre maintenu à température constante.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du sorbitol.

Rétention relative par rapport au sorbitol (temps de rétention = environ 27 min) : impureté C = environ 0,6 ; impureté A = environ 0,8 ; impureté B = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus à l'impureté A et au sorbitol.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent),

Monographies Q-S

– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Plomb (*2.4.10*) : au maximum 0,5 ppm.

Nickel (*2.4.15*) : au maximum 1 ppm.

Dissolvez le sorbitol dans 150,0 mL du mélange de solvants prescrit.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de sorbitol.

Contamination microbienne

Si le sorbitol est destiné à la fabrication de préparations parentérales :
– DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Si le sorbitol n'est pas destiné à la fabrication de préparations parentérales :
– DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*),
– DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*),
– absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*),
– absence de salmonelles (*2.6.13*).

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). Si le sorbitol est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes :
– moins de 4 UI/g pour les préparations parentérales dont la concentration en sorbitol est inférieure à 100 g/L,
– moins de 2,5 UI/g pour les préparations parentérales dont la concentration en sorbitol est supérieure ou égale à 100 g/L.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

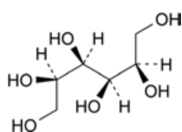
Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en D-sorbitol à partir de la teneur déclarée du *sorbitol SCR*.

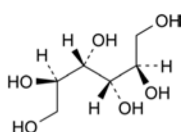
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :
– dans les cas appropriés, la teneur maximale en endotoxines bactériennes,
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

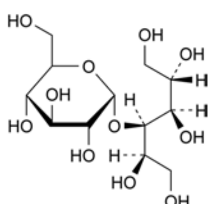
IMPURETÉS



A. D-mannitol,



B. D-iditol,



C. 4-*O*-α-D-glucopyranosyl-D-glucitol (D-maltitol).

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le sorbitol utilisé comme diluant et liant dans les comprimés.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31* ou *2.9.38*).

Aptitude à l'écoulement des poudres (*2.9.36*).

01/2008:0436

SORBITOL LIQUIDE (CRISTALLISABLE)

Sorbitolum liquidum cristallisabile

DÉFINITION

Solution aqueuse d'un amidon partiellement hydrolysé, puis hydrogéné.

Teneur :
– substance anhydre : 68,0 pour cent *m/m* à 72,0 pour cent *m/m*,
– D-glucitol (D-sorbitol, $C_6H_{14}O_6$) : 92,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : liquide sirupeux, limpide et incolore, miscible à l'eau.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.
Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. A 7,0 g de substance à examiner, ajoutez 40 mL d'*eau R* et 6,4 g de *tétraborate de disodium R*. Laissez reposer pendant 1 h en agitant de temps en temps, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Filtrez si nécessaire. Mesurez l'angle de rotation (*2.2.7*). Il est de 0° à + 1,5°.

C. Le sorbitol liquide (cristallisable) est un liquide sirupeux et limpide à 25 °C.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Prélevez 7,0 g de substance à examiner et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 10 μS·cm^{-1} mesurée sur le sorbitol liquide (cristallisable) non dilué tout en maintenant doucement sous agitation magnétique.

Sucres réducteurs : au maximum 0,2 pour cent, exprimé en équivalent glucose.

A 5,0 g de substance à examiner, ajoutez 6 mL d'*eau R*, 20 mL de *solution cupri-citrique R* et quelques billes de verre. Chauffez de façon à assurer l'ébullition en 4 min. Maintenez l'ébullition pendant 3 min. Refroidissez rapidement et ajoutez 100 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 2,4 pour cent *V/V* et 20,0 mL d'*iode 0,025 M*. Ajoutez, sans cesser d'agiter, 25 mL

Monographies Q-S

d'un mélange de 6 volumes d'*acide chlorhydrique R* et de 94 volumes d'*eau R*. Lorsque le précipité est dissous, titrez l'excès d'iode par le *thiosulfate de sodium 0,05 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* ajouté vers la fin du titrage. La quantité de *thiosulfate de sodium 0,05 M* utilisée n'est pas inférieure à 12,8 mL.

Plomb (*2.4.10*) : au maximum 0,5 ppm.

Nickel (*2.4.15*) : au maximum 1 ppm.

Eau (*2.5.12*) : 28,0 pour cent à 32,0 pour cent *m/m* déterminé sur 0,1 g de substance à examiner.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Mélangez 1,00 g de substance à examiner avec 20 mL d'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 65,0 mg de *sorbitol SCR* dans 2 mL d'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 65 mg de *mannitol R* et 65 mg de *sorbitol R* dans 2 mL d'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse de cations, forte, sous forme calcique R* (9 µm),
– *température* : 85 ± 1 °C.

Phase mobile : *eau R* dégazée.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : réfractomètre maintenu à température constante.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du sorbitol.

Rétention relative par rapport au sorbitol (temps de rétention = environ 27 min) : mannitol = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus au mannitol et au sorbitol.

Calculez la teneur pour cent en D-sorbitol à partir de la surface des pics et de la teneur déclarée du *sorbitol SCR*.

01/2008:0437

SORBITOL LIQUIDE (NON CRISTALLISABLE)

Sorbitolum liquidum non cristallisabile

DÉFINITION

Solution aqueuse d'un amidon partiellement hydrolysé, puis hydrogéné.

Teneur :

– substance anhydre : 68,0 pour cent *m/m* à 72,0 pour cent *m/m*,
– D-glucitol (D-sorbitol, $C_6H_{14}O_6$) : 72,0 pour cent à 92,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : liquide sirupeux, limpide et incolore, miscible à l'eau.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. A 7,0 g de substance à examiner, ajoutez 40 mL d'*eau R* et 6,4 g de *tétraborate de disodium R*. Laissez reposer pendant 1 h en agitant de temps en temps, puis complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Filtrez si nécessaire. Mesurez l'angle de rotation (*2.2.7*). Il est de + 1,5° à + 3,5°.

C. Le sorbitol liquide (non cristallisable) est un liquide sirupeux et limpide à 25 °C.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Prélevez 7,0 g de substance à examiner et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 10 µS·cm^{-1} mesurée sur le sorbitol liquide (non cristallisable) non dilué tout en maintenant doucement sous agitation magnétique.

Sucres réducteurs : au maximum 0,2 pour cent, exprimé en équivalent glucose.

A 5,0 g de substance à examiner, ajoutez 6 mL d'*eau R*, 20 mL de *solution cupri-citrique R* et quelques billes de verre. Chauffez de façon à assurer l'ébullition en 4 min. Maintenez l'ébullition pendant 3 min. Refroidissez rapidement et ajoutez 100 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 2,4 pour cent *V/V* et 20,0 mL d'*iode 0,025 M*. Ajoutez, sans cesser d'agiter, 25 mL d'un mélange de 6 volumes d'*acide chlorhydrique R* et de 94 volumes d'*eau R*. Lorsque le précipité est dissous, titrez l'excès d'iode par le *thiosulfate de sodium 0,05 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* ajouté vers la fin du titrage. La quantité de *thiosulfate de sodium 0,05 M* utilisée n'est pas inférieure à 12,8 mL.

Sucres réducteurs après hydrolyse : au maximum 9,3 pour cent, exprimé en équivalent glucose.

A 6,0 g de substance à examiner, ajoutez 35 mL d'*eau R*, 40 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et quelques billes de verre. Chauffez à reflux pendant 4 h. Refroidissez, puis neutralisez avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* en présence de 0,2 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Refroidissez et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 3,0 mL de cette solution, ajoutez 5 mL d'*eau R*, 20 mL de *solution cupri-citrique R* et quelques billes de verre. Chauffez de façon à assurer l'ébullition en 4 min. Maintenez l'ébullition pendant 3 min. Refroidissez rapidement et ajoutez 100 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 2,4 pour cent *V/V* et 20,0 mL d'*iode 0,025 M*. Ajoutez, sans cesser d'agiter, 25 mL d'un mélange de 6 volumes d'*acide chlorhydrique R* et de 94 volumes d'*eau R*. Lorsque le précipité est dissous, titrez l'excès d'iode par le *thiosulfate de sodium 0,05 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* ajouté vers la fin du titrage. La quantité de *thiosulfate de sodium 0,05 M* utilisée n'est pas inférieure à 8,0 mL.

Plomb (*2.4.10*) : au maximum 0,5 ppm.

Nickel (*2.4.15*) : au maximum 1 ppm.

Eau (*2.5.12*) : 28,0 pour cent à 32,0 pour cent *m/m* déterminé sur 0,1 g de substance à examiner.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Mélangez 1,00 g de substance à examiner avec 20 mL d'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 55,0 mg de *sorbitol SCR* dans 2 mL d'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 55 mg de *mannitol R* et 55 mg de *sorbitol R* dans 2 mL d'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse de cations, forte, sous forme calcique R* (9 µm),

Monographies Q-S

– *température* : 85 ± 1 °C.

Phase mobile : *eau R* dégazée.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : réfractomètre maintenu à température constante.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du sorbitol.

Rétention relative par rapport au sorbitol (temps de rétention = environ 27 min) : mannitol = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus au mannitol et au sorbitol.

Calculez la teneur pour cent en D-sorbitol à partir de la surface des pics et de la teneur déclarée du *sorbitol SCR*.

01/2009:2048

SORBITOL LIQUIDE PARTIELLEMENT DÉSHYDRATÉ

Sorbitolum liquidum partim deshydricum

DÉFINITION

Le sorbitol liquide partiellement déshydraté est obtenu à partir de la déshydratation interne partielle par catalyse acide de sorbitol liquide. Il contient au minimum 68,0 pour cent *m/m* et au maximum 85,0 pour cent *m/m* de substances anhydres composées principalement d'un mélange de D-sorbitol et de 1,4-sorbitan, avec du mannitol, des oligosaccharides et disaccharides hydrogénés et des sorbitans.

Teneur (valeur nominale) :

– 1,4-sorbitan ($C_6H_{12}O_5$) : au minimum 15,0 pour cent (substance anhydre),
– D-sorbitol ($C_6H_{14}O_6$) : au minimum 25,0 pour cent (substance anhydre).

Les teneurs en 1,4-sorbitan et D-sorbitol se situent dans les limites de 95,0 pour cent à 105,0 pour cent des valeurs nominales.

CARACTÈRES

Aspect : liquide sirupeux, limpide et incolore.

Solubilité : miscible à l'eau, pratiquement insoluble dans les huiles minérales et dans les huiles végétales.

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : les 2 pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention et leurs dimensions aux pics du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Diluez la substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* pour obtenir une solution contenant 50,0 pour cent *m/m* de substance anhydre.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 20 $\mu S{\cdot}cm^{-1}$.

Mesurez la conductivité de la solution S en la maintenant doucement sous agitation magnétique.

Sucres réducteurs : au maximum 0,3 pour cent, exprimé en glucose (substance anhydre).

A une quantité de substance à examiner équivalente à 3,3 g de substance anhydre, ajoutez 3 mL d'*eau R*, 20,0 mL de *solution cupri-citrique R* et quelques billes de verre. Chauffez de façon à assurer l'ébullition en 4 min. Maintenez l'ébullition pendant 3 min. Refroidissez rapidement et ajoutez 100 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 2,4 pour cent *V/V* et 20,0 mL d'*iode 0,025 M*. Ajoutez, sans cesser d'agiter, 25 mL d'un mélange de 6 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 94 mL d'*eau R*. Lorsque le précipité est dissous, titrez l'excès d'iode par le *thiosulfate de sodium 0,05 M* en présence de 2 mL de *solution d'amidon R* ajouté vers la fin du titrage comme indicateur. La quantité de *thiosulfate de sodium 0,05 M* utilisée n'est pas inférieure à 12,8 mL.

Nickel (*2.4.15*) : au maximum 1 ppm (substance anhydre).

Eau (*2.5.12*) : 15,0 pour cent à 32,0 pour cent, déterminé sur 0,10 g de substance à examiner.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,400 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50,0 mg de *sorbitol SCR* et 20,0 mg de *1,4-sorbitan SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,100 g de *mannitol R* et 0,100 g de *sorbitol R* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 7,8 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse de cations, forte, sous forme calcique R* (9 µm),
– *température* : 80 ± 5 °C.

Phase mobile : *eau R* dégazée.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : réfractomètre maintenu à une température constante d'environ 30-35 °C.

Injection : 40 µL.

Rétention relative par rapport au D-sorbitol (temps de rétention = environ 25 min) : 1,4-sorbitan = environ 0,5 ; mannitol = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au mannitol et au D-sorbitol.

Calculez les teneurs pour cent du 1,4-sorbitan et du D-sorbitol à l'aide du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et des teneurs déclarées du *1,4-sorbitan SCR* et du *sorbitol SCR*.

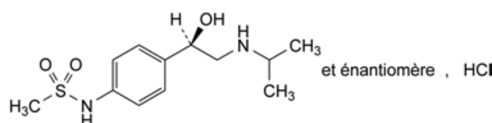
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la teneur en D-sorbitol et la teneur en 1,4-sorbitan (= valeurs nominales).

01/2008:2004
corrigé 6.0

SOTALOL (CHLORHYDRATE DE)

Sotaloli hydrochloridum



$C_{12}H_{21}ClN_2O_3S$ M_r 308,8
[959-24-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de *N*-[4-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1-méthyléthyl)amino]-éthyl]phényl]méthanesulfonamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Comparaison : *chlorhydrate de sotalol SCR*.

B. Le chlorhydrate de sotalol donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de chlorhydrate de sotalol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,0.

Prélevez 5,0 mL de solution S et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Prélevez 25,0 mL de solution S et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de sotalol dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 3,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 8,0 mg d'*impureté B de sotalol SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 1,5 mL de la solution témoin (b) et complétez à 100 mL avec la phase mobile. A 1 mL de cette solution ajoutez 1 mL de la solution témoin (a).

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 2 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans 790 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R* et ajoutez 210 mL d'*acétonitrile R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 228 nm.

Injection : 10 µL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (a), (c) et (d).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du sotalol.

Conformité du système : solution témoin (d) :

- *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus au sotalol et à l'impureté B.

Limites :

- *impureté B* : au maximum 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
- *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent), et 1 seul au plus de ces pics présente une surface supérieure à 0,3 fois celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- *total des autres impuretés* : au maximum 1,65 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,17 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Palladium : au maximum 0,5 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de chlorhydrate de sotalol dans un mélange de 0,25 volume d'*acide nitrique R*, de 0,75 volume d'*acide chlorhydrique R* et de 99,0 volumes d'*eau R*, et complétez à 20,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solutions de référence. Utilisez des solutions contenant 0,02 µg, 0,03 µg et 0,05 µg de palladium par millilitre, récemment préparées par dilution de la *solution à 0,5 ppm de palladium (Pd) R* avec un mélange de 0,25 volume d'*acide nitrique R*, de 0,75 volumes d'*acide chlorhydrique R* et de 99,0 volumes d'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au palladium.

Longueur d'onde : 247,6 nm.

Utilisez un tube de graphite.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

A 10 mL de solution S, ajoutez 10 mL d'*eau R*. 12 mL de la solution satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de sotalol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de sotalol.

DOSAGE

Afin d'éviter toute surchauffe pendant le titrage, mélangez soigneusement pendant toute l'opération et arrêtez immédiatement le titrage lorsque le point de fin de titrage est atteint.

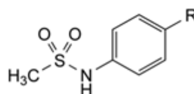
Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de sotalol dans 10 mL d'*acide formique anhydre R*, si nécessaire à l'aide d'ultrasons. Ajoutez 40 mL d'*anhydride acétique R* et titrez immédiatement par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 30,88 mg de $C_{12}H_{21}ClN_2O_3S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

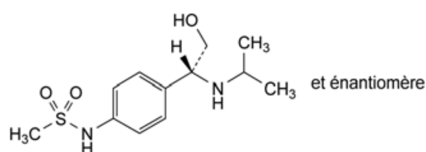


A. R = CH_2-CH_2-NH-$CH(CH_3)_2$: *N*-[4-[2-[(1-méthyléthyl)amino]éthyl]phényl]méthanesulfonamide,

B. R = CO-CH_2-NH-$CH(CH_3)_2$: *N*-[4-[[(1-méthyléthyl)amino]acétyl]phényl]méthanesulfonamide,

C. R = CHO : *N*-(4-formylphényl)méthanesulfonamide,

Monographies Q-S



D. *N*-[4-[(1*RS*)-2-hydroxy-1-[(1-méthyléthyl)amino]éthyl]-phényl]méthanesulfonamide.

01/2008:0953

SOUFRE POUR USAGE EXTERNE

Sulfur ad usum externum

S A_r 32,07

[7704-34-9]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le sulfure de carbone, peu soluble dans les huiles végétales.

F : environ 120 °C.

La taille de la majorité des particules est au maximum de 20 µm et celle de la presque totalité des particules est au maximum de 40 µm.

IDENTIFICATION

A. Chauffé en présence d'air, la substance à examiner brûle avec une flamme bleue, en dégageant du dioxyde de soufre qui colore en rouge le *papier tournesol bleu R* humecté.

B. Chauffez jusqu'à décoloration 0,1 g de substance à examiner avec 0,5 mL d'*eau de brome R*. Ajoutez 5 mL d'*eau R* et filtrez. La solution donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. A 5 g de substance à examiner, ajoutez 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R*. Laissez en contact pendant 30 min en agitant fréquemment, puis filtrez.

Aspect de la solution. La solution S est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Odeur (*2.3.4*). La substance à examiner ne présente pas d'odeur perceptible de sulfure d'hydrogène.

Acidité ou alcalinité. A 5 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. La solution est incolore. Ajoutez 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est rouge. Ajoutez 0,3 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est incolore. Ajoutez 0,15 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est rouge-orange.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm, déterminé avec la solution S.

Sulfures. A 10 mL de solution S, ajoutez 2 mL de *solution tampon pH 3,5 R* et 1 mL d'une solution récemment préparée de *nitrate de plomb R* à 1,6 g/L dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Agitez. Après 1 min, si la solution présente une coloration, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'une solution témoin préparée simultanément avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*, 9 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, 2 mL de *solution tampon pH 3,5 R* et 1,2 mL de *réactif au thioacétamide R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Effectuez la combustion dans l'oxygène (*2.5.10*) dans une fiole conique de 1000 mL avec 60,0 mg de substance à examiner. Faites absorber les produits de combustion dans un mélange de 5 mL de *solution diluée de peroxyde d'hydrogène R* et de 10 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition, maintenez à faible ébullition pendant 2 min, puis refroidissez. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R* jusqu'à virage de l'incolore au rouge. Effectuez un titrage à blanc dans les mêmes conditions.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 1,603 mg de S.

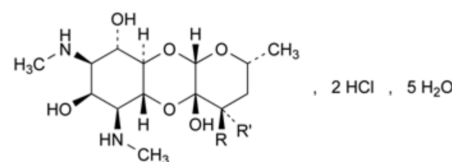
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1152

SPECTINOMYCINE (DICHLORHYDRATE DE) PENTAHYDRATÉ

Spectinomycini dihydrochloridum pentahydricum



Composé	R	R'	Formule brute	M_r
spectinomycine	R + R' = O		$C_{14}H_{26}Cl_2N_2O_7,5H_2O$	495,4
(4*R*)-dihydro-spectinomycine	OH	H	$C_{14}H_{28}Cl_2N_2O_7,5H_2O$	497,4

DÉFINITION

Mélange de dichlorhydrate de (2*R*,4a*R*,5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,9*S*,9a*R*,10a*S*)-4a,7,9-trihydroxy-2-méthyl-6,8-bis(méthylamino)décahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*][1,4]benzodioxin-4-one pentahydraté (dichlorhydrate de spectinomycine pentahydraté) et de dichlorhydrate de (2*R*,4*R*,4a*S*,5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,9*S*,9a*R*,10a*S*)-2-méthyl-6,8-bis(méthylamino)décahydro-2*H*-pyrano[2,3-b][1,4]benzodioxine-4,4a,7,9-tétrol pentahydraté (dichlorhydrate de (4*R*)-dihydrospectinomycine pentahydraté).

Substance produite par *Streptomyces spectabilis* ou par tout autre moyen.

Teneur :

– *dichlorhydrate de (4R)-dihydrospectinomycine* : au maximum 9,0 pour cent (substance anhydre),
– *somme des teneurs en dichlorhydrate de spectinomycine et en dichlorhydrate de (4R)-dihydrospectinomycine* : 93,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, peu hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de spectinomycine SCR*.

B. Prélevez 1,0 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Prélevez 2,0 mL de solution S et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 3,8 à 5,6 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 15,0 à + 21,0 (substance anhydre), déterminé avec la solution S dans les 20 min suivant la préparation.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Afin d'éviter la formation d'anomères, préparez les solutions immédiatement avant emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 15,0 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 3 mg de *spectinomycine pour conformité du système SCR* dans la phase mobile et complétez à 20 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 3,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : ambiante et constante.

Phase mobile : dissolvez 4,2 g d'*acide oxalique R* et 2,0 mL d'*acide heptafluorobutyrique R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*. Ajustez à pH 3,2 avec de la *solution d'hydroxyde de sodium R*. Ajoutez 105 mL d'*acétonitrile R* et mélangez. Filtrez sur un filtre de 0,45 µm et dégazez avec de l'*hélium pour chromatographie R* pendant 10 min.

Débit : 1,0 mL/min.

Solution post-colonne : *solution d'hydroxyde de sodium exempte de carbonate R* diluée avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* de façon à obtenir une concentration finale de 21 g/L de NaOH. Dégazez la solution avec de l'*hélium pour chromatographie R* pendant 10 min, avant utilisation. Ajoutez-la sans pulsation à l'effluent de la colonne à l'aide d'un serpentin mélangeur polymérique de 375 µL.

Débit post-colonne : 0,5 mL/min.

Détection : détecteur ampérométrique à pulsations, ou appareil équivalent, doté d'une cellule composée d'une électrode de travail en or de préférence de 1,4 mm de diamètre ou plus, d'une électrode de référence appropriée et d'une électrode auxiliaire en acier inoxydable maintenues respectivement à des potentiels de détection de + 0,12 V, d'oxydation de + 0,70 V et de réduction de – 0,60 V, avec des pulsations de durée conforme au type d'appareil utilisé. Maintenez la cellule de détection à température ambiante et constante. Il convient de nettoyer l'électrode de travail en or avec une gomme et un essuyeur de précision humide avant de lancer le système pour améliorer la sensibilité du détecteur et augmenter le rapport signal/bruit.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la spectinomycine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *spectinomycine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, D et E.

Rétention relative par rapport à la spectinomycine (temps de rétention = 11 min à 20 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté F = environ 0,53 ; impureté G = environ 0,6 ; impureté D = environ 0,7 ; impureté E = environ 0,9 ; (4*R*)-dihydrospectinomycine = environ 1,3 ; impureté C = environ 1,4.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté E et à la spectinomycine.

Limites :

- *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,4,
- *impuretés A, C, F, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
- *impuretés D, E* : pour chaque impureté, au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (4,0 pour cent),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
- *total* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (6,0 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à la (4*R*)-dihydrospectinomycine.

Eau (*2.5.12*) : 16,0 pour cent à 20,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,09 UI/mg, si la substance à examiner est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes. Préparez les solutions en utilisant une solution de *bicarbonate de sodium R* à 0,42 pour cent *m/m*.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Laissez reposer pendant au minimum 15 h et au maximum 72 h (formation d'anomères). Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 40,0 mg de *chlorhydrate de spectinomycine SCR* (contenant de la (4*R*)-dihydrospectinomycine) dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Laissez reposer pendant la même durée que la solution à examiner (formation d'anomères). Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Conformité du système :

- *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 3,0 pour cent pour le pic principal après injection de la solution témoin 6 fois.

Calculez la somme des teneurs pour cent en dichlorhydrate de spectinomycine et en dichlorhydrate de (4*R*)-dihydrospectinomycine à partir de la teneur déclarée en $C_{14}H_{26}Cl_2N_2O_7$ et en $C_{14}H_{28}Cl_2N_2O_7$ du *chlorhydrate de spectinomycine SCR*.

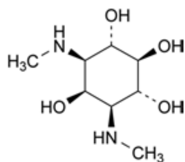
CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

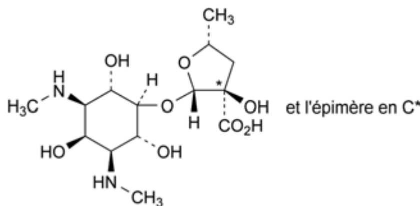
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, C, D, E, F, G.*

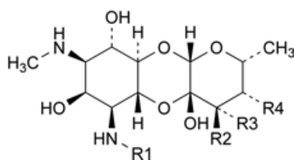
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B.*



A. 1,3-didésoxy-1,3-bis(méthylamino)-*myo*-inositol (actinamine),



B. acide (2*S*,3*RS*,5*R*)-3-hydroxy-5-méthyl-2-[[(1*r*,2*R*,3*S*,4*r*,5*R*, 6*S*)-2,4,6-trihydroxy-3,5-bis(méthylamino)cyclohexyl]oxy]-tétrahydrofuran-3-carboxylique (acide actinospectinoïque),

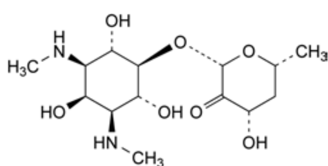


C. R1 = CH_3, R2 = R4 = H, R3 = OH : (2R,4*S*,4a*S*,5a*R*,6*S*,7*S*, 8*R*,9*S*,9a*R*,10a*S*)-2-méthyl-6,8-bis(méthylamino)décahydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*][1,4]benzodioxine-4,4a,7,9-tétrol ((4*S*)-dihydrospectinomycine),

D. R1 = CH_3, R2 = H, R3 = R4 = OH : (2*R*,3*R*,4*S*,4a*S*,5a*R*,6*S*,7*S*, 8*R*,9*S*,9a*R*,10a*S*)-2-méthyl-6,8-bis(méthylamino)décahydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*][1,4]benzodioxine-3,4,4a,7,9-pentol (dihydroxyspectinomycine),

E. R1 = R4 = H, R2 R3 = O : (2*R*,4a*R*,5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*, 9*S*,9a*R*,10aS)-6-amino-4a,7,9-trihydroxy-2-méthyl-8-(méthylamino)décahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*][1,4]benzodioxin-4-one (*N*-déméthylspectinomycine),

G. R1 = CH_3, R2 R3 = O, R4 = OH : (2*R*,3*S*,4a*R*,5a*R*,6*S*, 7*S*,8*R*,9*S*,9a*R*,10a*S*)-3,4a,7,9-tétrahydroxy-2-méthyl-6, 8-bis(méthylamino)décahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*][1,4]-benzodioxin-4-one (tétrahydroxyspectinomycine),

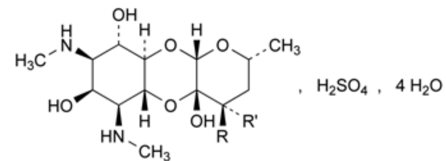


F. (2*S*,4*S*,6*R*)-4-hydroxy-6-méthyl-2-[[(1*r*,2*R*,3*S*,4*r*,5*R*,6*S*)-2,4,6-trihydroxy-3,5-bis(méthylamino)cyclohexyl]oxy]dihydro-2*H*-pyran-3(4*H*)-one (spectinomycine triol).

01/2008:1658

SPECTINOMYCINE (SULFATE DE) TÉTRAHYDRATÉ POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Spectinomycini sulfas tetrahydricus ad usum veterinarium



Composé	R	R'	Formule brute	M_r
spectinomycine	R + R' = O		$C_{14}H_{26}N_2O_{11}S,4H_2O$	502,5
(4*R*)-dihydro-spectinomycine	OH	H	$C_{14}H_{28}N_2O_{11}S,4H_2O$	504,5

DÉFINITION

Mélange de sulfate de (2*R*,4a*R*,5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,9*S*,9a*R*,10a*S*)-4a,7,9-trihydroxy-2-méthyl-6,8-bis(méthylamino)décahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*][1,4]benzodioxin-4-one tétrahydraté (sulfate de spectinomycine tétrahydraté) et de sulfate de (2*R*,4*R*,4a*S*,5a*R*,6*S*, 7*S*,8*R*,9*S*,9a*R*,10a*S*)-2-méthyl-6,8-bis(méthylamino)décahydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*][1,4]benzodioxine-4,4a,7,9-tétrol tétrahydraté (sulfate de (4*R*)-dihydrospectinomycine tétrahydraté).

Substance produite par *Streptomyces spectabilis* ou par tout autre moyen.

Teneur :

– *sulfate de (4R)-dihydrospectinomycine* : au maximum 2,0 pour cent (substance anhydre),
– *somme des teneurs en sulfate de spectinomycine et en sulfate de (4R)-dihydrospectinomycine* : 93,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *sulfate de spectinomycine tétrahydraté SCR*.
B. Prélevez 1,0 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,8 à 5,6 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 10,0 à + 14,0 (substance anhydre).

Dissolvez 2,50 g de substance à examiner dans une solution d'*ammoniaque concentrée R1* à 8 mL/L et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Laissez reposer la solution à température ambiante pendant au minimum 30 min et au maximum 2 h avant la détermination.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Afin d'éviter la formation d'anomères, préparez les solutions extemporanément.*

Monographies Q-S

Solution à examiner. Dissolvez 15,0 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 3 mg de *spectinomycine pour conformité du système SCR* dans la phase mobile et complétez à 20 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 3,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : ambiante et constante.

Phase mobile : dissolvez 4,2 g d'*acide oxalique R* et 2,0 mL d'*acide heptafluorobutyrique R* dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*. Ajustez à pH 3,2 avec de la *solution d'hydroxyde de sodium R*. Ajoutez 105 mL d'*acétonitrile R* et mélangez. Filtrez sur un filtre de 0,45 µm et dégazez avec de l'*hélium pour chromatographie R* pendant 10 min.

Débit : 1,0 mL/min.

Solution post-colonne : *solution d'hydroxyde de sodium exempte de carbonate R* diluée avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* de façon à obtenir une concentration finale de 21 g/L de NaOH. Dégazez la solution avec de l'*hélium pour chromatographie R* pendant 10 min, avant utilisation. Ajoutez-la sans pulsation à l'effluent de la colonne à l'aide d'un serpentin mélangeur polymérique de 375 µL.

Débit post-colonne : 0,5 mL/min.

Détection : détecteur ampérométrique à pulsations, ou appareil équivalent, doté d'une cellule composée d'une électrode de travail en or de préférence de 1,4 mm de diamètre ou plus, d'une électrode de référence appropriée et d'une électrode auxiliaire en acier inoxydable maintenues respectivement à des potentiels de détection de + 0,12 V, d'oxydation de + 0,70 V et de réduction de – 0,60 V, avec des pulsations de durée conforme au type d'appareil utilisé. Maintenez la cellule de détection à température ambiante et constante. Il convient de nettoyer l'électrode de travail en or avec une gomme et un essuyeur de précision humide avant de lancer le système pour améliorer la sensibilité du détecteur et augmenter le rapport signal/bruit.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la spectinomycine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *spectinomycine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, D et E.

Rétention relative par rapport à la spectinomycine (temps de rétention = 11 min à 20 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté D = environ 0,7 ; impureté E = environ 0,9 ; (4*R*)-dihydrospectinomycine = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté E et à la spectinomycine.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,4,
– *impuretés A, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impureté D* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (4,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *total* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (6,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à la (4*R*)-dihydrospectinomycine.

Eau (*2.5.12*) : 12,0 pour cent à 16,5 pour cent, déterminé sur 0,100 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,17 UI/mg, si la substance à examiner est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes. Préparez les solutions en utilisant une solution de *bicarbonate de sodium R* à 0,42 pour cent *m/m*.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Laissez reposer pendant au minimum 15 h et au maximum 72 h (formation d'anomères). Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 40,0 mg de *chlorhydrate de spectinomycine SCR* (contenant de la (4*R*)-dihydrospectinomycine) dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Laissez reposer pendant au minimum 15 h et au maximum 72 h (formation d'anomères). Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Conformité du système :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 3,0 pour cent pour le pic principal après injection de la solution témoin 6 fois.

Calculez la somme des teneurs pour cent en sulfate de dichlorhydrate de spectinomycine et en sulfate de dichlorhydrate de (4*R*)-dihydrospectinomycine à partir de la teneur déclarée en $C_{14}H_{26}Cl_2N_2O_7$ et en $C_{14}H_{28}Cl_2N_2O_7$ du *chlorhydrate de spectinomycine SCR*, en appliquant un facteur de correction de 1,062.

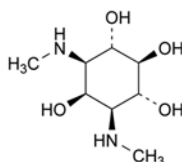
CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

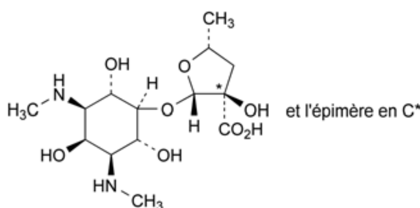
Impuretés spécifiées : *A, D, E.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, F, G.*

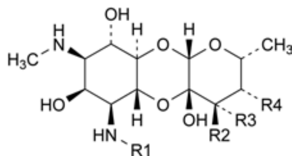


A. 1,3-didésoxy-1,3-bis(méthylamino)-*myo*-inositol (actinamine),

Monographies Q-S



B. acide (2*S*,3*RS*,5*R*)-3-hydroxy-5-méthyl-2-[[(1*r*,2*R*,3*S*,4*r*,5*R*,6*S*)-2,4,6-trihydroxy-3,5-bis(méthylamino)cyclohexyl]oxy]tétrahydrofuran-3-carboxylique (acide actinospectinoïque),

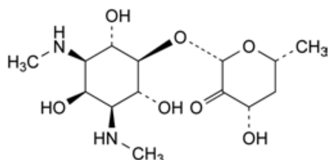


C. R1 = CH_3, R2 = R4 = H, R3 = OH : (2*R*,4*S*,4a*S*,5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,9*S*,9a*R*,10a*S*)-2-méthyl- 6,8-bis(méthylamino)décahydro-2*H*-pyrano [2,3-*b*][1,4]benzodioxine-4,4a,7,9-tétrol ((4*S*)-dihydrospectinomycine),

D. R1 = CH_3, R2 = H, R3 = R4 = OH : (2*R*,3*R*,4*S*,4a*S*,5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,9*S*,9a*R*,10a*S*)-2-méthyl-6,8-bis(méthylamino)décahydro-2*H*-pyrano[2,3-*b*][1,4]benzodioxine-3,4,4a,7,9-pentol (dihydroxyspectinomycine),

E. R1 = R4 = H, R2 + R3 = O : (2*R*,4a*R*,5a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,9*S*,9a*R*,10a*S*)-6-amino-4a,7,9-trihydroxy-2-méthyl-8-(méthylamino)décahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*][1,4]benzodioxin-4-one (*N*-déméthylspectinomycine),

G. R1 = CH_3, R2 + R3 = O, R4 = OH : (2*R*,3*S*,4a*R*,5a*R*,6*S*,7*S*,8*R*,9*S*,9a*R*,10a*S*)-3,4a,7,9-tétrahydroxy-2-méthyl-6,8-bis(méthylamino)décahydro-4*H*-pyrano[2,3-*b*][1,4]benzodioxin-4-one (tétrahydroxyspectinomycine),



F. (2*S*,4*S*,6*R*)-4-hydroxy-6-méthyl-2-[[(1*r*,2*R*,3*S*,4*r*,5*R*,6*S*)-2,4,6-trihydroxy-3,5-bis(méthylamino)cyclohexyl]oxy]dihydro-2*H*-pyran-3(4*H*)-one (spectinomycine triol).

01/2009:1570

SPHÈRES DE SUCRE

Sacchari sphaerae

DÉFINITION

Les sphères de sucre contiennent au maximum 92 pour cent de saccharose, calculé par rapport à la base desséchée. La partie restante est composée d'amidon de maïs et peut contenir des hydrolysats d'amidon et des colorants. Le diamètre des sphères de sucre est généralement compris entre 200 µm et 2000 µm, et les limites supérieure et inférieure de la taille des sphères de sucre sont indiquées sur l'étiquette.

IDENTIFICATION

A. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Mélange de solvants : *eau R*, *méthanol R* (2:3 *V/V*).

Solution à examiner. Mélangez 2 mL de solution S (voir Essai) à 3 mL de *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *saccharose SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *fructose SCR*, 10 mg de *glucose SCR*, 10 mg de *lactose SCR* et 10 mg de *saccharose SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Déposez sur la plaque 2 µL de chaque solution et séchez soigneusement les dépôts. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'*eau R*, de 15 volumes de *méthanol R*, de 25 volumes d'*acide acétique anhydre R* et de 50 volumes de *chlorure d'éthylène R*, mesurés avec précision car un faible excès d'eau suffit à rendre la solution trouble. Séchez la plaque dans un courant d'air chaud. Répétez le développement immédiatement après avoir renouvelé la phase mobile. Séchez la plaque dans un courant d'air chaud et pulvérisez uniformément une solution de *thymol R* à 5 g/L dans un mélange de 5 volumes d'*acide sulfurique R* et de 95 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*. Chauffez à 130 °C pendant 10 min. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 4 taches nettement séparées.

B. Dans une pâte obtenue avec la portion insoluble (voir Dosage), ajoutez 0,05 mL de *solution d'iode R1*. Il se développe une coloration bleu foncé qui disparaît lorsque la solution est chauffée.

C. A 5 mL de solution S, ajoutez 0,15 mL de *solution de sulfate de cuivre R* récemment préparée et 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* récemment préparée. La solution est limpide et bleue, même après ébullition. A la solution chaude, ajoutez 4 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et chauffez à ébullition pendant 1 min. Ajoutez 4 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il se forme immédiatement un précipité orange.

ESSAI

Solution S. Introduisez 0,5 g de sphères de sucre dans une fiole jaugée de 100 mL, ajoutez 80 mL d'*eau R* et agitez jusqu'à dissolution complète du saccharose. Complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Filtrez sous vide pour obtenir une solution limpide.

Granulométrie (*2.9.35*) : au minimum 90 pour cent *m/m* des sphères de sucre se situent entre les limites supérieure et inférieure de la taille des sphères de sucre indiquées sur l'étiquette.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 5 ppm.

2,0 g de sphères de sucre satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 1,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de sphères de sucre.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 2 g de sphères de sucre.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

DOSAGE

Teneur en saccharose

Pesez 10,000 g de sphères de sucre moulues, déposez-les dans une fiole jaugée de 100 mL et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Agitez et transvasez. Filtrez sous vide pour obtenir une solution limpide (la portion insoluble est utilisée pour l'essai d'identification B). Mesurez l'angle de rotation optique (*2.2.7*)

et calculez la teneur en saccharose à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{10^6 \times \alpha}{66,5 \times l \times m \times (100 - H)}$$

α = angle de rotation,

l = longueur du tube du polarimètre, en décimètres,

m = masse exacte de la prise d'essai, en grammes,

H = perte à la dessiccation.

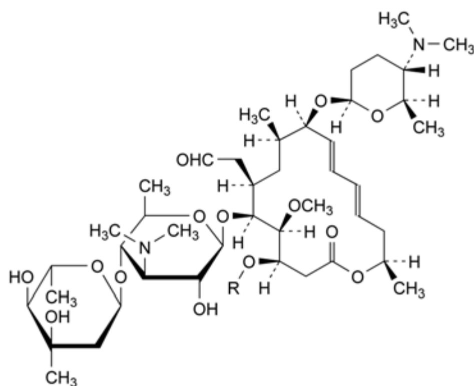
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique les limites inférieure et supérieure de la taille des sphères de sucre.

04/2008:0293

SPIRAMYCINE

Spiramycinum



Composé	R	Formule brute	M_r
Spiramycine I	H	$C_{43}H_{74}N_2O_{14}$	843,1
Spiramycine II	CO-CH$_3$	$C_{45}H_{76}N_2O_{15}$	885,1
Spiramycine III	CO-CH$_2$-CH$_3$	$C_{46}H_{78}N_2O_{15}$	899,1

DÉFINITION

Macrolide antibiotique élaboré par certaines souches de *Streptomyces ambofaciens* ou obtenu par tout autre moyen et constitué principalement de (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-5-méthoxy-9,16-diméthyl-7-(2-oxoéthyl)-10-[[2,3,4,6-tétradésoxy-4-(diméthylamino)-D-*érythro*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclohexadéca-11,13-dién-2-one (spiramycine I ; M_r 843). La spiramycine II (4-*O*-acétylspiramycine I) et la spiramycine III (4-*O*-propanoylspiramycine I) sont également présentes.

Activité : au minimum 4100 UI/mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de spiramycine dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximum d'absorption : à 232 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : environ 340.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de spiramycine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 40 mg de *spiramycine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 40 mg d'*érythromycine A SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : la phase supérieure d'un mélange de 4 volumes de *2-propanol R*, de 8 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 150 g/L ajustée au préalable à pH 9,6 avec de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*, et de 9 volumes d'*acétate d'éthyle R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution d'aldéhyde anisique R1* et chauffez à 110 °C pendant 5 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). S'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, en plus de la tache principale, 1 ou 2 autres taches dont le R_F est légèrement supérieur à celui de la tache principale, elles sont semblables quant à leur position et leur coloration aux taches secondaires du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a), mais diffèrent des taches du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

C. Dissolvez 0,5 g de spiramycine dans 10 mL d'*acide sulfurique 0,05 M* et ajoutez 25 mL d'*eau R*. Ajustez à environ pH 8 avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. A 5 mL de cette solution, ajoutez 2 mL d'un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 2 volumes d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration brune.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 8,5 à 10,5.

Dissolvez 0,5 g de spiramycine dans 5 mL de *méthanol R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 80 à – 85 (substance desséchée).

Dissolvez 1,00 g de spiramycine dans une solution d'*acide acétique dilué R* à 10 pour cent *V/V* et complétez à 50,0 mL avec la même solution acide.

Composition. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en utilisant la teneur déclarée en spiramycines I, II et III de la *spiramycine SCR*.

Composition en spiramycines (substance desséchée) :

– *spiramycine I* : au minimum 80,0 pour cent,
– *spiramycine II* : au maximum 5,0 pour cent,
– *spiramycine III* : au maximum 10,0 pour cent,
– *somme des spiramycines I, II et III* : au minimum 90,0 pour cent.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Mélange de solvants : *méthanol R, eau R* (30:70 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de spiramycine dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *spiramycine SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *spiramycine SCR* dans 15 mL de *solution tampon pH 2,2 R* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*, puis chauffez au bain-marie à 60 °C pendant 5 min et refroidissez sous l'eau froide.

Solution à blanc. Le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé à groupement polaire intercalé postgreffé R* (5 µm) (gel de méthylsilice octadécylsilylé à groupement polaire incorporé), présentant un diamètre de pores de 12,5 nm et un taux de carbone de 15 pour cent,
– *température* : 70 °C.

Phase mobile : mélangez 5 volumes d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 34,8 g/L ajustée à pH 6,5 avec une solution de *phosphate monopotassique R* à 27,2 g/L, 40 volumes d'*acétonitrile R* et 55 volumes d'*eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 232 nm.

Injection : 20 µL de solution à blanc, de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la spiramycine I.

Identification des spiramycines : utilisez le chromatogramme fourni avec la *spiramycine SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux spiramycines I, II et III.

Rétention relative par rapport à la spiramycine I (temps de rétention = 20 min à 30 min) : impureté F = environ 0,41 ; impureté A = environ 0,45 ; impureté D = environ 0,50 ; impureté G = environ 0,66 ; impureté B = environ 0,73 ; impureté H = environ 0,87 ; spiramycine II = environ 1,4 ; spiramycine III = environ 2,0 ; impureté E = environ 2,5.

Si nécessaire, ajustez la composition de la phase mobile en changeant la quantité d'acétonitrile.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 10,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la spiramycine I.

Limites :

– *impuretés A, B, D, E, F, G, H* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (10,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ; ne tenez compte ni des pics dus au blanc, ni des pics dus aux spiramycines I, II et III.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de spiramycine satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 3,5 pour cent, déterminé à 80 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,67 kPa pendant 6 h sur 0,500 g de spiramycine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de spiramycine.

TITRAGE

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*).

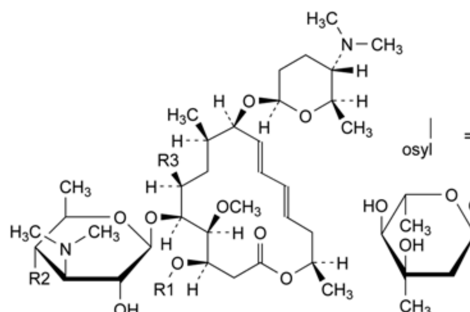
CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, D, E, F, G, H.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *C.*



A. R1 = H, R2 = OH, R3 = CH_2-CHO : (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6-[[3,6-didésoxy-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-5-méthoxy-9,16-diméthyl-7-(2-oxoéthyl)-10-[[2,3,4,6-tétradésoxy-4-(diméthylamino)-β-D-*érythro*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclohexadéca-11,13-dién-2-one (néospiramycine I),

B. R1 = H, R2 = osyl, R3 = CH_2-CH_2OH : (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-7-(2-hydroxyéthyl)-5-méthoxy-9,16-diméthyl-10-[[2,3,4,6-tétradésoxy-4-(diméthylamino)-β-D-*érythro*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclohexadéca-11,13-dién-2-one (spiramycine IV),

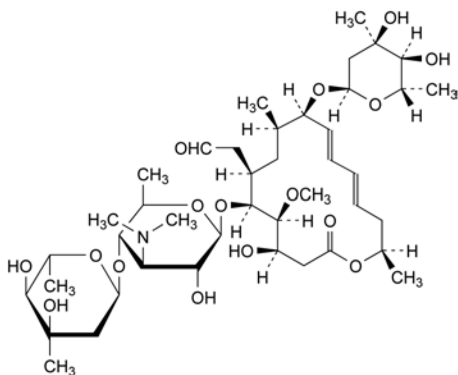
C. R1 = H, R2 = osyl, R3 = C(=CH_2)-CHO : (4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-7-(1-formyléthényl)-4-hydroxy-5-méthoxy-9,16-diméthyl-10-[[2,3,4,6-tétradésoxy-4-(diméthylamino)-β-D-*érythro*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclohexadéca-11,13-dién-2-one (17-méthylènespiramycine I),

E. R1 = H, R2 = osyl, R3 = CH_2-CH_3 : (4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-7-éthyl-4-hydroxy-5-méthoxy-9,16-diméthyl-10-[[2,3,4,6-tétradésoxy-4-(diméthylamino)-β-D-*érythro*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclohexadéca-11,13-dién-2-one (18-désoxy-18-dihydrospiramycine I ou DSPM),

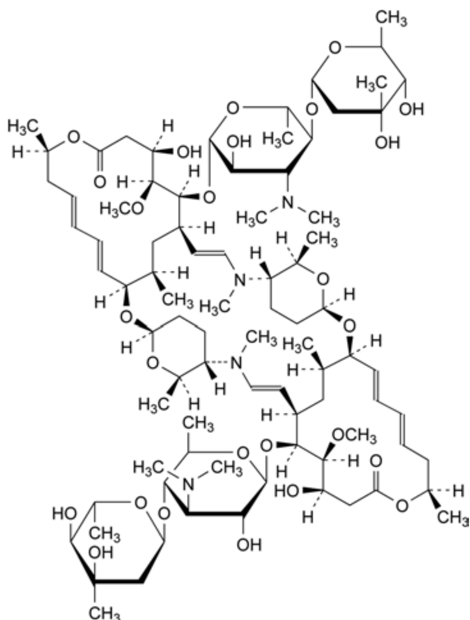
Monographies Q-S

G. R1 = CO-CH_3, R2 = OH, R3 = CH_2-CHO : acétate de (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6-[[3,6-didésoxy-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-méthoxy-9,16-diméthyl-2-oxo-7-(2-oxoéthyl)-10-[[2,3,4,6-tétradésoxy-4-(diméthylamino)-β-D-*érythro*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclohexadéca-11,13-dién-4-yle (néospiramycine II),

H. R1 = CO-C_2H_5, R2 = OH, R3 = CH_2-CHO : propanoate de (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6-[[3,6-didésoxy-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-méthoxy-9,16-diméthyl-2-oxo-7-(2-oxoéthyl)-10-[[2,3,4,6-tétradésoxy-4-(diméthylamino)-β-D-*érythro*-hexopyranosyl]oxy]oxacyclohexadéca-11,13-dién-4-yle (néospiramycine III),



D. (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-10-[(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-5-méthoxy-9,16-diméthyl-7-(2-oxoéthyl)oxacyclohexadéca-11,13-dién-2-one (spiramycine V),

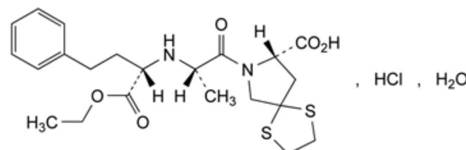


F. dimère de spiramycine.

01/2008:1766
corrigé 7.0

SPIRAPRIL (CHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATÉ

Spiraprili hydrochloridum monohydricum



$C_{22}H_{31}ClN_2O_5S_2,H_2O$ M_r 521,1

DÉFINITION

Chlorhydrate de l'acide (8*S*)-7-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonane-8-carboxylique monohydraté.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline fine, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'acétonitrile, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.
Comparaison : *chlorhydrate de spirapril monohydraté SCR*.

C. La substance à examiner donne les réactions des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 11,0 à – 13,0 (substance anhydre).

Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans du *diméthylformamide R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R1, eau R* (2:8 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 6 mg de *spirapril pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés B et D) dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 70 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 4,5 g d'*hydroxyde de tétraméthylammonium R* dans 900 mL d'*eau R*, ajoutez 100 mL d'*acétonitrile R1* et ajustez à pH 2,2 avec de l'*acide phosphorique R*,

– *phase mobile B* : dissolvez 4,5 g d'*hydroxyde de tétraméthylammonium R* dans 400 mL d'*eau R*, ajoutez 600 mL d'*acétonitrile R1* et ajustez à pH 2,2 avec de l'*acide phosphorique R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4	90	10
4 - 14	90 → 10	10 → 90
14 - 20	10	90

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 μL.

Rétention relative par rapport au spirapril (temps de rétention = environ 10 min) : impureté C = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté A = environ 1,26 ; impureté D = environ 1,38.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à l'impureté B et au spirapril, et au minimum 5,5 entre les pics dus au spirapril et à l'impureté D.

Limites :

– *impureté D* : au maximum 0,8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent),
– *impureté B* : au maximum 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés A, C* : pour chaque impureté, au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus au blanc (mélange de solvants).

Eau (*2.5.12*) : 3,0 pour cent à 4,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants. Mélangez des volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *chlorhydrate de spirapril monohydraté SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 6,0 mg de *spirapril pour conformité du système SCR* (spirapril dopé en impureté B et en impureté D) dans un mélange de 2 volumes d'*acétonitrile R* et de 8 volumes d'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants.

Solution A. Dissolvez 4,5 g d'*hydroxyde de tétraméthylammonium R* dans 900 mL d'*eau R*, ajustez à pH 1,75 avec de l'*acide phosphorique R* et ajoutez 100 mL d'*acétonitrile R1*.

Solution B. Dissolvez 4,5 g d'*hydroxyde de tétraméthylammonium R* dans 400 mL d'*eau R*, ajustez à pH 1,75 avec de l'*acide phosphorique R* et ajoutez 600 mL d'*acétonitrile R1*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
– *température* : 70 °C.

Phase mobile : solution A, solution B (45:55 *V/V*).

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 μL.

Temps de rétention : spirapril = 1,6 min à 2,9 min ; impureté D = environ 13 min. Ajustez la proportion de solution B dans la phase mobile si nécessaire.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 15 entre les pics dus au spirapril et à l'impureté D.

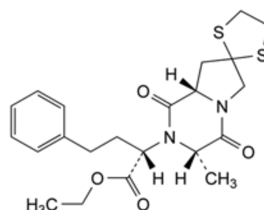
Calculez la teneur pour cent en $C_{22}H_{31}ClN_2O_5S_2$ à partir des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin (a) et la teneur déclarée du *chlorhydrate de spirapril monohydraté SCR*.

CONSERVATION

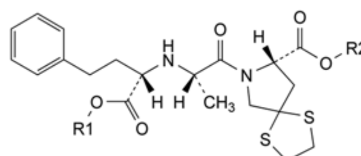
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

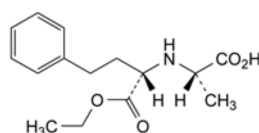


A. (2*S*)-2-[(3′*S*,8′a*S*)-3′-méthyl-1′,4′-dioxohexahydrospiro-[1,3-dithiolane-2,7′(6′*H*)-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin]-2′-yl]-4-phénylbutanoate d'éthyle,



B. R1 = R2 = H : acide (8*S*)-7-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-carboxy-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonane-8-carboxylique (spiraprilate),

D. R1 = C_2H_5, R2 = $CH(CH_3)_2$: (8*S*)-7-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonane-8-carboxylate de 1-méthyléthyle,

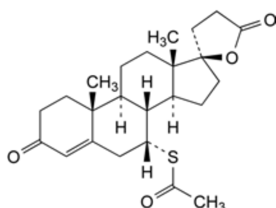


C. acide (2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-amino]propanoïque.

01/2011:0688

SPIRONOLACTONE

Spironolactonum



$C_{24}H_{32}O_4S$ M_r 416,6

[52-01-7]

DÉFINITION

(2′*R*)-7α-(Acétylsulfanyl)-3′,4′-dihydro-5′*H*-spiro[androst-4-ène-17,2′-furane]-3,5′-dione.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

La spironolactone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spironolactone SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal de *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de spironolactone dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *spironolactone SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *eau R, cyclohexane R, acétate d'éthyle R* (1:24:75 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. A environ 10 mg de spironolactone, ajoutez 2 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 50 pour cent *V/V*. Agitez. Il apparaît une coloration orange accompagnée d'une intense fluorescence vert-jaune. Chauffez modérément la solution ; la coloration vire au rouge foncé et il se dégage du sulfure d'hydrogène qui noircit le *papier à l'acétate de plomb R*. Ajoutez la solution à 10 mL d'*eau R* ; la solution est jaune-vert et il se forme une opalescence ou un précipité.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 41 à – 46 (substance desséchée).

Dissolvez 0,100 g de spironolactone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Mélange de solvants : acétonitrile R, eau R (50:50 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de spironolactone dans 2,5 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez à l'aide d'ultrasons le contenu d'un flacon de *spironolactone pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, C, D, E et I) dans 1,0 mL du mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 50,0 mg de *spironolactone SCR* dans 2,5 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 5,0 mg de *canrénone SCR* (impureté F) dans 2,5 mL de *tétrahydrofurane R* et complétez à 25,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 3,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé post-greffé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R, tétrahydrofurane R, méthanol R1, eau R* (15:20:425:540 *V/V/V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a), (b) et (d).

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de la spironolactone.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *spironolactone pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, C, D, E et I ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier le pic dû à l'impureté F.

Rétention relative par rapport à la spironolactone (temps de rétention = environ 26 min) : impureté A = environ 0,95 ; impureté F = environ 1,2 ; impureté C = environ 1,5 ; impureté D = environ 1,6 ; impureté E = environ 1,7 ; impureté I = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la spironolactone.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté F par 2,3,
– *impureté I* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés E, F* : pour chaque impureté, au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),

– *impuretés A, C* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté D* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 7 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,7 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Composés thiol libres. Agitez 2,0 g de spironolactone avec 20 mL d'*eau R* pendant 1 min et filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,05 mL d'*iode 0,01 M* et 0,1 mL de *solution d'amidon R,* puis mélangez. Il se développe une coloration bleue.

Chrome : au maximum 50 ppm.

Dans un creuset de platine, mélangez 0,20 g de spironolactone avec 1 g de *carbonate de potassium R* et 0,3 g de *nitrate de potassium R*, chauffez modérément jusqu'à fusion et calcinez à 600-650 °C jusqu'à élimination du carbone. Refroidissez, dissolvez le résidu aussi complètement que possible dans 10 mL d'*eau R* en chauffant doucement, filtrez et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. A 10 mL de cette solution, ajoutez 0,5 g d'*urée R*, puis une solution d'*acide sulfurique R* à 14 pour cent *V/V* jusqu'à début d'acidité. Lorsque l'effervescence disparaît, ajoutez encore 1 mL de la solution d'*acide sulfurique R* à 14 pour cent *V/V*, complétez à 20 mL avec de l'*eau R* et ajoutez 0,5 mL de *solution de diphénylcarbazide R*. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée comme suit : ajoutez 1 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 14 pour cent *V/V* à 0,50 mL d'une solution récemment préparée de *dichromate de potassium R* à 28,3 mg/L, complétez à 20 mL avec de l'*eau R* et ajoutez 0,5 mL de *solution de diphénylcarbazide R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de spironolactone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de spironolactone.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_{24}H_{32}O_4S$ en tenant compte de la teneur déclarée de la *spironolactone SCR*.

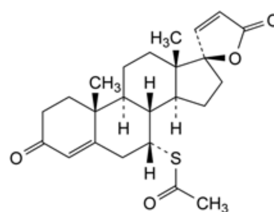
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

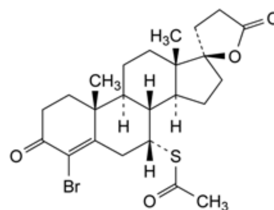
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, C, D, E, F, I.*

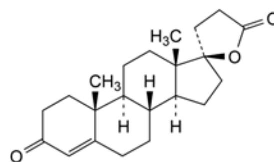
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, G, H.*



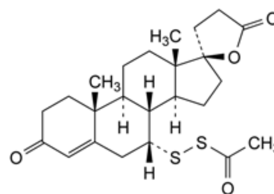
A. (2′*R*)-7α-(acétylsulfanyl)-5′*H*-spiro[androst-4-ène-17,2′-furane]-3,5′-dione (Δ20-spironolactone),



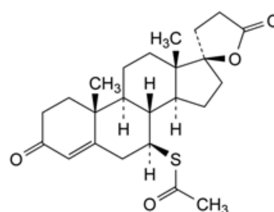
B. (2′*R*)-7α-(acétylsulfanyl)-4-bromo-3′,4′-dihydro-5′*H*-spiro[androst-4-ène-17,2′-furane]-3,5′-dione (4-bromospironolactone),



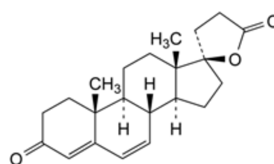
C. (2′*R*)-3′,4′-dihydro-5′*H*-spiro[androst-4-ène-17,2′-furane]-3,5′-dione (aldone),



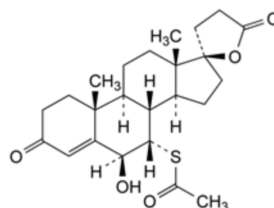
D. (2′*R*)-7α-(acétyldisulfanyl)-3′,4′-dihydro-5′*H*-spiro[androst-4-ène-17,2′-furane]-3,5′-dione (disulfanyl-spironolactone),



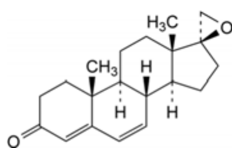
E. (2′*R*)-7β-(acétylsulfanyl)-3′,4′-dihydro-5′*H*-spiro[androst-4-ène-17,2′-furane]-3,5′-dione (7β-spironolactone),



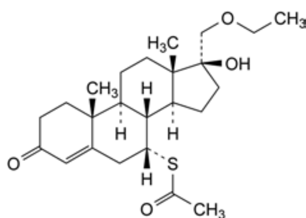
F. (2′*R*)-3′,4′-dihydro-5′*H*-spiro[androst-4,6-diène-17,2′-furane]-3,5′-dione (canrénone),



G. (2′*R*)-7α-(acétylsulfanyl)-6β-hydroxy-3′,4′-dihydro-5′*H*-spiro[androst-4-ène-17,2′-furane]-3,5′-dione (6β-hydroxy-spironolactone),



H. (2′*S*)-spiro[androst-4,6-diène-17,2′-oxiran]-3-one,

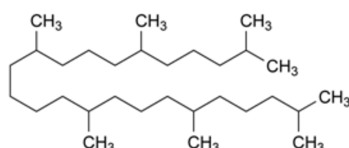


I. éthanethioate de *S*-[17α-(éthoxyméthyl)-17-hydroxy-3-oxoandrost-4-én-7α-yle].

01/2008:1630

SQUALANE

Squalanum



$C_{30}H_{62}$ M_r 422,8

[111-01-3]

DÉFINITION

2,6,10,15,19,23-Hexaméthyltétracosane (perhydrosqualène). Le squalane peut être d'origine végétale (insaponifiable de l'huile d'olive) ou animale (huile de foie de requin).

Teneur : 96,0 pour cent à 103,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, limpide, incolore.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, miscible dans la plupart des corps gras et des huiles, facilement soluble dans l'acétone et dans le cyclohexane, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Densité : environ 0,815.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *squalane SCR*.

B. Indice de réfraction (voir Essai).

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.
Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).
Le chromatogramme obtenu avec du squalane d'origine végétale montre en outre un pic correspondant au cyclosqualane (figure 1630.-1 et figure 1630.-2).

ESSAI

Aspect. Le squalane est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,450 à 1,454.

1. DMA 2. squalane

Figure 1630.-1. – *Chromatogramme de squalane d'origine animale*

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,2.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 4,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : au maximum 3,0.

Nickel (*2.4.31*) : au maximum 1 ppm.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g de squalane.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. A 1,0 mL de *diméthylacétamide R* ajoutez 100,0 mL d'*heptane R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de squalane dans la solution d'étalon interne et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,100 g de *squalane SCR* dans la solution d'étalon interne et complétez à 25,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (b). A 0,1 mL d'*érucate de méthyle R*, ajoutez 0,100 g de squalane et dissolvez dans la solution d'étalon interne. Complétez à 25,0 mL avec la solution d'étalon interne.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film 1 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.
Débit : 1,7 mL/min.
Rapport de division : 1:12.
Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 39	60 - 290
	39 - 50	290
Chambre à injection		275
Détecteur		300

Détection : ionisation de flamme.
Injection : 1 μL.
Rétention relative par rapport au squalane (temps de rétention = environ 41 min) : étalon interne = environ 0,2 ; érucate de méthyle = environ 0,9 ; cyclosqualane = 1,05.
Conformité du système : solution témoin (b) :
– *résolution* : au minimum 5 entre les pics dus au squalane et à l'érucate de méthyle.

Calculez la teneur pour cent en squalane en tenant compte de la teneur déclarée du *squalane SCR*.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique l'origine du squalane (végétale ou animale).

1. DMA 2. squalane 3. cyclosqualane

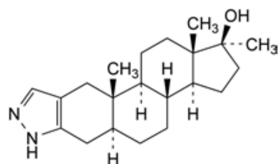
Figure 1630.-2. – *Chromatogramme de squalane d'origine végétale*

Monographies Q-S

01/2008:1568

STANOZOLOL

Stanozololum



$C_{21}H_{32}N_2O$ M_r 328,5
[10418-03-8]

DÉFINITION

Le stanozolol contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 17-méthyl-2′*H*-5α-androst-2-éno[3,2-*c*]pyrazol-17β-ol, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique, pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le diméthylformamide, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

Le stanozolol présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Examinez le stanozolol par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *stanozolol SCR*. Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal de chlorure de méthylène, évaporez à siccité, à température ambiante, sous un courant d'air et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 0,10 g de stanozolol dans du *chloroforme R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Le pouvoir rotatoire spécifique est de + 34 à + 40, calculé par rapport à la substance desséchée.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de stanozolol dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*, puis complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 200 mL avec un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de l'*impureté A de stanozolol SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 50 mL avec la même solution.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *stanozolol SCR* dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 9 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours correspondant aux deux tiers de la hauteur de la plaque avec un mélange de 10 volumes de *méthanol R* et de 90 volumes de *chlorure de méthylène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* et chauffez à 105 °C pendant 15 min. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. S'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), des taches secondaires, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à 100 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa sur 1,000 g de stanozolol, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

DOSAGE

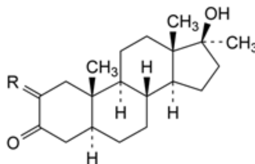
Dissolvez 0,250 g de stanozolol dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 32,85 mg de $C_{21}H_{32}N_2O$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



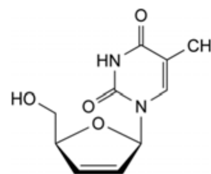
A. R = H_2 : 17β-hydroxy-17-méthyl-5α-androstan-3-one (mestanolone),

B. R = CH-OH : 17β-hydroxy-2-(hydroxyméthylène)-17-méthyl-5α-androstan-3-one (oxymétholone).

01/2008:2130
corrigé 7.0

STAVUDINE

Stavudinum



$C_{10}H_{12}N_2O_4$ M_r 224,2
[3056-17-5]

DÉFINITION

1-(2,3-Didésoxy-β-D-*glycéro*-pent-2-énofuranosyl)-5-méthylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans le chlorure de méthylène.

La stavudine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 39,5 à – 45,9 (substance anhydre).

Monographies Q-S

Dissolvez 0,100 g de stavudine dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *stavudine SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol anhydre R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi ou maintenez-les à 2-8 °C jusqu'à l'utilisation*.

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de stavudine dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 20 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *stavudine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A à H) dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 35 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 965 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 0,77 g/L,
– *phase mobile B* : mélangez 250 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 750 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 0,77 g/L,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	100	0
10 - 20	100 → 0	0 → 100
20 - 30	0	100

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *stavudine pour conformité du système SCR* pour identifier les pics dus aux impuretés A à H.

Rétention relative par rapport à la stavudine (temps de rétention = 9,5-12,5 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,50 ; impureté C = environ 0,53 ; impureté E = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5, avec H_p = hauteur au dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté B ; au minimum 1,5, avec H_p = hauteur au dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_v = hauteur au dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la stavudine.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,7,
– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g de stavudine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de stavudine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi ou maintenez-les à 2-8 °C jusqu'à l'utilisation.*

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de stavudine dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *stavudine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *thymine R* et 7,5 mg de *thymidine R* dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 10 mL de solution et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,033 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile : mélangez 5 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 95 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 0,77 g/L.

Débit : 0,7 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 25 µL.

Temps de rétention : stavudine = 2,8 min à 5,0 min.

Conformité du système :

– *facteur de symétrie* : au maximum 1,6 pour le pic dû à la stavudine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à l'impureté A et à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Calculez la teneur pour cent en $C_{10}H_{12}N_2O_4$ à l'aide des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin (a) et de la teneur déclarée de la *stavudine SCR*.

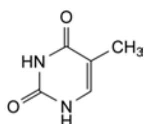
CONSERVATION

A l'abri de la lumière et de l'humidité.

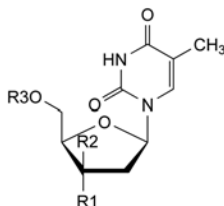
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C, D, E, F, G, H.*



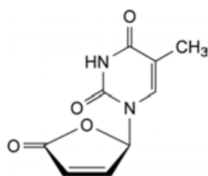
A. 5-méthylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (thymine),



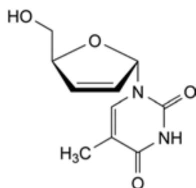
B. R1 = R3 = H, R2 = OH : 1-(2-désoxy-β-D-*thréo*-pentofuranosyl)-5-méthylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (3′-épithymidine),

C. R1 = OH, R2 = R3 = H : 1-(2-désoxy-β-D-*érythro*-pentofuranosyl)-5-méthylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (thymidine),

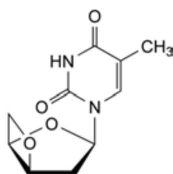
H. R1 = H, R2 = OH, R3 = $CH(CH_3)_2$: 1-[2-désoxy-5-*O*-(1-méthyléthyl)-β-D-*érythro*-pentofuranosyl]-5-méthylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione,



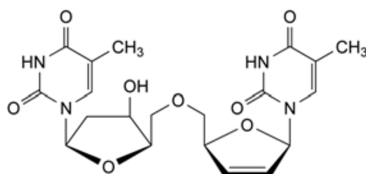
D. 1-[(2*R*)-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]-5-méthylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione,



E. 1-(2,3-didésoxy-α-D-*glycéro*-pent-2-énofuranosyl)-5-méthylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (anomère α de stavudine),



F. 1-(3,5-anhydro-2-désoxy-β-D-*thréo*-pentofuranosyl)-5-méthylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione,



G. 5′-*O*-[[(2*S*,5*R*)-5-(5-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidine-1(2*H*)-yl)-2,5-dihydrofuran-2-yl]méthyl]-3′-épithymidine.

07/2010:1474

STÉARIQUE (ACIDE)

Acidum stearicum

DÉFINITION

Mélange constitué principalement d'acide stéarique (octadécanoïque) ($C_{18}H_{36}O_2$; M_r 284,5) et d'acide palmitique (héxadécanoïque) ($C_{16}H_{32}O_2$; M_r 256,4), obtenu à partir de graisses ou d'huiles d'origine végétale ou animale.

Teneur :

Acide stéarique 50	*Acide stéarique* : 40,0 pour cent à 60,0 pour cent. *Somme des teneurs en acides stéarique et palmitique* : au minimum 90,0 pour cent.
Acide stéarique 70	*Acide stéarique* : 60,0 pour cent à 80,0 pour cent. *Somme des teneurs en acides stéarique et palmitique* : au minimum 90,0 pour cent.
Acide stéarique 95	*Acide stéarique* : au minimum 90,0 pour cent. *Somme des teneurs en acides stéarique et palmitique* : au minimum 96,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : cristaux blancs ou sensiblement blancs, floconneux et cireux, masses solides blanches ou sensiblement blanches, ou poudre blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans l'éther de pétrole (Eb : 50-70 °C).

IDENTIFICATION

A. Point de solidification (voir Essai).

B. Indice d'acide (*2.5.1*) : 194 à 212, déterminé sur 0,5 g d'acide stéarique.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.
Résultats : les pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leurs temps de rétention à ceux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Aspect de la substance. Chauffez l'acide stéarique à environ 75 °C. Le liquide obtenu n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin J_7 ou JB_7 (*2.2.2, Procédé I*).

Acidité. Faites fondre 5,0 g d'acide stéarique, agitez pendant 2 min avec 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* chaude, refroidissez lentement et filtrez. Ajoutez 0,05 mL de *solution de méthylorange R* au filtrat. Il ne se développe pas de coloration rouge.

Indice d'iode (*2.5.4*). Voir tableau 1474.-1.

Point de solidification (*2.2.18*). Voir tableau 1474.-1.

Tableau 1474.-1.

Type	Indice d'iode	Point de solidification (°C)
Acide stéarique 50	au maximum 4,0	53 - 59
Acide stéarique 70	au maximum 4,0	57 - 64
Acide stéarique 95	au maximum 1,5	64 - 69

Nickel (*2.4.31*) : au maximum 1 ppm.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dans une fiole conique munie d'un réfrigérant à reflux, dissolvez 0,100 g d'acide stéarique dans 5 mL de *solution méthanolique de trifluorure de bore R*. Chauffez à reflux pendant 10 min. Ajoutez 4,0 mL d'*heptane R* à travers le réfrigérant et chauffez à nouveau à reflux pendant 10 min. Laissez refroidir. Ajoutez 20 mL d'une solution saturée

de *chlorure de sodium R*. Agitez et laissez séparer les phases. Prélevez environ 2 mL de la phase organique et desséchez-la sur 0,2 g de *sulfate de sodium anhydre R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*heptane R*.

Solution témoin. Préparez la solution témoin selon les indications données pour la solution à examiner, en utilisant 50 mg d'*acide palmitique SCR* et 50 mg d'*acide stéarique SCR* au lieu de la substance à examiner.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Débit : 2,4 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 2	70
	2 - 36	70 → 240
	36 - 41	240
Chambre à injection		220
Détecteur		260

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Rétention relative par rapport au stéarate de méthyle : palmitate de méthyle = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au palmitate de méthyle et au stéarate de méthyle ;
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 3,0 pour cent de la surface des pics dus au palmitate de méthyle et au stéarate de méthyle, après 6 injections ; au maximum 1,0 pour cent pour le rapport de la surface des pics dus au palmitate de méthyle à celle des pics dus au stéarate de méthyle, après 6 injections.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le type d'acide stéarique (50, 70, 95).

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour l'acide stéarique utilisé comme lubrifiant dans les comprimés et les capsules.

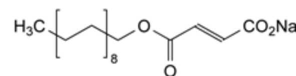
Distribution de la taille des particules (*2.9.31*).

Surface spécifique (*2.9.26, Procédé I*).

07/2010:1567

STÉARYLE (FUMARATE DE) SODIQUE

Natrii stearylis fumaras



$C_{22}H_{39}NaO_4$ M_r 390,5
[4070-80-8]

DÉFINITION

(*E*)-Butènedioate de sodium et d'octadécyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, blanche ou sensiblement blanche, contenant des agrégats de particules plates de forme circulaire.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *fumarate de stéaryle sodique SCR.*

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution de silylation. A 2 mL de *N,O-bis(triméthylsilyl)trifluoroacétamide R*, ajoutez 0,02 mL de *chlorotriméthylsilane R* et mélangez.

Solution à examiner. Introduisez 15,0 mg de fumarate de stéaryle sodique dans un flacon équipé d'un bouchon à vis et ajoutez 1 mL de solution de silylation. Fermez le flacon et chauffez à environ 70 °C pendant 1 h. Après la réaction, il reste un précipité dans le flacon ; filtrez la solution sur un filtre en nylon (taille des pores 0,45 µm).

Solution témoin. Introduisez 1,0 mg de *maléate de stéaryle sodique SCR* et 1,0 mg de *fumarate de stéaryle sodique SCR* dans un flacon équipé d'un bouchon à vis et ajoutez 1 mL de solution de silylation. Fermez le flacon et chauffez à environ 70 °C pendant 1 h.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 15 m, Ø = 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film 0,15 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Débit : 2 mL/min.

Rapport de division : 1:25.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 1	180
	1 - 21	180 → 320
	21 - 26	320
Chambre à injection		250
Détecteur		320

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 µL.

Rétention relative par rapport au fumarate de triméthylsilylstéaryle (temps de rétention = environ 9 min) : alcool stéarylique = 0,30 ; éther triméthylsilylstéarylique = 0,35 ; fumarate de triméthylsilylpalmityle = 0,80 ; fumarate de

Monographies Q-S

triméthylsilylheptadécyle = 0,85 ; maléate de triméthylsilylstéaryle = 0,90 ; fumarate de triméthylsilylnonadécyle = 1,05 ; fumarate de triméthylsilyléicos-11-ényle = 1,15 ; fumarate de distéaryle = 2,25.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum 0,5 pour cent,
– *total* : au maximum 5,0 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 0,250 g de fumarate de stéaryle sodique.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de fumarate de stéaryle sodique, exactement pesé, dans 10 mL de *chlorure de méthylène R* et ajoutez 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 39,05 mg de $C_{22}H_{39}NaO_4$.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le fumarate de stéaryle sodique utilisé comme lubrifiant dans les comprimés et les capsules.

Distribution de la taille des particules (*2.9.31*).

Surface spécifique (*2.9.26, Procédé I*).

01/2008:0753

STÉARYLIQUE (ALCOOL)

Alcohol stearylicus

DÉFINITION

Mélange d'alcools solides, principalement d'octadécan-1-ol ($C_{18}H_{38}O$; M_r 270,5), d'origine animale ou végétale.

Teneur : au minimum 95,0 pour cent de $C_{18}H_{38}O$.

CARACTÈRES

Aspect : paillettes blanches ou sensiblement blanches, onctueuses, granules ou masses.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. L'alcool stéarylique fondu est miscible aux huiles grasses, à la paraffine liquide et à la graisse de laine fondue.

IDENTIFICATION

Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,50 g d'alcool stéarylique dans 20 mL *d'éthanol à 96 pour cent R* bouillant. Laissez refroidir.

Point de fusion (*2.2.14*) : 57 °C à 60 °C.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 1,0.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 197 à 217.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé A*) : au maximum 2,0.

Dissolvez 2,00 g d'alcool stéarylique dans du *chlorure de méthylène R*, en chauffant si nécessaire, et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Indice de saponification (*2.5.6*) : au maximum 2,0.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g d'alcool stéarylique dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg d'*alcool cétylique R* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 50 mg d'*alcool stéarylique SCR* dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Mélangez 1 mL de solution témoin (a) et 1 mL de solution témoin (b) puis complétez à 10 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (1 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 20	150 → 250
	20 - 40	250
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'alcool cétylique et à l'alcool stéarylique.

Calculez la teneur pour cent en $C_{18}H_{38}O$.

07/2008:0356

STREPTOKINASE (SOLUTION CONCENTRÉE DE)

Streptokinasi solutio concentrata

DÉFINITION

La solution concentrée de streptokinase est une préparation d'une protéine obtenue à partir de filtrats de culture de certaines souches de streptocoque hémolytique du groupe C ; la streptokinase possède la propriété de s'associer au plasminogène

Monographies Q-S

humain pour former un activateur du plasminogène. La solution peut contenir des sels tampons et d'autres excipients. Son activité n'est pas inférieure à 510 UI par microgramme d'azote.

PRODUCTION

Le procédé de production utilisé fait l'objet d'une validation permettant de démontrer que le produit satisferait à l'essai suivant s'il lui était appliqué.

Toxicité anormale (*2.6.9*). Injectez à chaque souris une quantité de préparation à examiner correspondant à 50 000 UI d'activité streptokinase (si nécessaire, diluez avec de l'*eau pour préparations injectables R*). La durée de l'injection est de 15-20 s.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore.

IDENTIFICATION

A. Dans un tube en polystyrène placé dans un bain-marie à 37 °C, introduisez 0,5 mL de plasma humain citraté. Ajoutez 0,1 mL d'une dilution de la préparation à examiner à 10 000 UI d'activité streptokinase par millilitre dans la *solution tampon phosphate pH 7,2 R* et 0,1 mL d'une solution de *thrombine humaine R* à 20 UI/mL dans la *solution tampon phosphate pH 7,2 R*. Mélangez immédiatement. Il se forme un caillot qui est lysé en moins de 30 min. Procédez de façon identique avec du plasma de boeuf citraté. Le caillot formé n'est pas lysé dans les 60 min qui suivent.

B. Effectuez un essai immunochimique à l'aide des techniques de double immunodiffusion (*2.7.1*). Déposez, dans la cavité centrale, environ 80 µL de sérum antistreptokinase de chèvre ou de lapin à environ 10 000 unités d'activité antistreptokinase par millilitre et dans chaque cavité périphérique, environ 80 µL d'une dilution de la préparation à examiner à 125 000 UI d'activité streptokinase par millilitre. Incubez les plaques dans une enceinte humide pendant 24 h. Il apparaît un seul arc de précipitation bien défini.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 6,8 à 7,5.

Diluez la préparation à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* de façon à obtenir une solution d'au moins 1000 000 UI d'activité streptokinase par millilitre.

Streptodornase : au maximum 10 UI d'activité streptodornase pour 100 000 UI d'activité streptokinase.

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner dans de la *solution tampon imidazole pH 6,5 R* de façon à obtenir une solution à 150 000 UI d'activité streptokinase par millilitre.

Solution de référence. Dissolvez dans de la *solution tampon imidazole pH 6,5 R* une préparation de référence de streptodornase, étalonnée en Unités Internationales par rapport à l'étalon international de streptodornase, de façon à obtenir une solution à 20 UI d'activité streptodornase par millilitre. La correspondance entre l'Unité Internationale et l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Utilisez 8 tubes à centrifuger numérotés. Introduisez dans chacun d'eux 0,5 mL d'une solution de *désoxyribonucléate de sodium R* à 1 g/L dans la *solution tampon imidazole pH 6,5 R*. Dans les tubes 1 et 2, ajoutez 0,25 mL de *solution tampon imidazole pH 6,5 R* puis 0,25 mL de solution à examiner et, immédiatement après, 3,0 mL d'acide perchlorique à 25 g/L de $HClO_4$. Mélangez, puis centrifugez à environ 3000 *g* pendant 5 min et mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des surnageants à 260 nm, en utilisant comme liquide de compensation un mélange de 1,0 mL de *solution tampon imidazole pH 6,5 R* et de 3,0 mL d'acide perchlorique à 25 g/L de $HClO_4$ (absorbances A_1 et A_2). Dans les 6 autres tubes (3 à 8), ajoutez respectivement 0,25 mL, 0,25 mL, 0,125 mL, 0,125 mL, 0 mL et 0 mL de *solution tampon imidazole pH 6,5 R*, puis 0,25 mL de solution à examiner et enfin, respectivement, 0 mL, 0 mL, 0,125 mL, 0,125 mL, 0,25 mL et 0,25 mL de solution de référence. Homogénéisez le contenu des tubes et incubez à 37 °C pendant 15 min. Ajoutez à chaque tube 3,0 mL d'acide perchlorique à 25 g/L de $HClO_4$ puis mélangez et centrifugez. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des surnageants à 260 nm en utilisant le liquide de compensation décrit plus haut (absorbances A_3 à A_8). Les valeurs obtenues satisfont à la relation suivante :

$$(A_3 + A_4) - (A_1 + A_2) < \frac{(A_5 + A_6 + A_7 + A_8)}{2} - (A_3 + A_4)$$

Streptolysine. Dans un tube en polystyrène, utilisez une dilution de la préparation à examiner correspondant à 500 000 UI d'activité streptokinase et complétez à 0,5 mL avec un mélange de 1 volume de *solution tampon phosphate pH 7,2 R* et de 9 volumes d'une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L. Ajoutez 0,4 mL d'une solution de *thioglycolate de sodium R* à 23 g/L. Incubez dans un bain-marie à 37 °C pendant 10 min. Ajoutez 0,1 mL d'une solution d'une préparation de référence d'antistreptolysine O humaine à 5 UI/mL. Incubez à 37 °C pendant 5 min. Ajoutez 1 mL de *suspension d'érythrocytes de lapin R*. Incubez à 37 °C pendant 30 min. Centrifugez à environ 1000 *g*. Préparez dans les mêmes conditions un tube en polystyrène dans lequel la solution de streptokinase est remplacée par 0,5 mL d'un mélange de 1 volume de *solution tampon phosphate pH 7,2 R* et de 9 volumes d'une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L. Prélevez les surnageants et mesurez leur absorbance (*2.2.25*) à 550 nm. L'absorbance de la solution à examiner n'est pas supérieure de plus de 50 pour cent à celle de la solution témoin.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Diluez la préparation à examiner dans de l'*eau R* à une concentration d'environ 0,5-1 g/L, selon le système chromatographique utilisé.

Solution témoin. Diluez 1 volume de *streptokinase pour conformité du système SCR* dans 49 volumes d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (10 µm) présentant un diamètre de pores de 200 nm,
– *température* : 25 °C.

Mobile phase :

– *phase mobile A* : *acide trifluoracétique R, eau pour préparations injectables R* (1:1000 *V/V*) ; dégazez,
– *phase mobile B* : *acide trifluoracétique R, acétonitrile pour chromatographie R* (1:1000 *V/V*) ; dégazez,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 1	68	32
1 - 4	68 → 52	32 → 48
4 - 5	52	48
5 - 7	0	100
7 - 10	68	32

Les conditions ci-dessus peuvent être modifiées afin d'améliorer l'efficacité de séparation du système chromatographique utilisé.

Débit : 5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL.

Temps de rétention : streptokinase = 2,3 min à 2,8 min.

Monographies Q-S

Conformité du système : solution témoin :

– *facteur de symétrie* : au maximum 1,9 pour le pic dû à la streptokinase,
– *rapport pic/vallée* : au minimum 2, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du 1er pic éluant après le pic principal et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et le 2e pic éluant après le pic principal,
– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin est semblable au chromatogramme fourni avec la *streptokinase pour conformité du système SCR*.

Limite :

– *total* : au maximum 5 pour cent.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,02 UI pour 100 UI d'activité streptokinase, si la solution de streptokinase est destinée à l'emploi sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Azote (*2.5.9*).

Activité

L'activité streptokinase est déterminée par comparaison de la capacité respective de la préparation à examiner et d'une préparation de référence de streptokinase, étalonnée en Unités Internationales, à activer le plasminogène pour former de la plasmine ; la quantité de plasmine formée est déterminée au moyen d'un substrat chromogène approprié.

L'Unité Internationale correspond à l'activité d'une quantité donnée de l'étalon international de streptokinase. La correspondance entre l'Unité Internationale et l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Solutions à examiner et solutions témoins

Préparez 2 séries indépendantes d'au moins 3 dilutions de la préparation à examiner et de la préparation de référence de streptokinase dans la *solution tampon tris(hydroxyméthyl)aminométhane-chlorure de sodium pH 7,4 R1*, sur l'intervalle linéaire du dosage (un intervalle de 0,5-4,0 UI/mL s'est avéré approprié). Préparez et maintenez toutes les solutions à 37 °C.

Solution du substrat

Mélangez 1,0 mL de *solution tampon tris(hydroxyméthyl)aminométhane pH 7,4 R* et 1,0 mL de *substrat chromogénique R3*. Ajoutez 5 μL d'une solution de *polysorbate 20 R* à 100 g/L. Placez dans un bain-marie à 37 °C. Immédiatement avant de procéder au titrage, ajoutez 45 μL d'une solution de *plasminogène humain R* à 1 mg/mL.

Mode opératoire

Analysez en double chaque dilution de streptokinase, maintenue à 37 °C. Amorcez la réaction d'activation en ajoutant 60 μL de chaque dilution à 40 μL de solution du substrat. Pour les blancs, remplacez les solutions témoins et les solutions à examiner par 60 μL de *solution tampon tris(hydroxyméthyl)aminométhane-chlorure de sodium pH 7,4 R1*. Laissez la réaction se poursuivre à 37 °C pendant 20 min, puis mesurez l'absorbance (*2.2.25*) à 405 nm. Si l'on dispose d'un lecteur de plaque thermostaté approprié, il peut être utilisé pour suivre la réaction. Dans le cas contraire, il peut être nécessaire de stopper la réaction au bout de 20 min au moyen de 50 μL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 50 pour cent *V/V*. Les résultats obtenus sont optimaux lorsque l'absorbance lue pour la concentration la plus élevée en streptokinase est comprise entre 0,1 et 0,2 (après soustraction du blanc). Si nécessaire, ajustez le temps d'incubation pour que l'absorbance soit comprise dans cet intervalle.

A partir de la régression de l'absorbance en fonction des logarithmes des concentrations des solutions de la préparation à examiner et de la préparation de référence de streptokinase, calculez l'activité de la préparation à examiner par une méthode statistique appropriée, par exemple selon le modèle en lignes parallèles (*5.3*).

L'activité estimée n'est ni inférieure à 90 pour cent, ni supérieure à 111 pour cent de l'activité déclarée. Les limites de confiance (*P* = 0,95) ne sont ni inférieures à 80 pour cent, ni supérieures à 125 pour cent de l'activité estimée.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température de – 20 °C. Si la préparation est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

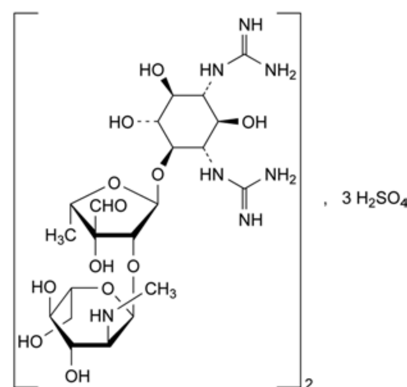
L'étiquette indique :

– le nombre d'Unités Internationales d'activité streptokinase par milligramme, calculé par rapport à la préparation desséchée,
– que la préparation convient à la fabrication de préparations parentérales.

01/2008:0053

STREPTOMYCINE (SULFATE DE)

Streptomycini sulfas



$C_{42}H_{84}N_{14}O_{36}S_3$ M_r 1 457

[3810-74-0]

DÉFINITION

Le sulfate de streptomycine, trisulfate de bis[*N,N'*-bis(aminoiminométhyl)-4-*O*-[5-désoxy-2-*O*-[2-désoxy-2-(méthylamino)-α-L-glucopyranosyl]-3-*C*-formyl-α-L-lyxofuranosyl]-D-streptamine], est le sulfate d'une substance élaborée par certaines souches de *Streptomyces griseus* ou obtenue par tout autre moyen. Des stabilisants peuvent être ajoutés. L'activité du sulfate de streptomycine n'est pas inférieure à 720 UI/mg, calculée par rapport à la substance desséchée.

PRODUCTION

Le sulfate de streptomycine est produit par des méthodes permettant d'éliminer ou de réduire les substances hypotensives.

La méthode de production utilisée est validée pour démontrer que le produit satisferait à l'essai suivant si celui-ci lui était appliqué :

Toxicité anormale (*2.6.9*). Injectez à chaque souris 1 mg de sulfate de streptomycine dissous dans 0,5 mL d'*eau pour préparations injectables R*.

CARACTÈRES

Poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique, très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol.

Monographies Q-S

IDENTIFICATION

A. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte d'une couche d'enduit de 0,75 mm d'épaisseur préparé comme suit : mélangez, en agitant modérément pendant 1 h, 0,3 g de *carbomère R* avec 240 mL d'*eau R* ; sans cesser d'agiter, neutralisez à pH 7 par addition progressive de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*, puis ajoutez 30 g de *gel de silice H R*.

Chauffez la plaque à 110 °C pendant 1 h, laissez refroidir et utilisez immédiatement.

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de sulfate de streptomycine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *sulfate de streptomycine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *monosulfate de kanamycine SCR*, 10 mg de *sulfate de néomycine SCR* et 10 mg de *sulfate de streptomycine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 12 cm avec une solution de *phosphate monopotassique R* à 70 g/L. Faites sécher la plaque dans un courant d'air chaud. Pulvérisez un mélange à volumes égaux d'une solution de *1,3-dihydroxynaphtalène R* à 2 g/L dans l'*alcool R* et d'une solution d'*acide sulfurique R* à 460 g/L. Chauffez à 150 °C pendant 5 min à 10 min. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à celle du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 3 taches nettement séparées.

B. Dissolvez 5 mg à 10 mg de sulfate de streptomycine dans 4 mL d'*eau R* et ajoutez 1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*. Chauffez dans un bain-marie pendant 4 min. Ajoutez un faible excès d'*acide chlorhydrique dilué R* et 0,1 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Il se développe une coloration violette.

C. Dissolvez 0,1 g de sulfate de streptomycine dans 2 mL d'*eau R*, ajoutez 1 mL de *solution d'α-naphtol R* et 2 mL d'un mélange à volumes égaux de *solution concentrée d'hypochlorite de sodium R* et d'*eau R*. Il se développe une coloration rouge.

D. Dissolvez 10 mg environ de sulfate de streptomycine dans 5 mL d'*eau R*, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et chauffez dans un bain-marie pendant 2 min. Ajoutez 2 mL d'une solution d'*α-naphtol R* à 5 g/L dans l'*hydroxyde de sodium 1 M*. Chauffez dans un bain-marie pendant 1 min. Il se développe une faible coloration jaune.

E. Le sulfate de streptomycine donne les réactions des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de sulfate de streptomycine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 3 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*). Laissez reposer à l'abri de la lumière, à une température de 20 °C environ pendant 24 h. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 4,5 à 7,0.

Méthanol. Opérez par chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,00 g de sulfate de streptomycine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Mélangez 12,0 mg de *méthanol R* avec de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

– une colonne d'une longueur de 1,5 m à 2,0 m et d'un diamètre intérieur de 2 mm à 4 mm remplie de *copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R* (150 µm à 180 µm),
– comme gaz vecteur, de l'*azote pour chromatographie R* à un débit constant de 30 mL à 40 mL par minute,
– un détecteur à ionisation de flamme,

en maintenant la colonne à une température constante comprise entre 120 °C et 140 °C et la chambre à injection et le détecteur à une température d'au moins 50 °C plus élevée que celle de la colonne.

Injectez la solution à examiner et la solution témoin. Dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, la surface du pic correspondant au méthanol n'est pas supérieure à celle du pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,3 pour cent).

Streptomycine B. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,2 g de sulfate de streptomycine dans un mélange récemment préparé de 3 volumes d'*acide sulfurique R* et de 97 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants. Chauffez à reflux pendant 1 h, refroidissez, puis rincez et complétez à 20 mL avec du *méthanol R* (solution à 10 g/L).

Solution témoin. Dissolvez 36 mg de *mannose R* dans un mélange récemment préparé de 3 volumes d'*acide sulfurique R* et de 97 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants. Chauffez à reflux pendant 1 h, refroidissez, rincez et complétez à 50 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec du *méthanol R* (solution à 0,3 g/L, exprimé en streptomycine B et 1 mg de *mannose R* correspondant à 4,13 mg de streptomycine B).

Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 13 cm à 15 cm avec un mélange de 25 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 25 volumes de *méthanol R* et de 50 volumes de *toluène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez un mélange à volumes égaux, préparé extemporanément, d'une solution de *1,3-dihydroxynaphtalène R* à 2 g/L dans l'*alcool R* et d'*acide sulfurique R* à 20 pour cent *V/V*. Chauffez à 110 °C pendant 5 min. S'il apparaît une tache correspondant à la streptomycine B dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (3,0 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée sous une pression ne dépassant pas 0,1 kPa à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* pendant 24 h sur 1,000 g de sulfate de streptomycine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 7,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,000 g de sulfate de streptomycine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 1,0 pour cent.

Sulfate. Dissolvez 0,250 g de sulfate de streptomycine dans 100 mL d'*eau R*. Ajustez le pH à 11 avec de l'*ammoniaque concentrée R*. Ajoutez 10,0 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* et 0,5 mg environ de *pourpre de phtaléine R*. Titrez par l'*édétate*

de sodium 0,1 M en ajoutant 50 mL d'*alcool R* au moment où la coloration de la solution commence à changer. Continuez le titrage jusqu'à disparition de la coloration bleu violet.

1 mL de *chlorure de baryum 0,1 M* correspond à 9,606 mg de sulfate (SO_4).

Le sulfate de streptomycine contient au minimum 18,0 pour cent et au maximum 21,5 pour cent de sulfate (SO_4), calculé par rapport à la substance desséchée.

Essai colorimétrique. Desséchez au préalable le sulfate de streptomycine à examiner et le *sulfate de streptomycine SCR* sous une pression ne dépassant pas 0,1 kPa à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* pendant 24 h. Dissolvez dans de l'*eau R* 0,100 g de sulfate de streptomycine desséché et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Préparez simultanément et dans les mêmes conditions une solution témoin avec 0,100 g de *sulfate de streptomycine SCR* desséché. Dans 2 fioles jaugées, introduisez respectivement 5,0 mL de chaque solution. Dans une troisième fiole identique, introduisez 5 mL d'*eau R*. Dans chaque fiole, ajoutez 5,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,2 M* et chauffez au bain-marie pendant 10 min exactement. Refroidissez dans la glace pendant 5 min exactement, ajoutez 3 mL d'une solution de *sulfate ferrique et d'ammonium R* à 15 g/L dans l'*acide sulfurique 0,5 M,* complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R* et mélangez. Vingt minutes exactement après l'addition de la solution de sulfate ferrique et d'ammonium, mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à examiner et celle de la solution témoin au maximum à 525 nm sous une épaisseur de 2 cm, en utilisant comme liquide de compensation la solution préparée à partir des 5 mL d'*eau R*. L'absorbance mesurée avec la solution à examiner n'est pas inférieure à 90,0 pour cent de la valeur de l'absorbance mesurée avec la solution témoin.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,25 UI/mg, si le sulfate de streptomycine est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

TITRAGE

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*).

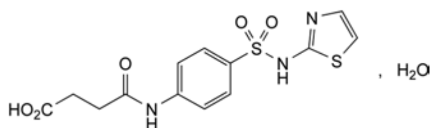
CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

01/2008:0357
corrigé 6.0

SUCCINYLSULFATHIAZOL

Succinylsulfathiazolum



$C_{13}H_{13}N_3O_5S_2,H_2O$ M_r 373,4
[116-43-8]

DÉFINITION

Acide 4-oxo-4-[[4-(thiazol-2-ylsulfamoyl)phényl]amino]-butanoïque monohydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou blanc jaunâtre.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent. Le succinylsulfathiazol se dissout dans les solutions d'hydroxydes ou de carbonates alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *succinylsulfathiazol SCR.*
   Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*eau R* chaude. Faites cristalliser, séchez soigneusement les cristaux entre 2 feuilles de papier filtre et préparez de nouvelles pastilles.

B. Chauffez à ébullition 2 g de succinylsulfathiazol avec 10 mL d'*eau R* et 10 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* pendant 10 min, puis refroidissez. Ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide chlorhydrique R1*. Refroidissez. Ajustez à pH 7,0 avec de la *solution de bicarbonate de sodium R*. Filtrez. Lavez le précipité à l'*eau R*, puis séchez-le à 100-105 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 196 °C à 204 °C. Introduisez le capillaire contenant le précipité dans le bain à une température de 190 °C.

C. Dans un tube à essai, chauffez sur une petite flamme 0,1 g de succinylsulfathiazol. Il se dégage des vapeurs noircissant le *papier à l'acétate de plomb R.*

D. Dans un tube à essai de verre borosilicaté d'environ 30 mL, introduisez 0,1 g de succinylsulfathiazol, 0,5 g d'*hydroquinone R* et 1 mL d'*acide sulfurique R*. Plongez le tube dans un bain de glycérol chauffé à 135 °C pendant 10 min en agitant en début de chauffage afin d'obtenir une phase liquide homogène. Laissez refroidir et plongez dans un bain d'eau glacée. Ajoutez avec précaution et en agitant 15 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL de *toluène R* et agitez pendant 5-10 s. Laissez reposer pendant 2 min en favorisant la séparation des phases à l'aide d'un agitateur. La phase toluénique supérieure est rose intense.

E. Dissolvez environ 10 mg du précipité obtenu dans l'identification B dans 200 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. 2 mL de cette solution donnent la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*) avec formation d'un précipité orangé.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_4 ou JB_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de succinylsulfathiazol dans un mélange de 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 15 mL d'*eau R*.

Acidité. A 2,0 g de succinylsulfathiazol, ajoutez 20 mL d'*eau R*. Agitez sans interruption pendant 30 min, puis filtrez. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Sulfathiazol et autres amines primaires aromatiques : au maximum 0,75 pour cent.

Dissolvez 20 mg de succinylsulfathiazol dans un mélange de 3,5 mL d'*eau R*, de 6 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 25 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, refroidi à 15 °C au préalable. Refroidissez immédiatement la solution dans un bain d'eau glacée et ajoutez 1 mL d'une solution de *nitrite de sodium R* à 2,5 g/L. Laissez reposer pendant 3 min, puis ajoutez 2,5 mL d'une solution d'*acide sulfamique R* à 40 g/L. Laissez reposer pendant 5 min. Ajoutez ensuite 1 mL d'une solution de *dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R* à 4 g/L et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Déterminée à 550 nm, l'absorbance (*2.2.25*) n'est pas supérieure à celle d'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions en utilisant un mélange de 1,5 mL d'une solution contenant 10 mg de *sulfathiazol R* et 0,5 mL d'*acide chlorhydrique R* dans 100 mL d'*eau R*, de 2 mL d'*eau R*, de 6 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 25 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Monographies Q-S

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de succinylsulfathiazol satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : 4,0 pour cent à 5,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de succinylsulfathiazol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de succinylsulfathiazol.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de succinylsulfathiazol dans 100 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique R* et de 2 volumes d'*eau R*. Chauffez à reflux pendant 1 h. Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (*2.5.8*). Déterminez le point de fin de titrage par électrométrie.

1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 35,54 mg de $C_{13}H_{13}N_3O_5S_2$

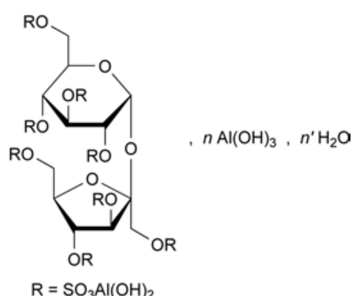
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2011:1796

SUCRALFATE

Sucralfatum



$C_{12}H_{30}Al_8O_{51}S_8[Al(OH)_3]_n[H_2O]_{n'}$

avec n = 8 à 10 et n' = 22 à 31

DÉFINITION

Octakis(sulfate de dihydroxyaluminium) de β-D-fructofuranosyl-α-D-glucopyranoside avec 8-10 molécules d'hydroxyde d'aluminium et 22-31 molécules d'eau.

Teneur :

– *octakis sulfate de β-D-fructofuranosyl-α-D-glucopyranoside* (*octasulfate de saccharose*) ($C_{12}H_{14}O_{35}S_8^{8-}$; M_r 975) : 30,0 pour cent à 36,0 pour cent,
– *aluminium* (Al ; A_r 26,98) : 16,5 pour cent à 18,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, amorphe.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène. Le sucralfate se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *sucralfate SCR*.

B. A 2 g de sucralfate, ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et chauffez à ébullition. Refroidissez puis neutralisez avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. A 5 mL de solution, ajoutez 0,15 mL de *solution de sulfate de cuivre R* récemment préparée et 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* récemment préparée. La solution est bleue et limpide même après chauffage à ébullition. A la solution chaude, ajoutez 4 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et chauffez à ébullition pendant 1 min. Ajoutez 4 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Il se forme immédiatement un précipité orange.

C. Dissolvez environ 15 mg de sucralfate dans un mélange de 0,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 2 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction de l'aluminium (*2.3.1*).

ESSAI

Impureté A. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 450,0 mg de sucralfate dans un mélange à volumes égaux d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 88 g/L et d'une solution d'*acide sulfurique R* à 196,2 g/L et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants. Sans délai, tout en agitant à vitesse modérée, ajoutez un volume *V*, exactement mesuré en millilitres, d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L pour ajuster la solution à environ pH 2,3. Diluez la solution avec (15,0 – *V*) mL d'*eau R*. Agitez pendant 1 min. Si le pH ne se situe pas entre 2,3 et 3,5, répétez l'essai en utilisant un volume différent d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 4 g/L.

Solution témoin (a). Dissolvez 40,0 mg d'*octasulfate de saccharose potassique SCR* dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice aminopropylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : solution de *sulfate d'ammonium R* à 70 g/L, ajustée à pH 3,5 avec de l'*acide phosphorique concentré R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : réfractomètre différentiel.

Injection : 50 μL de solution à examiner et de solution témoin (b).

Rétention relative par rapport à l'octasulfate de saccharose (temps de rétention = environ 6 min) : impureté A = environ 0,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *nombre de plateaux théoriques* : au minimum 400,
– *facteur de symétrie* : au maximum 4,0.

Limite :

– *impureté A* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (5,0 pour cent).

Pouvoir neutralisant. Dispersez 0,25 g de sucralfate dans 100,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*, chauffé au préalable à 37 °C, et agitez sans interruption pendant 1 h dans un bain-marie à 37 °C. Refroidissez, puis titrez 20,0 mL de cette solution par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à pH 3,5 ; la quantité d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisée est au maximum de 14,0 mL.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 0,50 pour cent.

Dissolvez 0,10 g de sucralfate dans 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 4 ppm.

Dans un matras, introduisez 0,25 g de sucralfate et 5 mL d'*acide sulfurique R*, puis ajoutez avec précaution quelques millilitres de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et chauffez à ébullition jusqu'à obtention d'une solution limpide et incolore. Concentrez à chaud pour éliminer l'eau et le plus d'acide sulfurique possible, puis complétez à 25 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de sucralfate satisfont à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Aluminium. Dispersez 1,0 g de sucralfate dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 6 M R*, mélangez et chauffez au bain marie à 70 °C en agitant continuellement pendant 5 min. Refroidissez à température ambiante, transférez quantitativement dans une fiole jaugée et complétez à 250,0 mL avec de l'*eau R*, mélangez puis filtrez. Jetez la 1re portion du filtrat. A 10,0 mL de solution, ajoutez 10,0 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* et 30 mL d'un mélange à volumes égaux de *solution d'acétate d'ammonium R* et d'*acide acétique dilué R*. Chauffez au bain marie à 70 °C pendant 5 min, puis refroidissez. Ajoutez 25 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 1 mL d'une solution récemment préparée de *dithizone R* à 0,25 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez l'excès d'édétate de sodium par le *sulfate de zinc 0,1 M* jusqu'à virage au rose.

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 2,698 mg d'Al.

Octasulfate de saccharose. Chromatographie liquide (*2.2.29*), selon les indications de l'essai de l'impureté A avec les modifications suivantes.

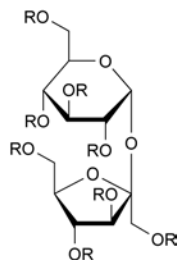
Phase mobile : solution de *sulfate d'ammonium R* à 132 g/L, ajustée à pH 3,5 avec de l'*acide phosphorique concentré R*.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{12}H_{14}O_{35}S_8$ en tenant compte de la teneur déclarée de l'*octasulfate de saccharose potassique SCR* et en multipliant la teneur en octasulfate de saccharose potassique par 0,757.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

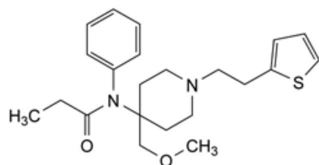


A. heptakis (hydrogènesulfate) de β-D-fructofuranosyl-α-D-glucopyranoside.

01/2008:1569

SUFENTANIL

Sufentanilum



$C_{22}H_{30}N_2O_2S$ M_r 386,6

[56030-54-7]

DÉFINITION

N-[4-(Méthoxyméthyl)-1-[2-(thiophén-2-yl)éthyl]pipéridin-4-yl]-*N*-phénylpropanamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

F : environ 98 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : spectre de référence du sufentanil de la Ph. Eur.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,10 g de sufentanil dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de sufentanil dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Pour la préparation *in situ* de l'impureté E, dissolvez 10 mg de sufentanil dans 10,0 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 4 h. Ajoutez 10,0 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Evaporez à siccité au bain-marie. Refroidissez et reprenez le résidu dans 10 mL de *méthanol R*. Filtrez.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile :

- *phase mobile A* : solution de *carbonate d'ammonium R* à 5 g/L dans un mélange de 10 volumes de *tétrahydrofurane R* et de 90 volumes d'*eau R*,
- *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	90 → 40	10 → 60
15 - 20	40	60

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Equilibrage : avec de l'*acétonitrile R* pendant au moins 30 min, puis avec la phase mobile à la composition initiale pendant au moins 5 min.

Injection : 10 µL ; injectez du *méthanol R* comme blanc.

Temps de rétention : impureté E = environ 12 min ; sufentanil = environ 13 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté E et au sufentanil ; si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile ou la durée du gradient linéaire d'élution.

Limites :

- *impuretés D, F, H* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
- *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 2 h sur 1,000 g de sufentanil.

Monographies Q-S

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de sufentanil dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 38,66 mg de $C_{22}H_{30}N_2O_2S$.

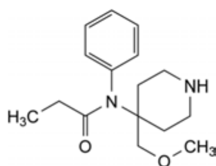
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

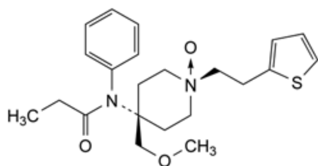
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *D, F, H.*

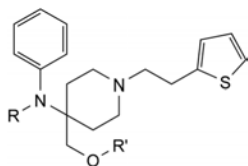
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C, E, G, I.*



A. *N*-[4-(méthoxyméthyl)pipéridin-4-yl]-*N*-phénylpropanamide,



B. 1-oxyde de *cis*-4-(méthoxyméthyl)-4-(phénylpropanoyl-amino)-1-[2-(thiophén-2-yl)éthyl]pipéridine,



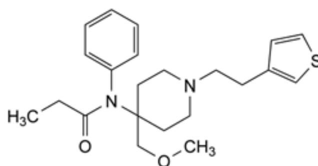
C. R = R′ = H : [4-(phénylamino)-1-[2-(thiophén-2-yl)éthyl]pipéridin-4-yl]méthanol,

D. R = CO-CH_3, R′ = CH_3 : *N*-[4-(méthoxyméthyl)-1-[2-(thiophén-2-yl)éthyl]pipéridin-4-yl]-*N*-phénylacétamide,

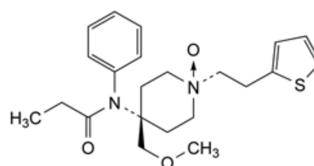
E. R = H, R′ = CH_3 : 4-(méthoxyméthyl)-*N*-phényl-1-[2-(thiophén-2-yl)éthyl]pipéridin-4-amine,

G. R = R′ = CO-CH_2-CH_3 : propanoate de [4-(phénylpropanoyl-amino)-1-[2-(thiophén-2-yl)éthyl]pipéridin-4-yl]méthyle,

H. R = CO-CH_2-CH_2-CH_3, R′ = CH_3 : *N*-[4-(méthoxyméthyl)-1-[2-(thiophén-2-yl)éthyl]pipéridin-4-yl]-*N*-phénylbutanamide,



F. *N*-[4-(méthoxyméthyl)-1-[2-(thiophén-3-yl)éthyl]pipéridin-4-yl]-*N*-phénylpropanamide,

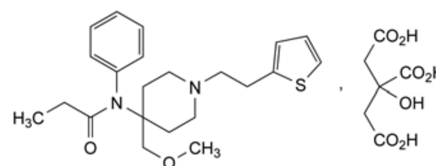


I. 1-oxyde de *trans*-4-(méthoxyméthyl)-4-(phénylpropanoyl-amino)-1-[2-(thiophén-2-yl)éthyl]pipéridine.

01/2008:1269

SUFENTANIL (CITRATE DE)

Sufentanili citras



$C_{28}H_{38}N_2O_9S$ M_r 578,7

[60561-17-3]

DÉFINITION

Citrate de *N*-[4-(méthoxyméthyl)-1-[2-(2-thiophén-2-yl)éthyl]pipéridin-4-yl]-*N*-phénylpropanamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, facilement soluble dans le méthanol.

F : environ 140 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du citrate de sufentanil de la Ph. Eur.*

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,2 g de citrate de sufentanil dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de citrate de sufentanil dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Pour la préparation *in situ* de l'impureté E, dissolvez 10 mg de citrate de sufentanil dans 10,0 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 4 h. Ajoutez 10,0 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Evaporez à siccité au bain-marie. Refroidissez et reprenez le résidu dans 10 mL de *méthanol R*. Filtrez.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *carbonate d'ammonium R* à 5 g/L dans un mélange de 10 volumes de *tétrahydrofurane R* et de 90 volumes d'*eau R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Monographies Q-S

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	90 → 40	10 → 60
15 - 20	40	60

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Equilibrage : avec de l'*acétonitrile R* pendant au moins 30 min, puis avec la phase mobile à la composition initiale pendant au moins 5 min.

Injection : 10 µL ; injectez du *méthanol R* comme blanc.

Temps de rétention : impureté E = environ 12 min ; sufentanil = environ 13 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté E et au sufentanil ; si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile ou ajustez la durée du gradient linéaire d'élution.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G, H, I* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dont le temps de rétention relatif par rapport au sufentanil est inférieur ou égal à 0,05.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C sur 1,000 g de citrate de sufentanil.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de citrate de sufentanil dans 50 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

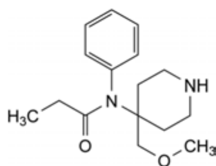
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 57,87 mg de $C_{28}H_{38}N_2O_9S$.

CONSERVATION

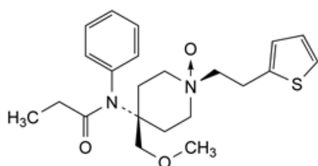
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

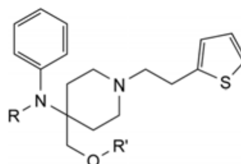
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G, H, I.*



A. *N*-[4-(méthoxyméthyl)pipéridin-4-yl]-*N*-phénylpropanamide,



B. 1-oxyde de *cis*-4-(méthoxyméthyl)-4-(phénylpropanoyl-amino)-1-[2-(thiophén-2-yl)éthyl]pipéridine,



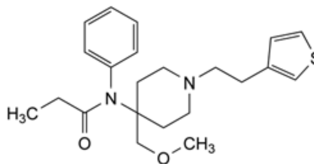
C. R = R′ = H : [4-(phénylamino)-1-[2-(thiophén-2-yl)-éthyl]pipéridin-4-yl]méthanol,

D. R = CO-CH_3, R′ = CH_3 : *N*-[4-(méthoxyméthyl)-1-[2-(thiophén-2-yl)éthyl]pipéridin-4-yl]-*N*-phénylacétamide,

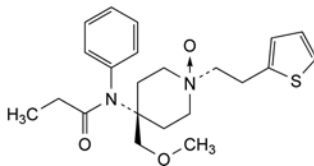
E. R = H, R′ = CH_3 : 4-(méthoxyméthyl)-*N*-phényl-1-[2-(thiophén-2-yl)éthyl]pipéridin-4-amine,

G. R = R′ = CO-CH_2-CH_3 : propanoate de [4-(phénylpropanoyl-amino)-1-[2-(thiophén-2-yl)éthyl]pipéridin-4-yl]méthyle,

H. R = CO-CH_2-CH_2-CH_3, R′ = CH_3 : *N*-[4-(méthoxyméthyl)-1-[2-(thiophén-2-yl)éthyl]pipéridin-4-yl]-*N*-phénylbutanamide,



F. *N*-[4-(méthoxyméthyl)-1-[2-(thiophén-3-yl)éthyl]pipéridin-4-yl]-*N*-phénylpropanamide,

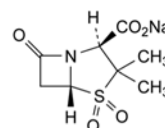


I. 1-oxyde de *trans*-4-(méthoxyméthyl)-4-(phénylpropanoyl-amino)-1-[2-(thiophén-2-yl)éthyl]pipéridine.

01/2008:2209
corrigé 6.2

SULBACTAM SODIQUE

Sulbactamum natricum



$C_8H_{10}NNaO_5S$ M_r 255,2

[69388-84-7]

DÉFINITION

4,4-Dioxyde de (2*S*,5*R*)-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de sodium.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'acétate d'éthyle, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. Le sulbactam sodique est facilement soluble dans les acides dilués.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *sulbactam sodique SCR*.

B. Le sulbactam sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*).

Dissolvez 2,0 g de sulbactam sodique dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,10 à 430 nm.

Dissolvez 1,0 g de sulbactam sodique dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 7,2 ; si la substance est stérile : 5,2 à 7,2.

Dissolvez 1,0 g de sulbactam sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 219 à + 233 (substance anhydre).

Dissolvez 0,500 g de sulbactam sodique dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Solution de *phosphate monopotassique R* à 2,72 g/L ajustée à pH 4,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R*.

Solution B. Prélevez 2 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Solution à examiner. Mettez en suspension 77,0 mg de sulbactam sodique dans 2 mL d'*acétonitrile R1* et traitez aux ultrasons pendant environ 5 min. Complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (a). Mettez en suspension 70,0 mg de *sulbactam SCR* dans 2 mL d'*acétonitrile R1* et traitez aux ultrasons pendant environ 5 min. Complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la solution B. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution B.

Solution témoin (c). Dissolvez 15,0 mg d'*acide 6-aminopénicillanique R* dans la solution A et complétez à 50,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (d). Mélangez 1 mL de solution témoin (a) et 1 mL de solution témoin (c), puis complétez à 25,0 mL avec la solution B.

Solution témoin (e). Dissolvez 8 mg de *sulbactam pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, C, D, E et F) dans 1 mL d'*acétonitrile R1*, traitez aux ultrasons pendant environ 5 min et complétez à 10 mL avec la solution B.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3,0 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 5,44 g/L ajustée à pH 4,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 7,5	98 → 50	2 → 50
7,5 - 8,5	50	50
8,5 - 9,0	50 → 98	50 → 2
9,0 - 12,5	98	2

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner, de solution B, des solutions témoins (b), (d) et (e).

Rétention relative par rapport au sulbactam (temps de rétention = environ 2,5 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,6 ; impureté C = environ 1,6 ; impureté D = environ 2,0 ; impureté E = environ 2,1 ; impureté F = environ 2,5.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *sulbactam pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) pour identifier les pics dus aux impuretés A, C, D, E et F.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 7,0 entre les pics dus à l'impureté B et au sulbactam.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,6 ; impureté B = 0,5 ; impureté D = 0,5 ; impureté F = 0,6 ;
– *impureté A* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *impuretés B, D, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés C, E* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,5 pour cent *m/m*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de sulbactam sodique dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 10,0 mL de *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de sulbactam sodique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14, Procédé A*) : moins de 0,17 UI/mg, si le sulbactam sodique est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en sulbactam sodique en multipliant la teneur pour cent en sulbactam par 1,094 et en utilisant la teneur déclarée du *sulbactam SCR*.

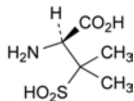
CONSERVATION

En récipient étanche. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

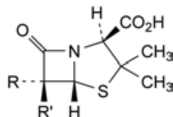
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: G.*



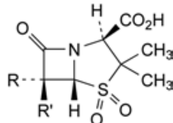
A. acide (2*S*)-2-amino-3-méthyl-3-sulfinobutanoïque,



B. R = NH_2, R′ = H : acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-aminopénicillanique),

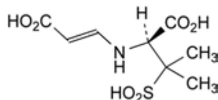
D. R = Br, R′ = H : acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-bromo-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-bromopénicillanique),

F. R = R′ = Br : acide (2*S*,5*R*)-6,6-dibromo-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6,6-dibromopénicillanique),



C. R = Br, R′ = H : 4,4-dioxyde de l'acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-bromo-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6-bromopénicillanique sulfone),

E. R = R′ = Br : 4,4-dioxyde de l'acide (2*S*,5*R*)-6,6-dibromo-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (acide 6,6-dibromopénicillanique sulfone),

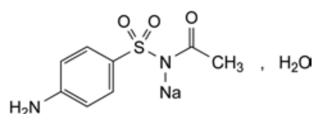


G. acide (2*E*)-3-[[(1*S*)-1-carboxy-2-méthyl-2-sulfinopropyl]-amino]prop-2-énoïque.

07/2008:0107

SULFACÉTAMIDE SODIQUE

Sulfacetamidum natricum



$C_8H_9N_2NaO_3S,H_2O$ M_r 254,2

DÉFINITION

Acétyl[(4-aminophényl)sulfonyl]azanure de sodium.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Première identification : B, F.

Seconde identification : A, C, E, F.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g de sulfacétamide sodique dans la *solution tampon phosphate pH 7,0 R* et complétez à 100,0 mL avec la même solution tampon. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la *solution tampon phosphate pH 7,0 R*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 255 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 660 à 720 (substance anhydre).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *sulfacétamide sodique SCR*.

C. Point de fusion (*2.2.14*) : 181 °C à 185 °C.

Dissolvez 1 g de sulfacétamide sodique dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 6 mL d'*acide acétique dilué R* et filtrez. Lavez le précipité avec un minimum d'*eau R*, puis desséchez-le à 100-105 °C pendant 4 h.

E. Dissolvez environ 1 mg du précipité obtenu dans l'identification C dans 1 mL d'*eau R* en chauffant. La solution donne la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*) avec formation d'un précipité rouge orangé.

F. La solution S (voir Essai) donne les réactions du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,25 g de sulfacétamide sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_4 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 8,0 à 9,5 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de sulfacétamide sodique dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *sulfacétamide sodique SCR* et 5 mg de *sulfanilamide R* (impureté A) dans 1,0 mL de phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acide acétique glacial R*, *méthanol R*, *eau pour chromatographie R* (1:10:89 *V/V/V*).

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 7 fois le temps de rétention du sulfacétamide.

Rétention relative par rapport au sulfacétamide (temps de rétention = environ 5 min) : impureté A = environ 0,5.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté A et au sulfacétamide.

Monographies Q-S

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,5,
– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm.

Dissolvez 2,5 g de sulfacétamide sodique dans de l'*eau distillée R* et complétez à 25 mL avec le même solvant. Ajoutez 25 mL d'*acide acétique dilué R*, agitez pendant 30 min et filtrez. 15 mL du filtrat satisfont à l'essai limite des sulfates.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL du filtrat obtenu dans l'essai des sulfates satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 6,0 pour cent à 8,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de sulfacétamide sodique.

DOSAGE

Dissolvez 0,500 g de sulfacétamide sodique dans un mélange de 50 mL d'*eau R* et de 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Refroidissez la solution dans un bain d'eau glacée. Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (*2.5.8*). Déterminez le terme de la réaction par électrométrie.

1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 23,62 mg de $C_8H_9N_2NaO_3S$.

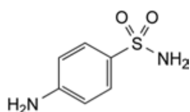
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

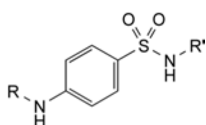
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C, D.*

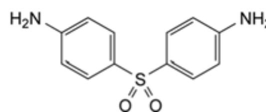


A. 4-aminobenzènesulfonamide (sulfanilamide),



B. R = CO-CH_3, R′ = H : *N*-(4-sulfamoylphényl)acétamide,

C. R = R′ = CO-CH_3 : *N*-[[4-(acétylamino)phényl]sulfonyl]-acétamide,

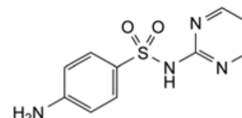


D. 4,4′-sulfonyldianiline (dapsone).

01/2008:0294
corrigé 6.0

SULFADIAZINE

Sulfadiazinum



$C_{10}H_{10}N_4O_2S$ M_r 250,3
[68-35-9]

DÉFINITION

La sulfadiazine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 4-amino-*N*-pyrimidin-2-ylbenzènesulfonamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline ou cristaux blancs, blanc jaunâtre ou blanc rosâtre, pratiquement insolubles dans l'eau, peu solubles dans l'acétone, très peu solubles dans l'alcool. La sulfadiazine se dissout dans les solutions d'hydroxydes alcalins et dans les acides minéraux dilués.

La sulfadiazine fond en se décomposant vers 255 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez la sulfadiazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *sulfadiazine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) est semblable quant à sa position et ses dimensions, à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans un tube sec, introduisez 3 g de sulfadiazine. Plongez le fond du tube, incliné à 45°, dans un bain d'huile de silicone et chauffez vers 270 °C. La substance se décompose et, par sublimation, il se forme un dépôt blanc ou blanc jaunâtre qui, après cristallisation dans le *toluène R* et dessiccation à 100 °C, présente un point de fusion (*2.2.14*) de 123 °C à 127 °C.

D. Dissolvez 5 mg environ de sulfadiazine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution, sans addition ultérieure d'acide, donne la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,8 g de sulfadiazine dans un mélange de 5 mL de *solution d'hydroxyde de sodium diluée R* et de 5 mL d'*eau R*. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5, JB_5 ou JV_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 1,25 g de sulfadiazine finement pulvérisée, ajoutez 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Chauffez à 70 °C environ pendant 5 min. Refroidissez dans un bain d'eau glacée pendant 15 min environ, puis filtrez. A 20 mL du

filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 20 mg de sulfadiazine dans 3 mL d'un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R,* puis complétez à 5,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,10 g de sulfadiazine dans 0,5 mL d'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 5,0 mL avec du *méthanol R*. Si la solution n'est pas limpide, chauffez doucement jusqu'à dissolution complète.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *sulfadiazine SCR* dans 3 mL d'un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R,* puis complétez à 5,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,25 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 3 volumes d'*ammoniaque diluée R1*, de 5 volumes d'*eau R*, de 40 volumes de *nitrométhane R* et de 50 volumes de *dioxane R*. Séchez la plaque à 100-105 °C. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de sulfadiazine satisfait à l'essai limite D des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de sulfadiazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de sulfadiazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de sulfadiazine dans un mélange de 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 50 mL d'*eau R*, puis laissez refroidir la solution dans de l'eau glacée. Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (*2.5.8*) en déterminant le terme de la réaction par électrométrie.

1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 25,03 mg de $C_{10}H_{10}N_4O_2S$.

CONSERVATION

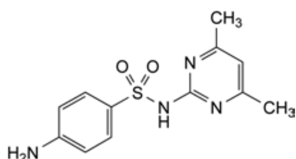
A l'abri de la lumière.

Monographies Q-S

01/2008:0295
corrigé 6.0

SULFADIMIDINE

Sulfadimidinum



$C_{12}H_{14}N_4O_2S$ M_r 278,3

[57-68-1]

DÉFINITION

La sulfadimidine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 4-amino-*N*-(4,6-diméthylpyrimidin-2-yl)benzènesulfonamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre ou cristaux blancs ou sensiblement blancs, très peu solubles dans l'eau, solubles dans l'acétone, peu solubles dans l'alcool. La sulfadimidine se dissout dans les solutions d'hydroxydes alcalins et dans les acides minéraux dilués.

La sulfadimidine fond en se décomposant vers 197 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez la sulfadimidine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *sulfadimidine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) est semblable quant à sa position et ses dimensions, à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans un tube sec, introduisez 3 g de sulfadimidine. Plongez le fond du tube, incliné à 45°, dans un bain d'huile de silicone et chauffez vers 270 °C. La substance se décompose et, par sublimation, il se forme un dépôt blanc ou blanc jaunâtre qui, après cristallisation dans le *toluène R* et dessiccation à 100 °C, présente un point de fusion (*2.2.14*) de 150 °C à 154 °C.

D. Dissolvez 5 mg environ de sulfadimidine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution, sans addition ultérieure d'acide, donne la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,5 g de sulfadimidine dans un mélange de 5 mL de *solution d'hydroxyde de sodium diluée R* et de 5 mL d'*eau R*. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5, JB_5 ou JV_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 1,25 g de sulfadimidine finement pulvérisée, ajoutez 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Chauffez à 70 °C environ pendant 5 min. Refroidissez dans un bain d'eau glacée pendant 15 min environ, puis filtrez. A 20 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 20 mg de sulfadimidine dans 3 mL d'un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 5,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,10 g de sulfadimidine dans 0,5 mL d'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 5,0 mL avec du *méthanol R*. Si la solution n'est pas limpide, chauffez doucement jusqu'à dissolution complète.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *sulfadimidine SCR* dans 3 mL d'un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 5,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,25 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 3 volumes d'*ammoniaque diluée R1,* de 5 volumes d'*eau R,* de 40 volumes de *nitrométhane R* et de 50 volumes de *dioxane R*. Séchez la plaque à 100-105 °C. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de sulfadimidine satisfait à l'essai limite D des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,00 g de sulfadimidine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de sulfadimidine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de sulfadimidine dans un mélange de 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 50 mL d'*eau R,* puis laissez refroidir la solution dans de l'eau glacée. Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (*2.5.8*) en déterminant le terme de la réaction par électrométrie.

1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 27,83 mg de $C_{12}H_{14}N_4O_2S$.

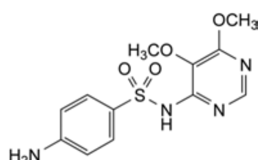
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0740
corrigé 6.0

SULFADOXINE

Sulfadoxinum



$C_{12}H_{14}N_4O_4S$ — M_r 310,3
[2447-57-6]

DÉFINITION

La sulfadoxine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 4-amino-*N*-(5,6-diméthoxypyrimidin-4-yl)benzènesulfonamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline ou cristaux, blancs ou blanc-jaune, très peu solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool et dans le méthanol. La sulfadoxine se dissout dans les solutions d'hydroxydes alcalins et dans les acides minéraux dilués.

La sulfadoxine fond en se décomposant vers 198 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez la sulfadoxine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *sulfadoxine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 0,5 g de sulfadoxine dans 1 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 40 pour cent *V/V* et chauffez doucement. Continuez le chauffage jusqu'à l'apparition d'un précipité cristallin (2 min environ). Laissez refroidir. Ajoutez 10 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Refroidissez à nouveau. Agitez la solution pendant 5 min avec 25 mL d'*éther R*. Séparez la couche éthérée, séchez-la sur du *sulfate de sodium anhydre R* et filtrez. Évaporez l'éther au bain-marie. Le point de fusion du résidu (*2.2.14*) est de 80 °C à 82 °C ou de 90 °C à 92 °C.

D. Dissolvez 5 mg environ de sulfadoxine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution, sans acidification ultérieure, donne la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de sulfadoxine dans un mélange de 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 5 mL d'*eau R*. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5, JB_5 ou JV_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 1,25 g de sulfadoxine finement pulvérisée, ajoutez 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Chauffez à 70 °C pendant 5 min. Refroidissez dans un bain d'eau glacée pendant 15 min environ, puis filtrez. A 20 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de sulfadoxine dans 3 mL d'un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 5 mL avec un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *sulfadoxine SCR* dans 3 mL d'un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 2,5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 100 mL avec un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 3 volumes d'*ammoniaque diluée R1,* de 5 volumes d'*eau R,* de 40 volumes de *nitrométhane R* et de 50 volumes de *dioxane R*. Séchez la plaque à 100-105 °C. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de sulfadoxine satisfait à l'essai limite D des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de sulfadoxine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de sulfadoxine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (*2.5.8*) sur 0,250 g de sulfadoxine. Déterminez le terme de la réaction par électrométrie.

1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 31,03 mg de $C_{12}H_{14}N_4O_4S$.

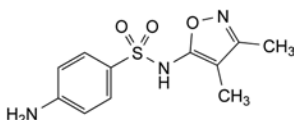
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0741
corrigé 6.0

SULFAFURAZOL

Sulfafurazolum



$C_{11}H_{13}N_3O_3S$ — M_r 267,3
[127-69-5]

DÉFINITION

Le sulfafurazol contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 4-amino-*N*-(3,4-diméthylisoxazol-5-yl)benzènesulfonamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline ou cristaux blancs ou blanc-jaune, pratiquement insolubles dans l'eau, assez solubles dans l'alcool, peu solubles dans le chlorure de méthylène. Le sulfafurazol se dissout dans les solutions d'hydroxydes alcalins et dans les acides minéraux dilués.

Le sulfafurazol fond en se décomposant vers 197 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez le sulfafurazol par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *sulfafurazol SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. A 0,5 g de sulfafurazol, ajoutez 1 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 40 pour cent *V/V* et chauffez sur une petite flamme pour dissoudre. Continuez à chauffer jusqu'à l'apparition d'un précipité cristallin (2 min environ). Laissez refroidir. Ajoutez 10 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Refroidissez. Agitez la solution avec 25 mL d'*éther R* pendant 5 min. Séparez la couche éthérée et séchez-la sur du *sulfate de sodium anhydre R*. Filtrez et évaporez le solvant en chauffant au bain-marie. Le point de fusion du résidu (*2.2.14*) est de 119 °C à 123 °C.

D. Dissolvez 5 mg environ de sulfafurazol dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution, sans addition ultérieure d'acide, donne la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,4 g de sulfafurazol dans un mélange de 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 5 mL d'*eau R,* en chauffant légèrement si nécessaire. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6, JB_6 ou JV_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 1,25 g de sulfafurazol finement pulvérisé, ajoutez 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Chauffez à 70 °C pendant 5 min. Refroidissez dans de l'eau glacée pendant 15 min environ, puis filtrez. A 20 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de sulfafurazol dans 3 mL d'un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R,* puis complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 5 mL avec un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *sulfafurazol SCR* dans 3 mL d'un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R,* puis complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,25 mL de solution à examiner (b) et complétez à 50 mL avec un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R*.

Déposez sur la plaque 5 μL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R*, de 25 volumes de *méthanol R* et de 75 volumes de *chlorure de méthylène R*. Séchez la plaque à 100-105 °C. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de sulfafurazol satisfait à l'essai limite D des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de sulfafurazol, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de sulfafurazol, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de sulfafurazol dans 50 mL d'*acétone R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* en présence d'une solution de *bleu de thymol R* à 4 g/L dans le *méthanol R*.

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium 0,1 M* correspond à 26,73 mg de $C_{11}H_{13}N_3O_3S$.

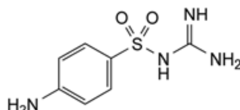
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1476
corrigé 7.0

SULFAGUANIDINE

Sulfaguanidinum



$C_7H_{10}N_4O_2S$ M_r 214,3
[57-67-0]

DÉFINITION

La sulfaguanidine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de (4-aminophénylsulfonyl)guanidine, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline fine, blanche ou sensiblement blanche, très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'acétone, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. La sulfaguanidine se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) de la sulfaguanidine préalablement desséchée est de 189 °C à 193 °C.

B. Examinez la sulfaguanidine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *sulfaguanidine SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Mettez environ 5 mg de sulfaguanidine en suspension dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution, sans autre addition d'acide, donne la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

E. Dissolvez 0,1 g de sulfaguanidine dans 2 mL d'*eau R* et ajoutez 1 mL de *solution d'α-naphtol R* et 2 mL d'un mélange à volumes égaux d'*eau R* et de *solution concentrée d'hypochlorite de sodium R*. Il se développe une coloration rouge.

ESSAI

Solution S. A 2,5 g de sulfaguanidine, ajoutez 40 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Chauffez à environ 70 °C pendant 5 min. Refroidissez en agitant dans un bain d'eau glacée pendant environ 15 min, filtrez et complétez à 50 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Acidité. A 20 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 50 mg de sulfaguanidine dans de l'*acétone R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 2 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *sulfaguanidine SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de la solution à examiner (b) et complétez à 200 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (c). Prélevez 5 mL de solution témoin (b) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 10 mg de *sulfanilamide R* dans la solution à examiner (b) et complétez à 5 mL avec la même solution.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'*acide formique anhydre R*, de 20 volumes de *méthanol R* et de 70 volumes de *chlorure de méthylène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) et 1 seule d'entre elles peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,25 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) présente 2 taches principales nettement séparées.

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de sulfaguanidine satisfait à l'essai F (20 ppm). Préparez la solution témoin avec 2 mL de la *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de sulfaguanidine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 8,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de sulfaguanidine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

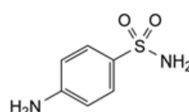
Dissolvez 0,175 g de sulfaguanidine dans 50 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et laissez refroidir la solution dans de l'eau glacée. Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (*2.5.8*). Déterminez le point de fin de titrage par électrométrie.

1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 21,42 mg de $C_7H_{10}N_4O_2S$.

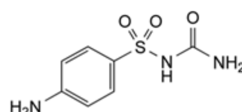
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. 4-aminobenzènesulfonamide (sulfanilamide),



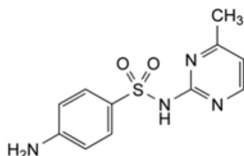
B. *N*-[(4-aminophényl)sulfonyl]urée (sulfacarbamide).

Monographies Q-S

01/2008:0358
corrigé 6.0

SULFAMÉRAZINE

Sulfamerazinum



$C_{11}H_{12}N_4O_2S$ M_r 264,3
[127-79-7]

DÉFINITION

La sulfamérazine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 4-amino-*N*-(4-méthyl-2-pyrimidinyl)benzènesulfonamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline ou cristaux blancs, blanc-jaune ou blanc-rose, très peu solubles dans l'eau, assez solubles dans l'acétone, peu solubles dans l'alcool, très peu solubles dans le chlorure de méthylène. La sulfamérazine se dissout dans les solutions d'hydroxydes alcalins et dans les acides minéraux dilués.

La sulfamérazine fond en se décomposant vers 235 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez la sulfamérazine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *sulfamérazine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans un tube sec, introduisez 3 g de sulfamérazine. Plongez le fond du tube incliné à 45° environ, dans un bain d'huile de silicone et chauffez à 270 °C environ. La substance se décompose en formant par sublimation un dépôt blanc ou blanc-jaune qui, après cristallisation dans le *toluène R* et dessiccation à 100 °C, présente un point de fusion (*2.2.14*) de 157 °C à 161 °C.

D. Dissolvez 20 mg environ de sulfamérazine dans 0,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne, sans autre addition d'acide, la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,8 g de sulfamérazine dans un mélange de 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 5 mL d'*eau R*. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_4, JB_4 ou JV_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. Chauffez à 70 °C environ pendant 5 min, 1,25 g de sulfamérazine finement pulvérisée dans 40 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Refroidissez dans un bain d'eau glacée pendant 15 min environ, puis filtrez. A 20 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de sulfamérazine dans 3 mL d'un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *sulfamérazine SCR* dans 3 mL d'un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 2,5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 50 mL avec un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 3 volumes d'*ammoniaque diluée R1*, de 5 volumes d'*eau R*, de 40 volumes de *nitrométhane R* et de 50 volumes de *dioxane R*. Desséchez la plaque à 100-105 °C. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de sulfamérazine satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution témoin à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de sulfamérazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de sulfamérazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,2500 g de sulfamérazine dans un mélange de 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 50 mL d'*eau R*, puis refroidissez la solution dans de l'eau glacée. Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (*2.5.8*) en déterminant le terme de la réaction par électrométrie.

1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 26,43 mg de $C_{11}H_{12}N_4O_2S$.

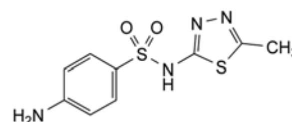
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0637
corrigé 6.0

SULFAMÉTHIZOL

Sulfamethizolum



$C_9H_{10}N_4O_2S_2$ M_r 270,3
[144-82-1]

DÉFINITION

Le sulfaméthizol contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 4-amino-*N*-(5-méthyl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)benzènesulfonamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

Monographies Q-S

CARACTÈRES

Poudre cristalline ou cristaux, blancs ou blanc-jaune, très peu solubles dans l'eau, solubles dans l'acétone, assez solubles dans l'alcool. Le sulfaméthizol se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins et dans les acides minéraux dilués.

Le sulfaméthizol fond vers 210 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez le sulfaméthizol par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *sulfaméthizol SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 50 mg de sulfaméthizol dans 4 mL de *méthanol R* et ajoutez 0,2 mL d'une solution d'*acétate de cuivre R* à 40 g/L. Il se forme un précipité vert-jaune floconneux qui se colore ensuite en vert foncé.

D. Dissolvez 5 mg environ de sulfaméthizol dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 10 mL avec le même acide. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution, sans acidification ultérieure, donne la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de sulfaméthizol dans un mélange de 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 5 mL d'*eau R*. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5, JB_5 ou JV_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 1,25 g de sulfaméthizol, ajoutez 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Chauffez à 70 °C environ pendant 5 min. Refroidissez dans de l'eau glacée pendant 15 min environ, puis filtrez. A 20 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,30 g de sulfaméthizol dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 30 mg de *sulfaméthizol SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*acétone R*.

Déposez sur la plaque 2 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 15 volumes de *méthanol R* et de 80 volumes de *chloroforme R*. Séchez la plaque à 100-105 °C. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de sulfaméthizol satisfait à l'essai limite D des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de sulfaméthizol, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de sulfaméthizol, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Effectuez le dosage de l'azote primaire aromatique (*2.5.8*) sur 0,2500 g de sulfaméthizol. Déterminez le point de fin de titrage par électrométrie.

1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 27,03 mg de $C_9H_{10}N_4O_2S_2$.

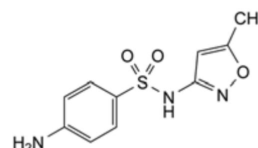
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0108
corrigé 6.0

SULFAMÉTHOXAZOLE

Sulfamethoxazolum



$C_{10}H_{11}N_3O_3S$ M_r 253,3
[723-46-6]

DÉFINITION

4-Amino-*N*-(5-méthylisoxazol-3-yl)benzènesulfonamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. Le sulfaméthoxazole se dissout dans les solutions diluées d'hydroxyde de sodium et dans les acides dilués.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 169 °C à 172 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *sulfaméthoxazole SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de sulfaméthoxazole dans 3 mL d'un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.
Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *sulfaméthoxazole SCR* dans 3 mL d'un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.
Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R*.
Phase mobile : *ammoniaque diluée R1, eau R, nitrométhane R, dioxane R* (3:5:41:51 *V/V/V/V*).
Dépôt : 5 µL.
Développement : sur les 3/4 de la plaque.
Séchage : à 100-105 °C.
Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Dissolvez environ 5 mg de sulfaméthoxazole dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution, sans addition ultérieure d'acide, donne la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5, JB_5 ou JV_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de sulfaméthoxazole dans un mélange de 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 5 mL d'*eau R*.

Acidité. A 1,25 g de sulfaméthoxazole finement pulvérisé, ajoutez 25 mL d'*eau R*. Chauffez à 70 °C pendant 5 min. Refroidissez dans de l'eau glacée pendant environ 15 min et filtrez. A 20 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,3 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de sulfaméthoxazole dans 45 mL de phase mobile et traitez aux ultrasons à environ 45 °C pendant 10 min. Refroidissez et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 1 mg de sulfaméthoxazole et 1 mg d'*impureté A de sulfaméthoxazole SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 1,0 mg d'*impureté F de sulfaméthoxazole SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 35 volumes de *méthanol R2* et 65 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 13,6 g/L préalablement ajustée à pH 5,3 avec une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 20 g/L.

Débit : 0,9 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du sulfaméthoxazole.

Rétention relative par rapport au sulfaméthoxazole (temps de rétention = environ 10 min) : impureté D = environ 0,3 ; impureté E = environ 0,35 ; impureté F = environ 0,45 ; impureté C = environ 0,5 ; impureté A = environ 1,2 ; impureté B = environ 2,0.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus au sulfaméthoxazole et à l'impureté A.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impureté F* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,025 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de sulfaméthoxazole satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de sulfaméthoxazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulfaméthoxazole.

DOSAGE

Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (*2.5.8*) sur 0,200 g de sulfaméthoxazole. Déterminez le point de fin de titrage par électrométrie.

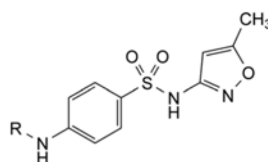
1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 25,33 mg de $C_{10}H_{11}N_3O_3S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

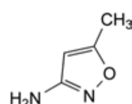
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

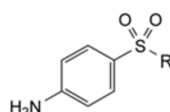


A. R = CO-CH_3 : *N*-[4-[(5-méthylisoxazol-3-yl)sulfamoyl]-phényl]acétamide,

B. R = SO_2-C_6H_4-*p*NH_2 : 4-[[(4-aminophényl)sulfonyl]amino]-*N*-(5-méthylisoxazol-3-yl)benzènesulfonamide,

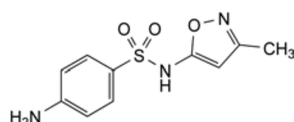


C. 5-méthylisoxazol-3-amine,



D. R = OH : acide 4-aminobenzènesulfonique (acide sulfanilique),

E. R = NH_2 : 4-aminobenzènesulfonamide (sulfanilamide),



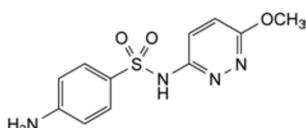
F. 4-amino-*N*-(3-méthylisoxazol-5-yl)benzènesulfonamide.

Monographies Q-S

01/2008:0638
corrigé 6.0

SULFAMÉTHOXYPYRIDAZINE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Sulfamethoxypyridazinum ad usum veterinarium



$C_{11}H_{12}N_4O_3S$ M_r 280,3
[80-35-3]

DÉFINITION

La sulfaméthoxypyridazine pour usage vétérinaire contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 4-amino-*N*-(6-méthoxypyridazin-3-yl)benzènesulfonamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou légèrement jaunâtre, se colorant lentement à la lumière, pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'alcool, très peu soluble dans le chlorure de méthylène. La sulfaméthoxypyridazine pour usage vétérinaire se dissout dans les solutions d'hydroxydes alcalins et dans les acides minéraux dilués.

La sulfaméthoxypyridazine pour usage vétérinaire fond en se décomposant vers 180 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez la substance à examiner par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *sulfaméthoxypyridazine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 0,5 g de substance à examiner dans 1 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 40 pour cent *V/V* et chauffez doucement. Continuez le chauffage jusqu'à l'apparition d'un précipité cristallin (environ 2 min). Refroidissez, ajoutez 10 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et refroidissez de nouveau. Agitez la solution avec 25 mL d'*éther R* pendant 5 min. Séparez la couche éthérée, séchez-la sur du *sulfate de sodium anhydre R* et filtrez. Evaporez l'éther au bain-marie. Le résidu huileux obtenu devient cristallin en refroidissant ; si nécessaire, frottez la paroi du récipient avec une baguette de verre. Le point de fusion (*2.2.14*) du résidu est de 102 °C à 106 °C.

D. Dissolvez environ 5 mg de substance à examiner dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution, sans addition ultérieure d'acide, donne la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans un mélange de 10 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et de 15 mL d'*eau R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_4 ou JB_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 1,25 g de substance à examiner finement pulvérisée, ajoutez 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Chauffez à 70 °C pendant 5 min. Refroidissez dans de l'eau glacée pendant environ 15 min et filtrez. A 20 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice* GF_{254} *pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de substance à examiner dans de l'*acétone R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec de l'*acétone R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *sulfaméthoxypyridazine SCR* dans de l'*acétone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 2,5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 50 mL avec de l'*acétone R*.

Déposez séparément sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 1 volume d'*ammoniaque diluée R1*, de 9 volumes d'*eau R*, de 30 volumes de *2-propanol R* et de 50 volumes d'*acétate d'éthyle R*. Séchez la plaque à 100-105 °C. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de substance à examiner satisfait à l'essai limite D des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de substance à examiner, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de substance à examiner, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (*2.5.8*) sur 0,2500 g de substance à examiner. Déterminez le terme de la réaction par électrométrie.

1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 28,03 mg de $C_{11}H_{12}N_4O_3S$.

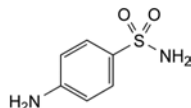
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1571
corrigé 6.0

SULFANILAMIDE

Sulfanilamidum



$C_6H_8N_2O_2S$ M_r 172,2
[63-74-1]

DÉFINITION

Le sulfanilamide contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 4-aminobenzènesulfonamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre fine ou cristaux, blancs à blanc-jaune, peu solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'acétone, assez solubles dans l'alcool, pratiquement insolubles dans le chlorure de méthylène. Le sulfanilamide se dissout dans les solutions d'hydroxydes alcalins et dans les acides minéraux dilués.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) du sulfanilamide est de 164,5 °C à 166,0 °C.

B. Examinez le sulfanilamide par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *sulfanilamide SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) est semblable quant à sa position et ses dimensions, à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez environ 5 mg de sulfanilamide dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution, sans addition ultérieure d'acide, donne la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. A 2,5 g de sulfanilamide, ajoutez 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Chauffez à 70 °C environ pendant 5 min. Refroidissez en agitant dans un bain d'eau glacée pendant 15 min environ. Filtrez.

Acidité. A 20 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de solution de *bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M.*

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 20 mg de sulfanilamide dans 3 mL d'un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R,* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,10 g de sulfanilamide dans 0,5 mL d'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 5 mL avec du *méthanol R*. Si la solution n'est pas limpide, chauffez doucement jusqu'à dissolution complète.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *sulfanilamide SCR* dans 3 mL d'un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R,* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,25 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 20 mg de sulfanilamide et 20 mg de *sulfamérazine SCR* dans 3 mL d'un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R,* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours correspondant aux deux tiers de la hauteur de la plaque avec un mélange de 3 volumes d'*ammoniaque diluée R1,* de 5 volumes d'*eau R,* de 40 volumes de *nitrométhane R* et de 50 volumes de *dioxane R*. Séchez la plaque à 100-105 °C. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches principales nettement séparées.

Métaux lourds (*2.4.8*). 12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de sulfanilamide, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de sulfanilamide, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (*2.5.8*) sur 0,140 g de sulfanilamide. Déterminez le terme de la réaction par électrométrie.

1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 17,22 mg de $C_6H_8N_2O_2S$.

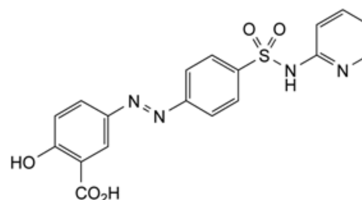
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0863
corrigé 7.0

SULFASALAZINE

Sulfasalazinum



$C_{18}H_{14}N_4O_5S$ M_r 398,4
[599-79-1]

DÉFINITION

Acide 2-hydroxy-5-[2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phényl]-diazényl]benzoïque.

Teneur : 97,0 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, jaune brillant ou jaune-brun.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. La sulfasalazine se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *sulfasalazine SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de sulfasalazine dans de l'*ammoniaque diluée R3* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*ammoniaque diluée R3*.

Solution témoin (b). Dissolvez 1,0 mg de *dérivé de sulfasalazine pour résolution SCR* dans 10,0 mL de solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dans une fiole jaugée de 1000 mL, dissolvez 1,13 g de *phosphate monosodique R* et 2,5 g d'*acétate de sodium R* dans 900 mL d'*eau R* ; ajustez à pH 4,8 avec de l'*acide acétique glacial R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ;
– *phase mobile B* : phase mobile A, *méthanol R* (10:40 *V/V*) ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	60 → 45	40 → 55
15 - 25	45	55
25 - 60	45 → 0	55 → 100
60 - 65	0	100

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 320 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport à la sulfasalazine : impureté H = environ 0,16 ; impureté I = environ 0,28 ; impureté C = environ 0,80 ; impureté F = environ 0,85 ; impureté G = environ 1,39 ; impureté E = environ 1,63 ; impureté B = environ 1,85 ; impureté D = environ 1,90 ; impureté A = environ 2,00.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à la sulfasalazine et au dérivé de sulfasalazine pour résolution.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G, I* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (4 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dont le temps de rétention est inférieur à 6 min (dus aux impuretés H et J).

Impuretés H et J. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de sulfasalazine dans de l'*ammoniaque diluée R3* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*acide salicylique R* (impureté H) et 5,0 mg de *sulfapyridine SCR* (impureté J) dans de l'*ammoniaque diluée R3*, puis complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*ammoniaque diluée R3*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : phase mobile B (décrite dans l'essai des substances apparentées), phase mobile A (décrite dans l'essai des substances apparentées) (30:70 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 300 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et de solution témoin (b).

Enregistrement : 10 min.

Temps de rétention : impureté H = environ 6 min ; impureté J = environ 7 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus aux impuretés H et J.

Limites :

– *impuretés H, J* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 140 ppm.

A 1,25 g de sulfasalazine, ajoutez 50 mL d'*eau distillée R*. Chauffez à environ 70 °C pendant 5 min. Refroidissez et filtrez. A 20 mL de filtrat, ajoutez 1 mL d'*acide nitrique R*, laissez reposer pendant 5 min et filtrez jusqu'à obtention d'une solution limpide.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 400 ppm.

A 20 mL de filtrat préparé dans l'essai des chlorures, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, laissez reposer pendant 5 min et filtrez.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de sulfasalazine satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin en utilisant 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de sulfasalazine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulfasalazine.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de sulfasalazine dans de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Transférez 5,0 mL de cette solution dans une fiole jaugée de 1000 mL contenant environ 750 mL d'*eau R*. Ajoutez 20,0 mL d'*acide acétique 0,1 M* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*. Préparez simultanément et dans les mêmes conditions une solution témoin avec 0,150 g de *sulfasalazine SCR*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des 2 solutions au maximum d'absorption à 359 nm.

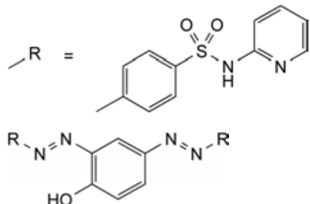
Calculez la teneur en $C_{18}H_{14}N_4O_5S$ à partir des absorbances mesurées et de la concentration des solutions.

CONSERVATION

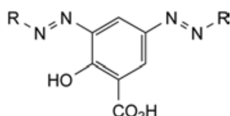
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

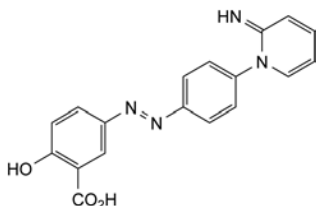
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F, G, H, I, J.*



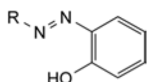
A. 4,4′-[(4-hydroxy-1,3-phénylène)bis(diazènediyl)]bis[*N*-(pyridin-2-yl)benzènesulfonamide],



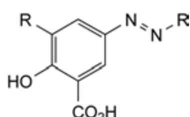
B. acide 2-hydroxy-3,5-bis[2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)-phényl]diazényl]benzoïque,



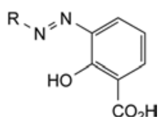
C. acide 2-hydroxy-5-[2-[4-(2-iminopyridin-1(2*H*)-yl)phényl]diazényl]benzoïque,



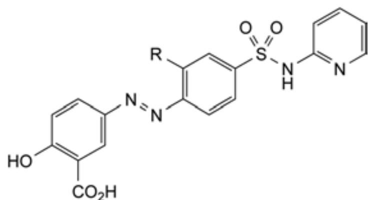
D. 4-[2-(2-hydroxyphényl)diazényl]-*N*-(pyridin-2-yl)benzènesulfonamide,



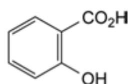
E. acide 2-hydroxy-4′-(pyridin-2-ylsulfamoyl)-5-[2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phényl]diazényl]biphényle-3-carboxylique,



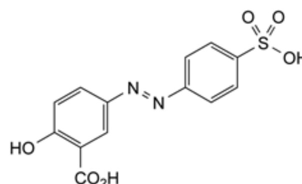
F. acide 2-hydroxy-3-[2-[4-(pyridin-2-ylsulfamoyl)phényl]-diazényl]benzoïque,



G. acide 5-[2-[4′,5-bis(pyridin-2-ylsulfamoyl)biphényl-2-yl]diazényl]-2-hydroxybenzoïque,



H. acide 2-hydroxybenzènecarboxylique (acide salicylique),



I. acide 2-hydroxy-5-[2-(4-sulfophényl)diazényl]benzoïque,

J. H_2N-R : 4-amino-*N*-(pyridin-2-yl)benzènesulfonamide (sulfapyridine).

01/2008:2340
corrigé 7.0

SULFATE FERREUX DESSÉCHÉ

Ferrosi sulfas desiccatus

$FeSO_4$ M_r 151,9

DÉFINITION

Sulfate ferreux hydraté dont l'eau d'hydratation a été partiellement éliminée par dessiccation.

Teneur : 86,0 pour cent à 90,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanc-gris.

Solubilité : lentement mais facilement soluble dans l'eau, très soluble dans l'eau bouillante, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le sulfate ferreux desséché s'oxyde à l'air humide en devenant brun.

IDENTIFICATION

A. Le sulfate ferreux desséché donne les réactions des sulfates (*2.3.1*).

B. Le sulfate ferreux desséché donne la réaction (a) du fer (*2.3.1*).

C. Le sulfate ferreux desséché satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,00 g de sulfate ferreux desséché dans une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 5 pour cent *V/V* et complétez à 100,0 mL avec le même acide.

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 4,0.

Dissolvez 1,0 g de sulfate ferreux desséché dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 300 ppm.

Dissolvez 2,5 g de sulfate ferreux desséché dans de l'*eau R*, ajoutez 0,5 mL d'*acide sulfurique dilué R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 3,3 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'*acide nitrique dilué R*. Préparez le témoin en utilisant un mélange de 10 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R* et de 5 mL d'*acide nitrique dilué R*. Utilisez dans l'essai 0,15 mL de *solution de nitrate d'argent R2*.

Chrome : au maximum 100 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de chrome (Cr) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 5 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse au chrome en utilisant de préférence une largeur de fente spectrale de 1 nm.

Longueur d'onde : 357,9 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Cuivre : au maximum 50 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 0,1 pour cent de cuivre (Cu) R* diluée avec la quantité nécessaire d'une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 5 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse au cuivre en utilisant de préférence une largeur de fente spectrale de 1 nm.

Longueur d'onde : 324,7 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Ions ferriques : au maximum 0,5 pour cent.

Dans une fiole à bouchon rodé, dissolvez 5,00 g de sulfate ferreux desséché dans un mélange de 10 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Ajoutez 3 g d'*iodure de potassium R*, fermez la fiole et laissez reposer à l'obscurité pendant 5 min. Titrez l'iode libéré par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 0,5 mL de *solution d'amidon R* ajoutée en fin de titrage. Effectuez un essai à blanc dans les mêmes conditions. Le titrage ne consomme pas plus de 4,5 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M*.

Manganèse : au maximum 0,1 pour cent.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Prélevez 1,0 mL de solution S et complétez à 20,0 mL avec une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 5 pour cent *V/V*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 1000 ppm de manganèse (Mn) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 5 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse au manganèse en utilisant de préférence une largeur de fente spectrale de 1 nm.

Longueur d'onde : 279,5 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Nickel : au maximum 100 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de nickel (Ni) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 5 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse au nickel en utilisant de préférence une largeur de fente spectrale de 1 nm.

Longueur d'onde : 232,0 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Zinc : au maximum 100 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de zinc (Zn) R*, diluée avec la quantité nécessaire d'une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 5 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse au zinc en utilisant de préférence une largeur de fente spectrale de 1 nm.

Longueur d'onde : 213,9 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

DOSAGE

Dissolvez 2.5 g de *bicarbonate de sodium R* dans un mélange de 150 mL d'*eau R* et de 10 mL d'*acide sulfurique R*. Lorsque l'effervescence a cessé, ajoutez 0,140 g de sulfate ferreux desséché et dissolvez en agitant doucement. Titrez par le *nitrate d'ammonium et de cérium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *ferroïne R* jusqu'à disparition de la coloration rouge.

1 mL de *nitrate d'ammonium et de cérium 0,1 M* correspond à 15,19 mg de $FeSO_4$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2010:0083

SULFATE FERREUX HEPTAHYDRATÉ

Ferrosi sulfas heptahydricus

$FeSO_4,7H_2O$ M_r 278,0

[7782-63-0]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 105,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline vert clair ou cristaux vert-bleu, efflorescents à l'air.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très soluble dans l'eau bouillante, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le sulfate ferreux heptahydraté s'oxyde à l'air humide en se colorant en brun.

IDENTIFICATION

A. Le sulfate ferreux heptahydraté donne les réactions des sulfates (*2.3.1*).

B. Le sulfate ferreux heptahydraté donne la réaction (a) du fer (*2.3.1*).

C. Le sulfate ferreux heptahydraté satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 4,0 g de sulfate ferreux heptahydraté dans une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 5 pour cent *V/V* et complétez à 100,0 mL avec la même solution.

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 4,0.

Dissolvez 1,0 g de sulfate ferreux heptahydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S, complétez à 10 mL avec de l'*eau R* et ajoutez 5 mL d'*acide nitrique dilué R*. Préparez le témoin avec un mélange de 2 mL d'*eau R*, de 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et de 8 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R*. Utilisez dans cet essai 0,15 mL de *solution de nitrate d'argent R2*.

Chrome : au maximum 50 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de chrome (Cr) R*, en la diluant avec une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 5 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse au chrome, en utilisant de préférence une largeur de fente spectrale de 1 nm.

Longueur d'onde : 357,9 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Cuivre : au maximum 50 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 0,1 pour cent de cuivre (Cu) R*, en la diluant avec une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 5 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse au cuivre, en utilisant de préférence une largeur de fente spectrale de 1 nm.

Longueur d'onde : 324,7 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Ions ferriques : au maximum 0,3 pour cent.

Dans un ballon à bouchon rodé contenant un mélange de 10 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 100 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R,* dissolvez 5,00 g de sulfate ferreux heptahydraté. Ajoutez 3 g d'*iodure de potassium R,* bouchez le récipient et laissez reposer à l'obscurité pendant 5 min. Titrez l'iode libéré par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en ajoutant en fin de titrage 0,5 mL de *solution d'amidon R.* Effectuez un essai à blanc dans les mêmes conditions. Le titrage ne consomme pas plus de 2,7 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* compte tenu de l'essai à blanc.

Manganèse : au maximum 0,1 pour cent.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Prélevez 1,0 mL de solution S et complétez à 20,0 mL avec une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 5 pour cent *V/V.*

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 1000 ppm de manganèse (Mn) R,* en la diluant avec une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 5 pour cent *V/V.*

Source : lampe à cathode creuse au manganèse, en utilisant de préférence une largeur de fente spectrale de 1 nm.

Longueur d'onde : 279,5 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Nickel : au maximum 50 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de nickel (Ni) R,* en la diluant avec une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 5 pour cent *V/V.*

Source : lampe à cathode creuse au nickel, en utilisant de préférence une largeur de fente spectrale de 1 nm.

Longueur d'onde : 232,0 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Zinc : au maximum 50 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 100 ppm de zinc (Zn) R,* en la diluant avec une solution d'*acide nitrique exempt de plomb R* à 5 pour cent *V/V.*

Source : lampe à cathode creuse au zinc, en utilisant de préférence une largeur de fente spectrale de 1 nm.

Longueur d'onde : 213,9 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

DOSAGE

Dissolvez 2,5 g de *bicarbonate de sodium R* dans un mélange de 150 mL d'*eau R* et de 10 mL d'*acide sulfurique R.* Dès la fin de l'effervescence, dissolvez en agitant doucement 0,500 g de sulfate ferreux heptahydraté. Titrez par le *nitrate d'ammonium et de cérium 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *ferroïne R* jusqu'à disparition de la coloration rouge.

1 mL de *nitrate d'ammonium et de cérium 0,1 M* correspond à 27,80 mg de $FeSO_4,7H_2O$.

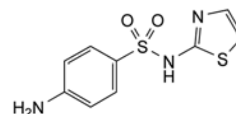
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0742
corrigé 6.0

SULFATHIAZOL

Sulfathiazolum



$C_9H_9N_3O_2S_2$ M_r 255,3
[72-14-0]

DÉFINITION

Le sulfathiazol contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 4-amino-*N*-(thiazol-2-yl)benzènesulfonamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou légèrement jaunâtre, pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. Le sulfathiazol se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins et dans les acides minéraux dilués.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) du sulfathiazol est de 200 °C à 203 °C. La fusion peut se produire à 175 °C environ ; elle est suivie par une solidification et une nouvelle fusion entre 200 °C et 203 °C.

B. Examinez le sulfathiazol par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *sulfathiazol SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles. Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*alcool R,* évaporez à siccité sous vide et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus obtenus.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez 10 mg environ de sulfathiazol dans un mélange de 10 mL d'*eau R* et de 2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et ajoutez 0,5 mL de *solution de sulfate de cuivre R*. Il se forme un précipité bleu-gris ou pourpre.

E. Dissolvez 5 mg environ de sulfathiazol dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution donne, sans addition ultérieure d'acide, la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de sulfathiazol dans 10 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M.* La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 1,0 g de sulfathiazol, ajoutez 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Chauffez à 70 °C pendant 5 min. Refroidissez rapidement à 20 °C et filtrez. A 25 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1.* Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M.*

Monographies
Q-S

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice H R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de sulfathiazol dans un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R* et de 9 volumes d'*alcool R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 5 mL avec un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R* et de 9 volumes d'*alcool R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *sulfathiazol SCR* dans un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R* et de 9 volumes d'*alcool R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 50 mg de *sulfanilamide R* dans un mélange de 1 volume d'*ammoniaque concentrée R* et de 9 volumes d'*alcool R* et complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 18 volumes d'*ammoniaque R* et de 90 volumes de *butanol R*. Séchez la plaque à 100-105 °C pendant 10 min. Pulvérisez une solution de *diméthylaminobenzaldéhyde R* à 1 g/L dans de l'*alcool R* contenant 1 pour cent *V/V* d'*acide chlorhydrique R*. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de sulfathiazol satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de sulfathiazol, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de sulfathiazol, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (*2.5.8*) sur 0,200 g de sulfathiazol. Déterminez le point de fin de titrage par électrométrie.

1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 25,53 mg de $C_9H_9N_3O_2S_2$.

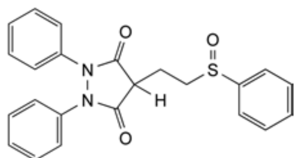
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2011:0790

SULFINPYRAZONE

Sulfinpyrazonum



$C_{23}H_{20}N_2O_3S$ M_r 404,5
[57-96-5]

DÉFINITION

1,2-Diphényl-4-[2-(phénylsulfinyl)éthyl]pyrazolidine-3,5-dione.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La sulfinpyrazone se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.16*) : 131 °C à 135 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de sulfinpyrazone dans de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec la même solution alcaline. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 260 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 530 à 580.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *sulfinpyrazone SCR*.

D. Dissolvez environ 10 mg de sulfinpyrazone dans 3 mL d'*acétone R* et ajoutez un mélange de 0,2 mL de *solution de chlorure ferrique R2* et de 3 mL d'*eau R*. Il se développe une coloration rouge à violet.

ESSAI

Aspect de la solution dans l'acétone. La solution est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 420 nm sous une épaisseur de 4 cm est au maximum de 0,10.

Dissolvez 1,25 g de sulfinpyrazone dans de l'*acétone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution dans l'hydroxyde de sodium 1 M. La solution est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 420 nm sous une épaisseur de 4 cm est au maximum de 0,15.

Dissolvez 1,25 g de sulfinpyrazone, en chauffant légèrement si nécessaire, dans 25 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Mélange de solvants : *eau R, acétonitrile R* (10:40 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de sulfinpyrazone dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de sulfinpyrazone SCR* et 5,0 mg d'*impureté B de sulfinpyrazone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez le contenu d'un flacon de *sulfinpyrazone pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté C) dans 1,0 mL du mélange de solvants.

Solution témoin (e). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *tétrahydrofurane pour chromatographie R, acétonitrile R,* solution d'*acide phosphorique R* à 0,3 pour cent *V/V* (7:35:58 *V/V/V*).

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 235 nm.

Injection : 20 µl.

Monographies Q-S

Enregistrement : 7 fois le temps de rétention de la sulfinpyrazone.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *sulfinpyrazone pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier le pic dû à l'impureté C ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Rétention relative par rapport à la sulfinpyrazone (temps de rétention = environ 3,5 min) : impureté C = environ 0,8 ; impureté A = environ 1,6 ; impureté B = environ 4,8.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté C et à la sulfinpyrazone.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Mélange de solvants : *acétone R, éthanol à 96 pour cent R* (50:50 *V/V*).

0,250 g de sulfinpyrazone satisfait à l'essai H. Préparez la solution témoin avec 2,5 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

A chaque solution ajoutez 10 mL d'*eau R* et 2 mL de *solution tampon pH 3,5 R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de sulfinpyrazone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulfinpyrazone.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de sulfinpyrazone dans 25 mL d'*acétone R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,5 mL de *solution de bleu de bromothymol R1* jusqu'à virage du jaune au bleu.

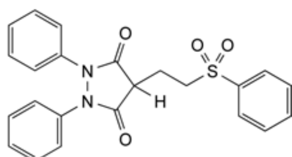
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 40,45 mg de $C_{23}H_{20}N_2O_3S$.

CONSERVATION

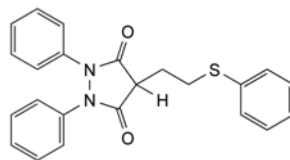
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

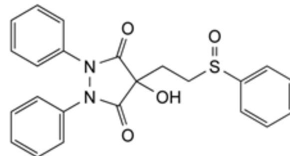
Impuretés spécifiées : *A, B, C*.



A. 1,2-diphényl-4-[2-(phénylsulfonyl)éthyl]pyrazolidine-3,5-dione,



B. 1,2-diphényl-4-[2-(phénylsulfanyl)éthyl]pyrazolidine-3,5-dione,

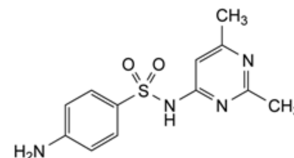


C. 4-hydroxy-1,2-diphényl-4-[2-(phénylsulfinyl)éthyl]-pyrazolidine-3,5-dione.

01/2008:0639
corrigé 6.0

SULFISOMIDINE

Sulfisomidinum



$C_{12}H_{14}N_4O_2S$ M_r 278,3
[515-64-0]

DÉFINITION

La sulfisomidine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 4-amino-*N*-(2,6-diméthylpyrimidin-4-yl)benzènesulfonamide, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline ou cristaux, blancs ou blanc-jaune, très peu solubles dans l'eau, peu solubles dans l'acétone et dans l'alcool. La sulfisomidine se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins et dans les acides minéraux dilués.

La sulfisomidine fond en se décomposant vers 240 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez la sulfisomidine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *sulfisomidine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez en chauffant 50 mg de sulfisomidine dans 4 mL de *méthanol R*. Refroidissez et filtrez. Ajoutez au filtrat 0,2 mL d'une solution d'*acétate de cuivre R* à 40 g/L. La solution se colore en vert-jaune.

D. Dissolvez 5 mg environ de sulfisomidine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution, sans acidification ultérieure, donne la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de sulfisomidine dans un mélange de 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 5 mL d'*eau R*. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5, JB_5 ou JV_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 1,25 g de sulfisomidine finement pulvérisée, ajoutez 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Chauffez à 70 °C pendant 5 min. Refroidissez dans de l'eau glacée pendant 15 min environ et filtrez. A 20 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de sulfisomidine dans 3 mL d'un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 5 mL avec un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *sulfisomidine SCR* dans 3 mL d'un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R* et compléter à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,25 mL de solution à examiner (b) et complétez à 50 mL avec un mélange de 2 volumes d'*ammoniaque concentrée R* et de 48 volumes de *méthanol R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 3 volumes d'*ammoniaque diluée R1*, de 5 volumes d'*eau R*, de 40 volumes de *nitrométhane R* et de 50 volumes de *dioxane R*. Séchez la plaque à 100-105 °C. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de sulfisomidine satisfait à l'essai limite D des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de sulfisomidine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de sulfisomidine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Effectuez le dosage de l'azote aminé primaire aromatique (*2.5.8*) sur 0,2500 g de sulfisomidine. Déterminez le point de fin de titrage par électrométrie.

1 mL de *nitrite de sodium 0,1 M* correspond à 27,83 mg de $C_{12}H_{14}N_4O_2S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1572

SULFURIQUE (ACIDE)

Acidum sulfuricum

H_2SO_4 M_r 98,1
[7664-93-9]

DÉFINITION

Teneur : 95,0 pour cent *m/m* à 100,5 pour cent *m/m*.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, incolore, très hygroscopique.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'éthanol à 96 pour cent, avec fort échauffement.

Densité : environ 1,84.

IDENTIFICATION

A. Ajoutez avec précaution 1 mL d'acide sulfurique à 100 mL d'*eau R*. La solution est fortement acide (*2.2.4*).

B. La solution obtenue dans l'identification A donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Versez avec précaution et en refroidissant 5 mL d'acide sulfurique dans 30 mL d'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 50 ppm.

Mélangez avec précaution et en refroidissant 3,3 g d'acide sulfurique avec 30 mL d'*eau R*. Neutralisez avec de l'*ammoniaque R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Nitrates. Ajoutez 5 mL d'acide sulfurique à 5 mL d'*eau R*. Refroidissez à température ambiante, ajoutez 0,5 mL de *solution de carmin d'indigo R*. La coloration bleue persiste pendant au moins 1 min.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 1 ppm.

Mélangez en refroidissant 1 g d'acide sulfurique avec 20 mL d'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 25 ppm.

Evaporez avec précaution 10,0 g d'acide sulfurique, puis calcinez au rouge sombre. Dissolvez, en chauffant légèrement, le résidu de calcination dans 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 5 ppm.

4,0 g d'acide sulfurique satisfont à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

Pesez exactement une fiole à bouchon rodé contenant 30 mL d'*eau R*. Introduisez 0,2 mL d'acide sulfurique, refroidissez et pesez à nouveau. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 49,04 mg de H_2SO_4.

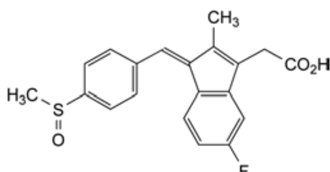
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0864
corrigé 6.0

SULINDAC

Sulindacum



$C_{20}H_{17}FO_3S$ M_r 356,4
[38194-50-2]

DÉFINITION

Acide (*Z*)-[5-fluoro-2-méthyl-1-[4-(méthylsulfinyl)benzylidène]-1*H*-indén-3-yl]acétique.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline jaune.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. Le sulindac se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

Le sulindac présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 182 °C à 186 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de sulindac dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,3 pour cent *V/V* dans le *méthanol R* et complétez à 100 mL avec la même solution acide. Prélevez 2 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,3 pour cent *V/V* dans le *méthanol R.*

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximums d'absorption : à 284 nm et 327 nm.

Epaulement : à environ 258 nm.

Rapport des absorbances : A_{284}/A_{327} = 1,10 à 1,20.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *sulindac SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal de *méthanol R* chaud, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de sulindac dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *sulindac SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *diflunisal SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 2 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice* GF_{254} *pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, chlorure de méthylène R, acétone R* (1:49:50 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

E. Mélangez environ 5 mg de sulindac et 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc (normalement en moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez 1 mL d'*eau R,* 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. A un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R,* ajoutez 1,0 mL du filtrat. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la coloration de la solution à celle d'une solution à blanc préparée de la même manière. La solution à examiner est jaune et la solution à blanc est rouge.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de sulindac dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg de *sulindac SCR* (qui a une teneur déclarée en isomère *E*) dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (10 µm).

Phase mobile : *acide acétique glacial R, éthanol à 96 pour cent R, acétate d'éthyle R, chloroforme exempt d'éthanol R* (1:4:100:400 *V/V/V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du sulindac.

Identification des pics : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente un pic principal dû au sulindac et un pic dû à l'isomère *E.*

Rétention relative par rapport au sulindac : isomère *E* = environ 1,75.

Déterminez la teneur pour cent en isomère *E* en utilisant les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin (b) et en tenant compte de la teneur déclarée de cet isomère dans le *sulindac SCR.*

Limites :

– *isomère E* : au maximum 0,5 pour cent,
– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de sulindac satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Monographies Q-S

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa sur 1,000 g de sulindac.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulindac.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de sulindac dans 50 mL de *méthanol R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

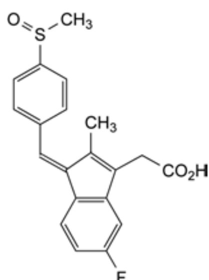
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 35,64 mg de $C_{20}H_{17}FO_3S$.

CONSERVATION

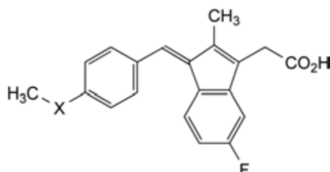
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C.*



A. acide (*E*)-[5-fluoro-2-méthyl-1-[4-(méthylsulfinyl)benzylidène]-1*H*-indén-3-yl]acétique,



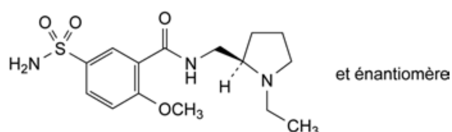
B. X = SO_2 : acide (*Z*)-[5-fluoro-2-méthyl-1-[4-(méthylsulfonyl)benzylidène]-1*H*-indén-3-yl]acétique,

C. X = S : acide (*Z*)-[5-fluoro-2-méthyl-1-[4-(méthylsulfanyl)-benzylidène]-1*H*-indén-3-yl]acétique.

01/2008:1045
corrigé 6.0

SULPIRIDE

Sulpiridum



$C_{15}H_{23}N_3O_4S$ M_r 341,4

[15676-16-1]

DÉFINITION

(*RS*)-*N*-[(1-Ethylpyrrolidin-2-yl)méthyl]-2-méthoxy-5-sulfamoylbenzamide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène. Le sulpiride se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 177 °C à 181 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *sulpiride SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai A des substances apparentées.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dans une capsule de porcelaine, introduisez environ 1 mg de sulpiride. Ajoutez 0,5 mL d'*acide sulfurique R* et 0,05 mL de *solution de formaldéhyde R*. Examinée en lumière ultraviolette à 365 nm, la solution présente une fluorescence bleue.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé I*).

Dissolvez 1,0 g de sulpiride dans de l'*acide acétique dilué R* et complétez à 10 mL avec le même acide.

Substances apparentées

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,20 g de sulpiride dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Traitez aux ultrasons jusqu'à dissolution complète.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *sulpiride SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté A de sulpiride SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, dioxane R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (2:10:14:90 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm pour l'identification C, puis pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* ; chauffez à 100-105 °C pendant 15 min et examinez à la lumière du jour.

Limite : solution à examiner (a) :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de sulpiride dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 3,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *sulpiride SCR* et 10 mg d'*impureté B de sulpiride SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* en microparticules sphériques (5 µm).

Phase mobile : mélangez 10 volumes d'*acétonitrile R*, 10 volumes de *méthanol R* et 80 volumes d'une solution contenant 6,8 g/L de *phosphate monopotassique R* et 1 g/L d'*octanesulfonate de sodium R*, ajustée à pH 3,3 à l'aide d'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du sulpiride.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté B et au sulpiride.

Limite :

- *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Agitez 1,0 g de sulpiride avec 20 mL d'*eau R*. Filtrez sur un filtre de verre fritté (40) (*2.1.2*). A 10 mL du filtrat, ajoutez 5 mL d'*eau R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 10 ppm.

Dans un creuset de silice, calcinez 1,0 g de sulpiride. Reprenez le résidu avec 1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M*, 3 mL d'*eau R* et 0,1 mL d'*acide nitrique R*. Chauffez au bain-marie pendant quelques minutes. Transvasez dans un tube à essai. Rincez le creuset avec 4 mL d'*eau R*. Réunissez les liquides et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

1,0 g de sulpiride satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de sulpiride.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sulpiride.

DOSAGE

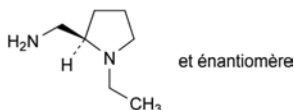
Dissolvez 0,250 g de sulpiride dans 80 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en déterminant le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 34,14 mg de $C_{15}H_{23}N_3O_4S$.

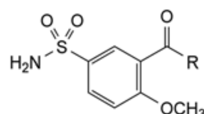
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, D, E, F, G.*



A. [(2*RS*)-1-éthylpyrrolidin-2-yl]méthanamine,

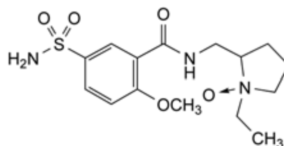


B. R = O-CH_3 : 2-méthoxy-5-sulfamoylbenzoate de méthyle,

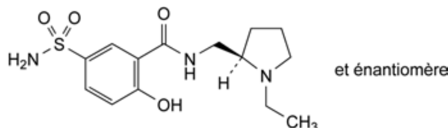
C. R = O-C_2H_5 : 2-méthoxy-5-sulfamoylbenzoate d'éthyle,

D. R = OH : acide 2-méthoxy-5-sulfamoylbenzoïque,

E. R = NH_2 : 2-méthoxy-5-sulfamoylbenzamide,



F. 1-oxyde de 1-éthyl-2-[[(2-méthoxy-5-sulfamoylbenzoyl)-amino]méthyl]pyrrolidine,

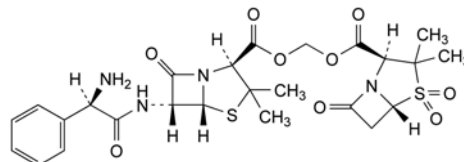


G. (*RS*)-*N*-[(1-éthylpyrrolidin-2-yl)méthyl]-2-hydroxy-5-sulfamoylbenzamide.

04/2008:2211

SULTAMICILLINE

Sultamicillinum



$C_{25}H_{30}N_4O_9S_2$ — M_r 594,7

[76497-13-7]

DÉFINITION

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-Aminophénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate et (2*S*,5*R*)-3,3-diméthyl-4,4,7-trioxo-4λ^6-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptane-2-carboxylate de méthylène.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très peu soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *sultamicilline SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 190 à + 210 (substance anhydre).

Dissolvez 0,500 g de sultamicilline dans du *diméthylformamide R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi ou conservez-les à 2-8 °C pendant au maximum 6 h.*

Solution A : *méthanol R1, acétonitrile R1* (20:80 *V/V*).

Solution B. Dissolvez 1,56 g de *phosphate monosodique R* dans 900 mL d'*eau R*. Ajoutez 7,0 mL d'*acide phosphorique R*. Complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Solution à blanc : solution B, solution A (30:70 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de sultamicilline dans 35 mL de solution A et traitez aux ultrasons pendant environ 1 min. Ajoutez 13 mL de solution B, mélangez et traitez aux ultrasons pendant environ 1 min. Complétez à 50,0 mL avec la solution B et mélangez.

Solution témoin (a). Dissolvez 70,0 mg de *tosilate de sultamicilline SCR* dans 35 mL de solution A and traitez aux ultrasons pendant environ 1 min. Ajoutez 13 mL de solution B, mélangez et traitez aux ultrasons pendant environ 1 min. Complétez à 50,0 mL avec la solution B et mélangez.

Solution témoin (b). Mettez en suspension 15 mg de *tosilate de sultamicilline SCR* dans 20 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 0,4 g/L et traitez dans un bain à ultrasons pendant environ 5 min. Ajoutez 20 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,36 g/L et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la solution à blanc.

Solution témoin (d). Dissolvez 17,3 mg d'*ampicilline trihydratée SCR* (impureté C) et 15,0 mg de *sulbactam SCR* (impureté A) dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (e). Dissolvez 5 mg de *sultamicilline pour identification des pics SCR* (contenant l'impureté G) dans 7,0 mL de solution A et traitez aux ultrasons pendant environ 1 min. Complétez à 10,0 mL avec la solution B, mélangez et traitez aux ultrasons pendant environ 1 min.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3,5 µm),
– *température* : 25 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monosodique R* à 4,68 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	95 → 30	5 → 70
15 - 16	30	70
16 - 16,5	30 → 95	70 → 5
16,5 - 20	95	5

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 5 µL de solution à blanc, de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c), (d) et (e).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *sultamicilline pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) pour identifier le pic dû à l'impureté G.

Rétention relative par rapport à la sultamicilline (temps de rétention = environ 9,3 min) : impureté A = environ 0,41 ; acide pénicilloïque d'ampicilline = environ 0,47 ; impureté B = environ 0,50 ; impureté C = environ 0,55 ; impureté D = environ 0,94 ; impureté E = environ 1,09 ; impureté F = environ 1,26 ; impureté G = environ 1,42.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'acide pénicilloïque d'ampicilline et à l'impureté B, et au minimum 2,5 entre les pics dus aux impuretés B et C.

Limites :

– *impureté G* : au maximum la surface du pic dû à la sultamicilline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,3 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,3 pour cent),
– *impuretés D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 fois la surface du pic dû à la sultamicilline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 fois la surface du pic dû à la sultamicilline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic dû à la sultamicilline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (3,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû à la sultamicilline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Acétate d'éthyle. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de sultamicilline dans 7,0 mL d'un mélange de 1 volume d'*eau R* et 99 volumes de *diméthylformamide R*.

Solution témoin. Dissolvez 0,200 g d'*acétate d'éthyle R* dans 240 mL d'un mélange de 1 volume d'*eau R* et 99 volumes de *diméthylformamide R* et complétez à 250,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 7,0 mL avec un mélange de 1 volume d'*eau R* et 99 volumes de *diméthylformamide R*.

Fermez immédiatement les flacons de façon étanche avec une membrane de caoutchouc revêtue de polytétrafluoroéthylène et sertie par une capsule d'aluminium. Agitez de façon à obtenir une solution homogène.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 50 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film : 1,8 µm ou 3 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Vitesse linéaire : 35 cm/s.

Rapport de division : 1:5.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :

– *température d'équilibrage* : 105 °C,
– *temps d'équilibrage* : 45 min,
– *température de la ligne de transfert* : 110 °C,
– *durée de pressurisation* : 30 s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 6	70
	6 - 16	70 → 220
	16 - 18	220
Chambre à injection		140
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 mL.

Rétention relative par rapport au diméthylformamide (temps de rétention = environ 14 min) : acétate d'éthyle = environ 0,7.

Limite :

– *acétate d'éthyle* : au maximum 2,5 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g de sultamicilline dans un mélange de 40 volumes de *méthanol R* et de 60 volumes d'*acétonitrile R* et complétez à 20,0 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 2 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 40 volumes de *méthanol R* et de 60 volumes d'*acétonitrile R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g de sultamicilline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de sultamicilline.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

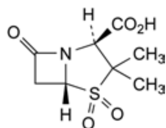
Calculez la teneur pour cent en sultamicilline ($C_{25}H_{30}N_4O_9S_2$) en tenant compte de la teneur déclarée en $C_{25}H_{30}N_4O_9S_2$ du *tosilate de sultamicilline SCR* et en multipliant la teneur en tosilate de sultamicilline par 0,7752.

CONSERVATION

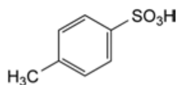
En récipient étanche.

IMPURETÉS

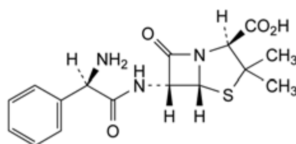
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.



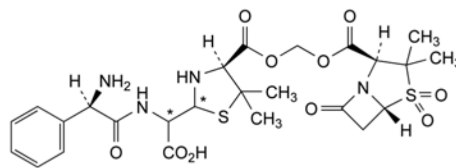
A. acide (2*S*,5*R*)-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptane-2-carboxylique-4,4-dioxyde (sulbactam),



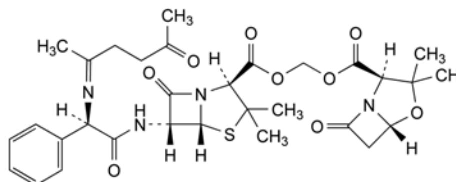
B. acide 4-méthylbenzènesulfonique (acide *p*-toluènesulfonique),



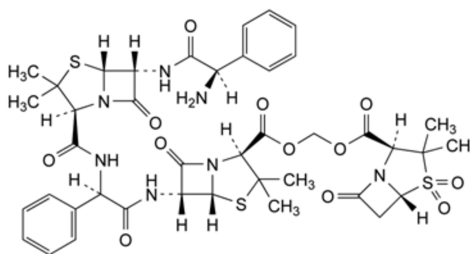
C. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (ampicilline),



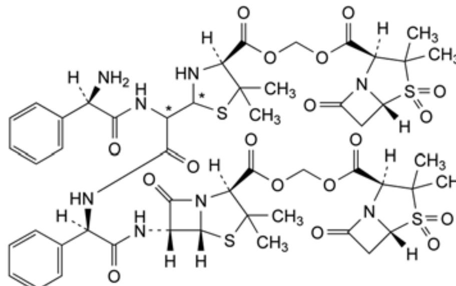
D. acide [[(2*R*)-aminophénylacétyl]amino][(4*S*)-4-[[[[(2*S*,5*R*)-3,3-diméthyl-4,4,7-trioxo-4λ[6]-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]oxy]méthoxy]carbonyl]-5,5-diméthylthiazolidin-2-yl]acétique (acides pénicilloïques de sultamicilline),



E. (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-diméthyl-6-[[(2*R*)-[(1-méthyl-4-oxopentylidène)amino]phénylacétyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate et (2*S*,5*R*)-3,3-diméthyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de méthylène,



F. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-aminophénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]-heptane-2-carboxylate et (2*S*,5*R*)-3,3-diméthyl-4,4,7-trioxo-4λ[6]-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de méthylène (amide entre ampicilline et sultamicilline),



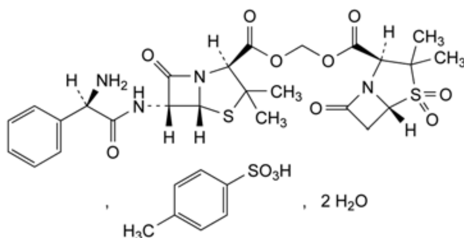
G. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-[[[[(2*R*)-aminophénylacétyl]-amino][(4*S*)-4-[[[[(2*S*,5*R*)-3,3-diméthyl-4,4,7-trioxo-4λ[6]-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]oxy]-méthoxy]carbonyl]-5,5-diméthylthiazolidin-2-yl]-acétyl]amino]phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate et (2*S*,5*R*)-3,3-diméthyl-4,4,7-trioxo-4λ[6]-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de méthylène (dimère de sultamicilline).

Monographies Q-S

01/2008:2212
corrigé 6.3

SULTAMICILLINE (TOSILATE DE) DIHYDRATÉ

Sultamicillini tosilas dihydricus



$C_{32}H_{38}N_4O_{12}S_3,2H_2O$ M_r 803

DÉFINITION

4-Méthylbenzènesulfonate de (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-aminophénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate et (2*S*,5*R*)-3,3-diméthyl-4,4,7-trioxo-4λ^6-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de méthylène dihydraté.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *tosilate de sultamicilline SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 178 à + 195 (substance anhydre).

Dissolvez 1,000 g de substance à examiner dans du *diméthylformamide R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi ou conservez-les à 2-8 °C pendant au maximum 6 h.*

Solution A : *méthanol R1, acétonitrile R1* (20:80 *V/V*).

Solution B. Dissolvez 1,56 g de *phosphate monosodique R* dans 900 mL d'*eau R*. Ajoutez 7,0 mL d'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Solution à blanc : solution B, solution A (30:70 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 70,0 mg de substance à examiner dans 35 mL de solution A et traitez aux ultrasons pendant environ 1 min. Ajoutez 13 mL de solution B, mélangez et traitez aux ultrasons pendant environ 1 min. Complétez à 50,0 mL avec la solution B puis mélangez.

Solution témoin (a). Dissolvez 70,0 mg de *tosilate de sultamicilline SCR* dans 35 mL de solution A et traitez aux ultrasons pendant environ 1 min. Ajoutez 13 mL de solution B, mélangez et traitez aux ultrasons pendant environ 1 min. Complétez à 50,0 mL avec la solution B puis mélangez.

Solution témoin (b). Mettez en suspension 15 mg de substance à examiner dans 20 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 0,4 g/L et traitez dans un bain à ultrasons pendant environ 5 min. Ajoutez 20 mL d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,36 g/L et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans 70,0 mL de solution A et traitez aux ultrasons pendant environ 1 min. Ajoutez 25,0 mL de solution B, mélangez et traitez aux ultrasons pendant environ 1 min. Complétez à 100,0 mL avec la solution B puis mélangez. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la solution à blanc.

Solution témoin (d). Dissolvez 32,3 mg d'*ampicilline trihydratée SCR* (impureté B) et 7,0 mg de *sulbactam SCR* (impureté A) dans de l'*eau R* et complétez à 1000 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3,5 µm),
– *température* : 25 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate monosodique R* à 4,68 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	95 → 30	5 → 70
15 - 16	30	70
16 - 16,5	30 → 95	70 → 5
16,5 - 20	95	5

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 5 µL de solution à blanc, de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Rétention relative par rapport à la sultamicilline (temps de rétention = environ 9,3 min) : impureté A = environ 0,41 ; acide pénicilloïque d'ampicilline = environ 0,47 ; tosilate = environ 0,50 ; impureté B = environ 0,55 ; impureté C = environ 0,94 ; impureté D = environ 1,09 ; impureté F = environ 1,23 ; impureté E = environ 1,26 ; impureté G = environ 1,42.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'acide pénicilloïque d'ampicilline et au tosilate, et au minimum 2,5 entre les pics dus au tosilate et à l'impureté B.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (2,0 pour cent),
– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,5 pour cent),
– *impuretés C, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic dû à la sultamicilline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic dû à la sultamicilline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic dû à la sultamicilline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (4,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû à la sultamicilline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Acétate d'éthyle. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans 7,0 mL d'un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 99 volumes de *diméthylformamide R*.

Solution témoin. Dissolvez 0,200 g d'*acétate d'éthyle R* dans 240 mL d'un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 99 volumes de *diméthylformamide R* puis complétez à 250,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 7,0 mL avec un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 99 volumes de *diméthylformamide R*.

Fermez immédiatement les flacons de façon étanche avec une membrane de caoutchouc revêtue de polytétrafluoroéthylène et sertie par une capsule d'aluminium. Agitez de façon à obtenir une solution homogène.

Colonne :
- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : *l* = 50 m, Ø = 0,32 mm,
- *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film : 1,8 µm ou 3 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Vitesse linéaire : 35 cm/s.

Rapport de division : 1:5.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :
- *température d'équilibrage* : 105 °C,
- *temps d'équilibrage* : 45 min,
- *température de la ligne de transfert* : 110 °C,
- *durée de pressurisation* : 30 s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 6	70
	6 - 16	70 → 220
	16 - 18	220
Chambre à injection		140
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 mL.

Rétention relative par rapport au diméthylformamide (temps de rétention = environ 14 min) : acétate d'éthyle = environ 0,7.

Limite :
- *acétate d'éthyle* : au maximum 2,0 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g de substance à examiner dans un mélange de 40 volumes de *méthanol R* et de 60 volumes d'*acétonitrile R* puis complétez à 20,0 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 2 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 40 volumes de *méthanol R* et de 60 volumes d'*acétonitrile R*.

Eau (*2.5.12*) : 4,0 pour cent à 6,0 pour cent, déterminé sur 0,200 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

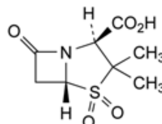
Calculez la teneur pour cent en tosilate de sultamicilline ($C_{32}H_{38}N_4O_{12}S_3$) à partir de la teneur déclarée du *tosilate de sultamicilline SCR*.

CONSERVATION

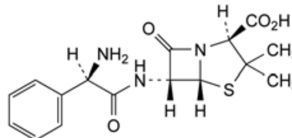
En récipient étanche.

IMPURETÉS

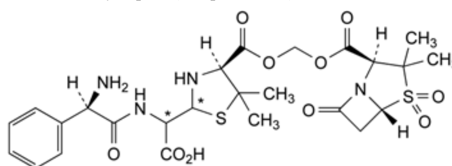
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.



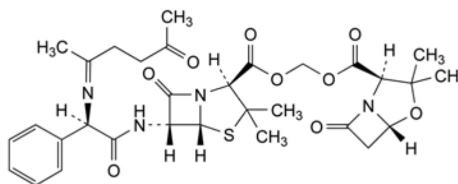
A. acide (2*S*,5*R*)-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptane-2-carboxylique-4,4-dioxyde (sulbactam),



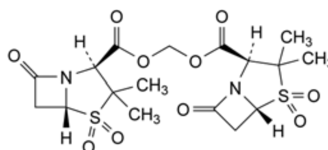
B. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-amino-2-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (ampicilline),



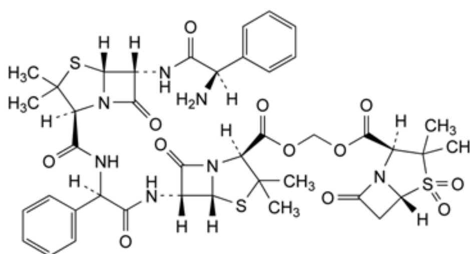
C. acide [[(2*R*)-aminophénylacétyl]amino][(4*S*)-4-[[[[(2*S*,5*R*)-3,3-diméthyl-4,4,7-trioxo-4λ^6-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]oxy]méthoxy]carbonyl]-5,5-diméthylthiazolidin-2-yl]acétique (acides pénicilloïques de sultamicilline),



D. (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-diméthyl-6-[[(2*R*)-[(1-méthyl-4-oxopentylidène)amino]phénylacétyl]amino]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate et (2*S*,5*R*)-3,3-diméthyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de méthylène,

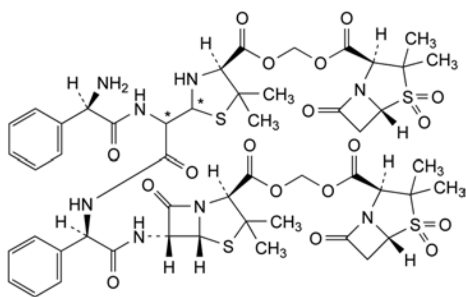


E. bis[(2*S*,5*R*)-3,3-diméthyl-4,4,7-trioxo-4λ^6-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate] de méthylène (ester méthylénique de sulbactam),



F. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-[[[(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-aminophényl-acétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]amino]phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate et (2*S*,5*R*)-3,3-diméthyl-4,4,7-trioxo-4λ^6-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de méthylène (amide entre ampicilline et sultamicilline),

Monographies Q-S

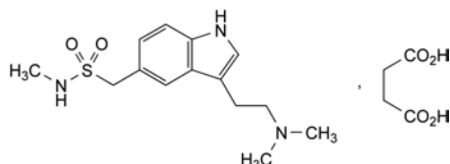


G. (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-[[[[(2*R*)-aminophénylacétyl]amino]-[(4*S*)-4-[[[[[(2*S*,5*R*)-3,3-diméthyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-yl]carbonyl]oxy]méthoxy]-carbonyl]-5,5-diméthylthiazolidin-2-yl]acétyl]amino]-phénylacétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate et (2*S*,5*R*)-3,3-diméthyl-4,4,7-trioxo-4λ⁶-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de méthylène (dimère de sultamicilline).

01/2009:1573

SUMATRIPTAN (SUCCINATE DE)

Sumatriptani succinas



$C_{18}H_{27}N_3O_6S$ *M*r 413,5
[103628-48-4]

DÉFINITION

Hydrogénobutanedioate de [3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1*H*-indol-5-yl]-*N*-méthylméthanesulfonamide.

Teneur : 97,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *succinate de sumatriptan SCR*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de succinate de sumatriptan dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 5,3.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Absorbance (*2.2.25*) : au maximum 0,10, mesurée à 440 nm avec la solution S.

Impuretés A et H. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de succinate de sumatriptan dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *sumatriptan pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A et H) dans la phase mobile et complétez à 1 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 10 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 771 g/L et 90 volumes de *méthanol R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 282 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention du sumatriptan.

Rétention relative par rapport au sumatriptan (temps de rétention = environ 2,5 min) : impureté A = environ 2,2 ; impureté H = environ 3,0.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme est semblable au chromatogramme fourni avec le *sumatriptan pour conformité du système SCR*,
– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus aux impuretés A et H.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,6,
– *impureté A* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent),
– *impureté H* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Dissolvez 2,925 g de *phosphate monosodique R* dans 600 mL d'*eau R,* ajustez à pH 6,5 avec de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R,* complétez à 750 mL avec de l'*eau R*, ajoutez 250 mL d'*acétonitrile R* et mélangez.

Solution à examiner (a). Dissolvez 30,0 mg de succinate de sumatriptan dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Dissolvez 15,0 mg de succinate de sumatriptan dans la solution A et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés de sumatriptan SCR* (contenant les impuretés B, C, D et E) dans la phase mobile et complétez à 1 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 15,0 mg de *succinate de sumatriptan SCR* dans la solution A et complétez à 100,0 mL avec la solution A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 25 volumes d'*acétonitrile R* et 75 volumes d'une solution préparée comme suit : dissolvez 0,970 g de *dibutylamine R,* 0,735 g d'*acide phosphorique R* et 2,93 g de *phosphate monosodique R* dans 750 mL d'*eau R,* ajustez à pH 6,5 avec de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 282 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du sumatriptan.

Monographies Q-S

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) et le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés de sumatriptan SCR* pour identifier les pics dus aux impuretés B, C, D et E.

Rétention relative par rapport au sumatriptan (temps de rétention = environ 7 min) : impureté E = environ 0,5 ; impureté B = environ 0,6 ; impureté D = environ 0,7 ; impureté C = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté C et au sumatriptan,

– le chromatogramme présente 5 pics nettement séparés.

Limites :

– *impuretés B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

– *impureté E* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),

– *total* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de succinate de sumatriptan.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de succinate de sumatriptan.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_{18}H_{27}N_3O_6S$ à partir de la teneur déclarée du *succinate de sumatriptan SCR*.

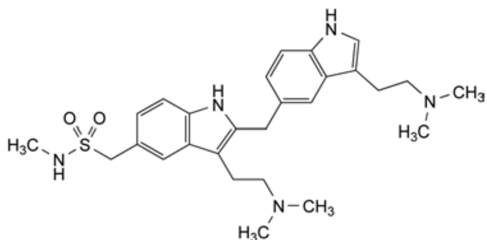
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

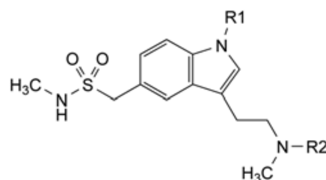
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, H.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *F, G.*

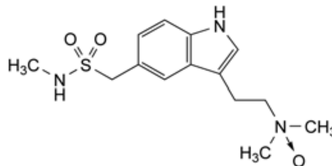


A. [3-[2-(diméthylamino)éthyl]-2-[[3-[2-(diméthylamino)-éthyl]-1*H*-indol-5-yl]méthyl]-1*H*-indol-5-yl]-*N*-méthylméthanesulfonamide,

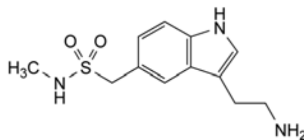


B. R1 = R2 = H : *N*-méthyl[3-[2-(méthylamino)éthyl]-1*H*-indol-5-yl]méthanesulfonamide,

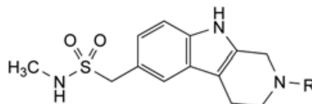
C. R1 = CH_2-OH, R2 = CH_3 : [3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1-(hydroxyméthyl)-1*H*-indol-5-yl]-*N*-méthylméthane-sulfonamide,



D. *N*-oxyde de *N,N*-diméthyl-2-[5-[(méthylsulfamoyl)méthyl]-1*H*-indol-3-yl]éthanamine,

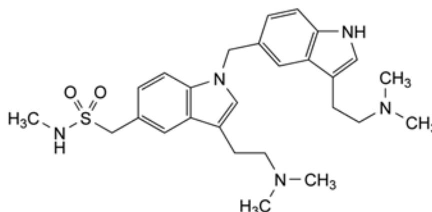


E. [3-(2-aminoéthyl)-1*H*-indol-5-yl]-*N*-méthylméthane-sulfonamide,



F. R = H : *N*-méthyl(2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indol-6-yl)méthanesulfonamide,

G. R = CH_3 : *N*-méthyl(2-méthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-pyrido-[3,4-*b*]indol-6-yl)méthanesulfonamide,

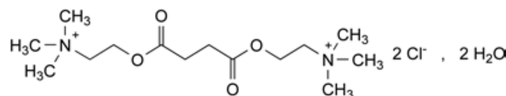


H. [3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1-[[3-[2-(diméthylamino)éthyl]-1*H*-indol-5-yl]méthyl]-1*H*-indol-5-yl]-*N*-méthylméthane-sulfonamide.

01/2008:0248

SUXAMÉTHONIUM (CHLORURE DE)

Suxamethonii chloridum



$C_{14}H_{30}Cl_2N_2O_4,2H_2O$ M_r 397,3

[6101-15-1]

DÉFINITION

Le chlorure de suxaméthonium contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de dichlorure de 2,2′-[butanedioylbis(oxy)]bis(*N,N,N*-triméthyléthanaminium), calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique, facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool.

Le chlorure de suxaméthonium fond vers 160 °C sans avoir subi de dessiccation préalable.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Examinez le chlorure de suxaméthonium par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorure de suxaméthonium SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

B. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 9 mL d'*eau R,* 10 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 30 mL de *solution de reineckate d'ammonium R*. Il se forme un précipité rose. Laissez reposer pendant 30 min. Filtrez et lavez à l'*eau R,* à l'*alcool R,* puis à l'*éther R* et desséchez à 80 °C. Le point de fusion (*2.2.14*) du précipité est de 180 °C à 185 °C.

C. Dissolvez 25 mg environ de chlorure de suxaméthonium dans 1 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,1 mL d'une solution de *chlorure de cobalt R* à 10 g/L et 0,1 mL de *solution de ferrocyanure de potassium R*. Il apparaît une coloration verte.

D. 20 mg environ de chlorure de suxaméthonium donnent la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de chlorure de suxaméthonium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*). Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Le pH de cette solution est de 4,0 à 5,0.

Chlorure de choline. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *cellulose pour chromatographie R1*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,4 g de chlorure de suxaméthonium dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,4 g de *chlorure de suxaméthonium SCR* et 2 mg de *chlorure de choline R* dans du *méthanol R,* puis complétez à 10 mL avec le même solvant.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Préparez comme suit la phase mobile : agitez 10 volumes d'*acide formique anhydre R,* 40 volumes d'*eau R* et 50 volumes de *butanol R,* pendant 10 min ; laissez reposer le mélange et utilisez la couche supérieure. Développez sur un parcours de 15 cm. Faites sécher la plaque dans un courant d'air. Pulvérisez de la *solution d'iodobismuthate de potassium R*. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache correspondant au chlorure de choline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin présente 2 taches nettement séparées.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 0,30 g de chlorure de suxaméthonium, la teneur en eau est de 8,0 pour cent à 10,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorure de suxaméthonium, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de chlorure de suxaméthonium dans 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 18,07 mg de $C_{14}H_{30}Cl_2N_2O_4$.

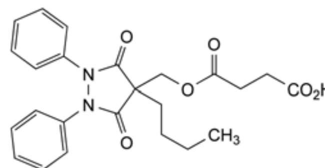
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:1574
corrigé 6.0

SUXIBUZONE

Suxibuzonum



$C_{24}H_{26}N_2O_6$ M_r 438,5
[27470-51-5]

DÉFINITION

Acide 4-[(4-butyl-3,5-dioxo-1,2-diphénylpyrazolidin-4-yl)méthoxy]-4-oxobutanoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le cyclohexane.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *suxibuzone SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1 g de suxibuzone dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de suxibuzone dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,8 mg de *phénylbutazone SCR* (impureté A), 2,8 mg d'*impureté B de suxibuzone SCR* et 2,8 mg d'*impureté C de suxibuzone SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétonitrile R.*

Solution témoin (b). Dissolvez 4 mg de *phénylbutazone SCR* (impureté A) dans l'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétonitrile R.*

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *phénylbutazone SCR* (impureté A) dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Mélangez 10,0 mL de cette solution et 1,0 mL de solution à examiner, puis complétez à 25,0 mL avec de l'*acétonitrile R.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Monographies Q-S

Phase mobile : mélangez 44 volumes d'*acétonitrile R* et 56 volumes d'une solution préparée comme suit : dissolvez 6,7 g d'*acide citrique R* et 2,4 g de *tris(hydroxyméthyl)aminométhane R* dans 950 mL d'*eau R*, ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide citrique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 250 nm.

Injection : 10 μL.

Rétention relative par rapport à la suxibuzone (temps de rétention = environ 7 min) : impureté C = 0,7 ; impureté A = 1,4 ; impureté B = 3,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la suxibuzone et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,7 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,7 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,7 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,07 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de suxibuzone satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve sous vide à 60 °C sur 1,000 g de suxibuzone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de suxibuzone.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de suxibuzone dans de l'*éthanol anhydre R* préalablement neutralisé et complétez à 10 mL avec le même solvant. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*).

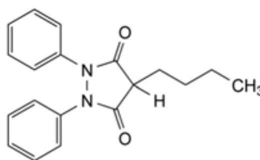
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 43,85 mg de $C_{24}H_{26}N_2O_6$.

CONSERVATION

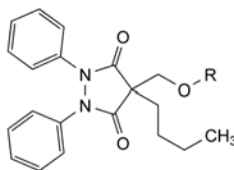
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C.*



A. 4-butyl-1,2-diphénylpyrazolidine-3,5-dione (phénylbutazone),



B. R = $CO\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}CH_3$: butanedioate de (4-butyl-3,5-dioxo-1,2-diphénylpyrazolidin-4-yl)méthyle et d'éthyle,

C. R = H : 4-butyl-4-(hydroxyméthyl)-1,2-diphényl-1,2-dihydro-4*H*-pyrazole-3,5-dione.

T

Talc.. 3255
Tamoxifène (citrate de).. 3256
Tamsulosine (chlorhydrate de).. 3258
Tannique (acide).. 3260
Tartrique (acide).. 3260
Téicoplanine.. 3261
Telmisartan.. 3263
Témazépam.. 3264
Ténoxicam.. 3266
Térazosine (chlorhydrate de) dihydraté.. 3267
Terbinafine (chlorhydrate de).. 3269
Terbutaline (sulfate de).. 3271
Terconazole.. 3272
Terfénadine.. 3273
Testostérone.. 3274
Testostérone (décanoate de).. 3276
Testostérone (énantate de).. 3277
Testostérone (isocaproate de).. 3279
Testostérone (propionate de).. 3280
Tétracaïne (chlorhydrate de).. 3281
Tétracosactide.. 3282
Tétracycline.. 3283
Tétracycline (chlorhydrate de).. 3285
Tétrazépam.. 3286
Tétryzoline (chlorhydrate de).. 3287
Théobromine.. 3288
Théophylline.. 3289
Théophylline-éthylènediamine anhydre.. 3290
Théophylline-éthylènediamine hydratée.. 3291
Théophylline monohydratée.. 3293
Thiamazol.. 3294
Thiamine (chlorhydrate de).. 3295
Thiamine (nitrate de).. 3297
Thiamphénicol.. 3298
Thioctique (acide).. 3299
Thiomersal.. 3300
Thiopental et carbonate sodiques.. 3301
Thioridazine.. 3302
Thioridazine (chlorhydrate de).. 3303
Thréonine.. 3304
Thymol.. 3305
Tiabendazole.. 3306
Tiamuline (hydrogénofumarate de) pour usage vétérinaire.. 3306
Tiamuline pour usage vétérinaire.. 3309
Tianeptine sodique.. 3311
Tiapride (chlorhydrate de).. 3312
Tiaprofénique (acide).. 3313
Tibolone.. 3314
Ticarcilline sodique.. 3315
Ticlopidine (chlorhydrate de).. 3317
Tilidine (chlorhydrate de) hémihydraté.. 3319
Timolol (maléate de).. 3320
Tinidazole.. 3322
Tinzaparine sodique.. 3323
Tioconazole.. 3324
Tiotropium (bromure de) monohydraté.. 3325
Titane (dioxyde de).. 3327
Tobramycine.. 3328
RRR-α-Tocophérol.. 3329
tout-*rac*-α-Tocophérol.. 3330
RRR-α-Tocophéryle (acétate de).. 3332
tout-*rac*-α-Tocophéryle (acétate de).. 3333
α-Tocophéryle (concentrat d'acétate d'), forme pulvérulente.. 3334
DL-α-Tocophéryle (hydrogénosuccinate de).. 3335
RRR-α-Tocophéryle (hydrogénosuccinate de).. 3337
Tolbutamide.. 3339
Tolfénamique (acide).. 3340
Tolnaftate.. 3341
Torasémide anhydre.. 3343
Tosylchloramide sodique.. 3344
Tournesol (huile de) raffinée.. 3344
Toxine botulinique type A pour préparation injectable.. 3345
Tramadol (chlorhydrate de).. 3346
Tramazoline (chlorhydrate de) monohydraté.. 3348
Trandolapril.. 3349
Tranexamique (acide).. 3350
Trapidil.. 3351
Tréhalose dihydraté.. 3352
Trétinoïne.. 3354
Triacétine.. 3355
Triamcinolone.. 3356
Triamcinolone (acétonide de).. 3357
Triamcinolone (hexacétonide de).. 3358
Triamtérène.. 3359
Tribénoside.. 3361
Tributyle (acétylcitrate de).. 3362
Tri-*n*-butyle (phosphate de).. 3363
Trichloracétique (acide).. 3364
Triéthyle (citrate de).. 3364
Trifluopérazine (chlorhydrate de).. 3365
Triflusal.. 3366
Triglycérides à chaîne moyenne.. 3367
Triglycérol (diisostéarate de).. 3369
Trihexyphénidyle (chlorhydrate de).. 3369
Trimébutine (maléate de).. 3370
Trimétazidine (dichlorhydrate de).. 3372
Triméthadione.. 3373
Triméthoprime.. 3374
Trimipramine (maléate de).. 3376
Trolamine.. 3378
Trométamol.. 3380
Tropicamide.. 3380
Tropisétron (chlorhydrate de).. 3382
Trospium (chlorure de).. 3384
Troxérutine.. 3385
Trypsine.. 3386
Tryptophane.. 3387
Tuberculine aviaire (dérivé protéinique purifié de).. 3389
Tuberculine bovine (dérivé protéinique purifié de).. 3390
Tuberculine (dérivé protéinique purifié de) pour usage humain.. 3391
Tuberculine (vieille) pour usage humain.. 3393
Tubocurarine (chlorure de).. 3395
Tylosine (phosphate de) pour usage vétérinaire, solution en vrac de.. 3396
Tylosine pour usage vétérinaire.. 3397
Tylosine (tartrate de) pour usage vétérinaire.. 3399
Tyrosine.. 3400
Tyrothricine.. 3401

01/2011:0438

TALC

Talcum

[14807-96-6]

DÉFINITION

Silicate de magnésium hydraté, naturel, sélectionné et pulvérisé. La formule chimique du talc pur est $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ (M_r 379,3). Il peut contenir des quantités variables de minéraux associés parmi lesquels les chlorites (silicates d'aluminium et de magnésium hydratés), la magnésite (carbonate de magnésium), la calcite (carbonate de calcium) et la dolomite (carbonate de calcium et de magnésium) prédominent.

PRODUCTION

Le talc obtenu à partir de gisements connus pour contenir des substances associées à l'amiante, ne convient pas à un usage pharmaceutique. Le producteur est tenu de vérifier que le talc est exempt d'amiante (recherche d'amphiboles et de serpentines). La présence d'amphiboles et de serpentines peut être recherchée par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge ou par diffraction des rayons X (voir A et B). En cas de détection, les critères morphologiques spécifiques de l'amiante sont recherchés par une méthode de microscopie optique appropriée, permettant de déterminer s'il s'agit de variétés amiantifères : chrysotile ou trémolite amiante, comme décrit ci-après.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Préparation : pastilles de *bromure de potassium R*.

   Examinez entre 740 cm^{-1} et 760 cm^{-1} en utilisant l'expansion d'échelle ; une bande d'absorption à 758 ± 1 cm^{-1} peut indiquer la présence de trémolite ou de chlorite. La présence de cette bande d'absorption après calcination de la substance à examiner à 850 ± 50 °C pendant au moins 30 min, indique la présence de trémolite. Examinez entre 600 cm^{-1} et 650 cm^{-1} en utilisant l'expansion d'échelle ; la présence de bandes d'absorption ou d'épaulements peut indiquer la présence de serpentines.

B. Diffraction des rayons X.

   Préparation : déposez l'échantillon à examiner sur le porte-échantillon, tassez et aplanissez sa surface avec une lame de verre polie.

   Radiation : Cu Kα monochrome, 40 kV, 24-30 mA.

   Fente incidente : 1°.

   Fente de détection : 0,2°.

   Vitesse de balayage du goniomètre : 1/10° 2θ/min.

   Domaine de balayage : 10-13° 2θ et 24-26° 2θ.

   Echantillon : non orienté.

   Résultats : la présence d'amphiboles est décelée par un pic de diffraction à 10,5 ± 0,1° 2θ et la présence de serpentines par des pics de diffraction à 24,3 ± 0,1° 2θ et à 12,1 ± 0,1° 2θ.

Si par l'une ou l'autre des 2 méthodes, la présence d'amphiboles ou de serpentines est détectée, examinez le talc par une méthode de microscopie optique appropriée en vue de déterminer la présence d'amiante.

La présence d'amiante est alors démontrée si les 2 critères suivants sont réunis :

– des rapports de longueur sur largeur de 20/1 à 100/1 ou plus pour les fibres plus longues que 5 µm,
– la faculté de se diviser en fibrilles très fines,

et si au moins 2 des 4 critères suivants sont réunis :

– des fibres parallèles se présentant en faisceaux,
– des faisceaux de fibres présentant des extrémités effilochées,
– des fibres en forme de fines aiguilles,
– des fibres individuelles emmêlées ou des fibres flexueuses.

CARACTÈRES

Aspect : poudre légère, homogène, blanche ou sensiblement blanche, onctueuse (non abrasive).

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans les solutions diluées d'acides et d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Préparation : pastille de *bromure de potassium R*.

   Bandes d'absorption : à 3677 ± 2 cm^{-1}, 1018 ± 2 cm^{-1} et 669 ± 2 cm^{-1}.

B. Dans un creuset de platine, faites fondre un mélange de 0,2 g de *carbonate de sodium anhydre R* et de 2,0 g de *carbonate de potassium R*. A la masse fondue, ajoutez 0,1 g de talc et chauffez jusqu'à fusion complète du mélange. Laissez refroidir et transférez la masse fondue dans un vase à précipiter à l'aide de 50 mL d'*eau R* chaude. Ajoutez de l'*acide chlorhydrique R* jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'effervescence. Ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique R* et évaporez à siccité au bain-marie. Laissez refroidir, ajoutez 20 mL d'*eau R*, chauffez à ébullition et filtrez (le résidu sert à l'identification C). A 5 mL du filtrat, ajoutez 1 mL d'*ammoniaque R* et 1 mL de *solution de chlorure d'ammonium R*. Filtrez et ajoutez au filtrat 1 mL de *solution de phosphate disodique R*. Il se forme un précipité cristallin blanc.

C. Le résidu obtenu dans l'identification B donne la réaction des silicates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S1. Dans une fiole conique munie d'un réfrigérant à reflux, introduisez 10,0 g de talc, ajoutez progressivement tout en maintenant sous agitation, 50 mL d'*acide chlorhydrique 0,5 M* et chauffez au bain-marie pendant 30 min. Laissez refroidir. Transférez le mélange dans un vase à précipiter et laissez déposer la matière non dissoute. Filtrez le liquide surnageant sur un papier filtre à filtration moyenne dans une fiole jaugée de 100 mL tout en retenant autant que possible le résidu non soluble dans le vase à précipiter. Lavez le résidu et le vase à précipiter avec 3 fois 10 mL d'*eau R* chaude. Lavez le filtre avec 15 mL d'*eau R* chaude, laissez refroidir le filtrat et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution S2. *Au contact des métaux lourds, les perchlorates peuvent entrainer des risques d'explosion. Prenez toutes les précautions nécessaires en préparant cette solution.* Dans une capsule en polytétrafluoroéthylène de 100 mL, introduisez 0,5 g de talc. Ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique R*, 5 mL d'*acide nitrique exempt de plomb R* et 5 mL d'*acide perchlorique R*. Agitez doucement, puis ajoutez 35 mL d'*acide fluorhydrique R* et faites évaporer lentement à siccité sur une plaque chauffante. Au résidu, ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique R*, couvrez la capsule avec un verre de montre, chauffez à ébullition et laissez refroidir. Rincez le verre de montre et la capsule avec de l'*eau R*. Transvasez dans une fiole jaugée. Lavez la capsule avec de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Faites bouillir à reflux 2,5 g de talc dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Filtrez sous vide. A 10 mL de filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1* ; le virage de l'indicateur au vert ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. A 10 mL de filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R1* ; le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,3 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances solubles dans l'eau : au maximum 0,2 pour cent.

A 10,0 g de talc, ajoutez 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, portez à ébullition et maintenez à ébullition sous reflux pendant 30 min. Laissez refroidir, filtrez sur un papier

filtre à filtration moyenne et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Prélevez 25,0 mL du filtrat, évaporez à siccité et séchez à 105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 10 mg.

Aluminium : au maximum 2,0 pour cent.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Prélevez 5,0 mL de solution S2, ajoutez 10 mL d'une solution de *chlorure de césium R* à 25,34 g/L, 10,0 mL d'*acide chlorhydrique R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Dans 4 fioles jaugées identiques contenant chacune 10,0 mL d'*acide chlorhydrique R* et 10 mL d'une solution de *chlorure de césium R* à 25,34 g/L, introduisez respectivement 5,0 mL, 10,0 mL, 15,0 mL et 20,0 mL de *solution à 100 ppm d'aluminium (Al) R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse à l'aluminium.

Longueur d'onde : 309,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme protoxyde d'azote-acétylène.

Calcium : au maximum 0,9 pour cent.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Prélevez 5,0 mL de solution S2, ajoutez 10,0 mL d'*acide chlorhydrique R*, 10 mL de *solution de chlorure de lanthane R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Dans 4 fioles jaugées identiques contenant chacune 10,0 mL d'*acide chlorhydrique R* et 10 mL de *solution de chlorure de lanthane R*, introduisez respectivement 1,0 mL, 2,0 mL, 3,0 mL et 5,0 mL de *solution à 100 ppm de calcium (Ca) R1* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au calcium.

Longueur d'onde : 422,7 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme protoxyde d'azote-acétylène.

Fer : au maximum 0,25 pour cent.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Prélevez 2,5 mL de solution S1, ajoutez 50,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,5 M* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Dans 4 fioles jaugées identiques contenant chacune 50,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,5 M*, introduisez 2,0 mL, 2,5 mL, 3,0 mL et 4,0 mL de *solution à 250 ppm de fer (Fe) R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au fer.

Longueur d'onde : 248,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Correction : lampe au deutérium.

Plomb : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Utilisez la solution S1.

Solutions de référence. Dans 4 fioles jaugées identiques contenant chacune 50,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,5 M*, introduisez respectivement 5,0 mL, 7,5 mL, 10,0 mL et 12,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R1* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 217,0 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Magnésium : 17,0 pour cent à 19,5 pour cent.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Prélevez 0,5 mL de solution S2 et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 4,0 mL de cette solution, ajoutez 10,0 mL d'*acide chlorhydrique R* et 10 mL de *solution de chlorure de lanthane R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Dans 4 fioles jaugées identiques contenant chacune 10,0 mL d'*acide chlorhydrique R* et 10 mL de *solution de chlorure de lanthane R*, introduisez respectivement 2,5 mL, 3,0 mL, 4,0 mL et 5,0 mL de *solution à 10 ppm de magnésium (Mg) R1* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Source : lampe à cathode creuse au magnésium.

Longueur d'onde : 285,2 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Perte à la calcination : au maximum 7,0 pour cent, déterminé par calcination à 1050-1100 °C jusqu'à masse constante sur 1,00 g de talc.

Contamination microbienne

Si le talc est destiné à une administration par voie cutanée :

– DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Si le talc est destiné à une administration par voie orale :

– DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*),
– DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance est destinée à une administration par voie orale ou cutanée.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le talc utilisé comme lubrifiant ou agent d'écoulement dans les comprimés et les capsules ou comme anticollant dans les comprimés enrobés ou pelliculés.

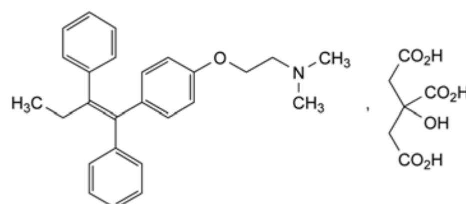
Distribution de la taille des particules (*2.9.31*).

Surface spécifique (*2.9.26*).

01/2008:1046

TAMOXIFÈNE (CITRATE DE)

Tamoxifeni citras



$C_{32}H_{37}NO_8$ M_r 563,6

[54965-24-1]

DÉFINITION

Dihydrogéno-2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate de 2-[4-[(*Z*)-1,2-diphénylbut-1-ényl]phénoxy]-*N*,*N*-diméthyléthanamine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

Monographies T-Z

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'acétone.

Le citrate de tamoxifène présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de citrate de tamoxifène dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximums d'absorption : à 237 nm et 275 nm.

Rapport des absorbances : A_{237}/A_{275} = 1,45 à 1,65.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *citrate de tamoxifène SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*acétone R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de citrate de tamoxifène dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *citrate de tamoxifène SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *citrate de tamoxifène SCR* et 10 mg de *citrate de clomifène SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *triéthylamine R, toluène R* (10:90 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez en agitant environ 10 mg de citrate de tamoxifène dans 4 mL de *pyridine R* et ajoutez 2 mL d'*anhydride acétique R* ; il apparaît une coloration jaune. Chauffez au bain-marie pendant 2 min ; il apparaît une coloration rose ou rouge.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et gardez-les à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 15,0 mg de citrate de tamoxifène dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 15,0 mg de *citrate de tamoxifène pour essai de validité SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 40 volumes d'*acétonitrile R* et 60 volumes d'*eau R* contenant 0,9 g/L de *phosphate monosodique R* et 4,8 g/L de *N,N-diméthyloctylamine R* ; ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 30 min.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du tamoxifène.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *citrate de tamoxifène pour essai de validité SCR* ; le pic dû à l'impureté F est séparé du pic suivant (composant principal) jusqu'à la ligne de base ;

– *résolution* : au minimum 3 entre les pics dus aux impuretés A et F.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G, H* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),

– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû au citrate (temps de rétention = environ 2,5 min).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 65 °C pendant 4 h sur 1,000 g de citrate de tamoxifène.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de citrate de tamoxifène.

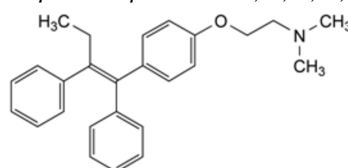
DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de citrate de tamoxifène dans 75 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

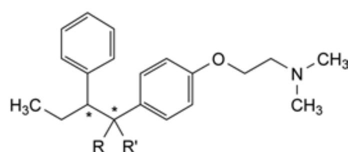
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 56,36 mg de $C_{32}H_{37}NO_8$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H.



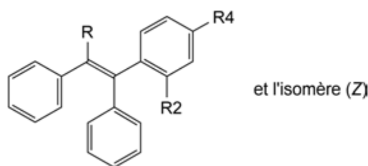
A. 2-[4-[(*E*)-1,2-diphénylbut-1-ényl]phénoxy]-*N*,*N*-diméthyléthanamine (isomère (*E*)),



B. R = OH, R′ = C_6H_5 : 1-[4-[2-(diméthylamino)éthoxy]phényl]-1,2-diphénylbutan-1-ol,

G. R + R′ = O : (2*RS*)-1-[4-[2-(diméthylamino)éthoxy]phényl]-2-phénylbutan-1-one,

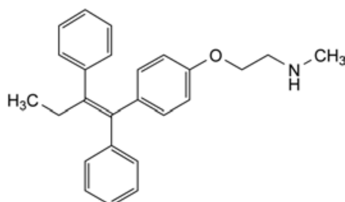
Monographies T-Z



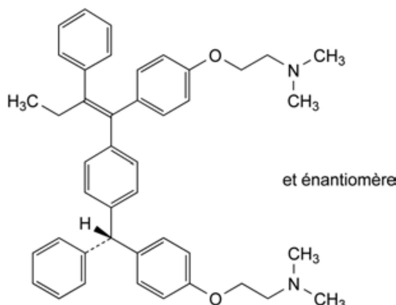
C. R = R2 = H, R4 = O-CH_2-CH_2-N$(CH_3)_2$: 2-[4-[(*EZ*)-1,2-diphényléthényl]phénoxy]-*N*,*N*-diméthyléthanamine,

D. R = CH_3, R2 = H, R4 = O-CH_2-CH_2-N$(CH_3)_2$: 2-[4-[(*EZ*)-1,2-diphénylprop-1-ényl]phénoxy]-*N*,*N*-diméthyléthanamine,

E. R = C_2H_5, R2 = O-CH_2-CH_2-N$(CH_3)_2$, R4 = H : 2-[2-[(*EZ*)-1,2-diphénylbut-1-ényl]phénoxy]-*N*,*N*-diméthyléthanamine,



F. 2-[4-[(*Z*)-1,2-diphénylbut-1-ényl]phénoxy]-*N*-méthyléthanamine,

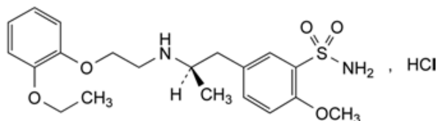


H. 2-[4-[(*Z*)-1-[4-[(*RS*)-[4-[2-(diméthylamino)éthoxy]-phényl]phénylméthyl]phényl]-2-phénylbut-1-ényl]-phénoxy]-*N*,*N*-diméthyléthanamine.

01/2008:2131
corrigé 6.5

TAMSULOSINE (CHLORHYDRATE DE)

Tamsulosini hydrochloridum



$C_{20}H_{29}ClN_2O_5S$ M_r 445,0
[106463-17-6]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 5-[(2*R*)-2-[[2-(2-éthoxyphénoxy)éthyl] amino]propyl]-2-méthoxybenzènesulfonamide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acide formique, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

F : environ 230 °C.

IDENTIFICATION

Effectuez, au choix, les identifications A, C, D ou les identifications A, B, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de tamsulosine SCR*.

B. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 17,5 à – 20,5 (substance desséchée).
Dissolvez en chauffant 0,15 g de chlorhydrate de tamsulosine dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

C. Pureté énantiomérique (voir Essai).

D. Dissolvez en chauffant 0,75 g de chlorhydrate de tamsulosine dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5 mL de solution et refroidissez dans un bain de glace. Ajoutez 3 mL d'*acide nitrique dilué R* et agitez. Laissez reposer à température ambiante pendant 30 min et filtrez. Le filtrat donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées.

A. Impuretés éluées avant la tamsulosine. Chromatographie liquide (*2.2.29*).
Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de tamsulosine dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.
Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.
Solution témoin (b). Dissolvez 4 mg d'*impureté D de tamsulosine SCR* et 4 mg de chlorhydrate de tamsulosine dans la phase mobile puis complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.
Solution témoin (c). Dissolvez 4 mg d'*impureté H de tamsulosine SCR* et 4 mg de chlorhydrate de tamsulosine dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.
Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm),
– *température* : 40 °C.
Phase mobile : dissolvez 3,0 g d'*hydroxyde de sodium R* dans un mélange de 8,7 mL d'*acide perchlorique R* et de 1,9 L d'*eau R*. Ajustez à pH 2,0 avec de l'*hydroxyde de sodium 0,5 M* et complétez à 2 L avec de l'*eau R*. A 1,4 L de cette solution, ajoutez 600 mL d'*acétonitrile R*.
Débit : 1,3 mL/min.
Détection : spectrophotomètre à 225 nm.
Injection : 10 μL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (b).
Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la tamsulosine (temps de rétention = environ 6 min).
Conformité du système : solution témoin (b) :
– *résolution* : au minimum 6 entre les pics dus à l'impureté D et à la tamsulosine.
Limites :
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

B. Impuretés éluées après la tamsulosine. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai A avec les modifications suivantes.
Phase mobile : dissolvez 3,0 g d'*hydroxyde de sodium R* dans un mélange de 8,7 mL d'*acide perchlorique R* et de 1,9 L d'*eau R*. Ajustez à pH 2,0 avec de l'*hydroxyde de sodium 0,5 M* et complétez à 2 L avec de l'*eau R*. Ajoutez 2 L d'*acétonitrile R*.

Monographies T-Z

Débit : 1,0 mL/min.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de la tamsulosine (temps de rétention = environ 2,5 min).

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus à la tamsulosine et à l'impureté H.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *sommes des impuretés éluées avant la tamsulosine dans l'essai A et après la tamsulosine dans l'essai B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de tamsulosine dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *racémate de tamsulosine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice AD pour séparation des composés chiraux R*,
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *diéthylamine R, méthanol R, éthanol anhydre R, hexane R* (1:150:200:650 *V/V/V/V*).

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport à la tamsulosine (temps de rétention = environ 14 min) : impureté G = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2 entre les pics dus à l'impureté G et à la tamsulosine.

Limite :

– *impureté G* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de chlorhydrate de tamsulosine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de chlorhydrate de tamsulosine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de tamsulosine.

DOSAGE

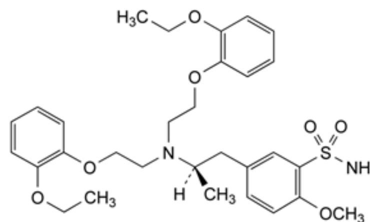
Dissolvez 0,350 g de chlorhydrate de tamsulosine dans 5,0 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 75 mL d'un mélange de 2 volumes d'*anhydride acétique R* et de 3 volumes d'*acide acétique glacial R*. Titrez immédiatement par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 44,50 mg de $C_{20}H_{29}ClN_2O_5S$.

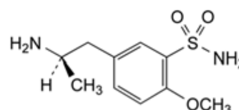
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : G.

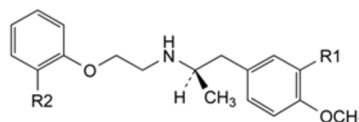
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D, E, F, H, I.*



A. 5-[(2*R*)-2-[bis[2-(2-éthoxyphénoxy)éthyl]amino]propyl]-2-méthoxybenzènesulfonamide,



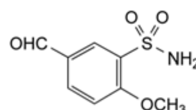
B. 5-[(2*R*)-2-aminopropyl]-2-méthoxybenzènesulfonamide,



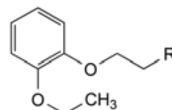
C. R1 = SO_2-NH_2, R2 = H : 2-méthoxy-5-[(2*R*)-2-[(2-phénoxyéthyl)amino]propyl]benzènesulfonamide,

D. R1 = SO_2-NH_2, R2 = OCH_3 : 2-méthoxy-5-[(2*R*)-2-[[2-(2-méthoxyphénoxy)éthyl]amino]propyl]benzènesulfonamide,

H. R1 = H, R2 = OC_2H_5 : (2*R*)-*N*-[2-(2-éthoxyphénoxy)éthyl]-1-(4-méthoxyphényl)propan-2-amine,

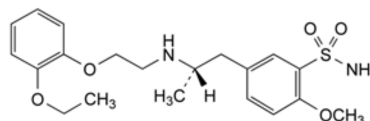


E. 5-formyl-2-méthoxybenzènesulfonamide,



F. R = NH_2 : 2-(2-éthoxyphénoxy)éthanamine,

I. R = Br : 1-(2-bromoéthoxy)-2-éthoxybenzène,



G. 5-[(2*S*)-2-[[2-(2-éthoxyphénoxy)éthyl]amino]propyl]-2-méthoxybenzènesulfonamide.

01/2008:1477
corrigé 6.0

TANNIQUE (ACIDE)

Tanninum

DÉFINITION

Mélange d'esters du glucose avec de l'acide gallique et de l'acide 3-galloylgallique.

CARACTÈRES

Aspect : poudre légère, amorphe, blanc-jaune ou faiblement brunâtre ou paillettes brillantes.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le glycérol à 85 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Prélevez 0,1 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 5 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Il apparaît une coloration bleu-noir qui vire au vert par addition de 1 mL d'*acide sulfurique dilué R*.

B. A 1 mL de solution S, ajoutez 3 mL d'une solution de *gélatine R* à 1 g/L. Le mélange se trouble et il se forme un précipité floconneux.

C. Prélevez 0,1 mL de solution S et complétez à 5 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 0,3 mL de *solution d'hydroxyde de baryum R*. Il se forme un précipité bleu-vert.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 4,0 g d'acide tannique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*).

Dextrines, gomme, sels, sucres. A 2 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. La solution est limpide. Ajoutez 1 mL d'*éther R*. La solution reste limpide pendant au moins 10 min.

Résines. A 5 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau R*. Le mélange reste limpide (*2.2.1*) pendant au moins 15 min.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 12,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,200 g d'acide tannique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide tannique.

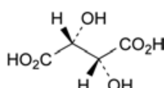
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0460
corrigé 6.0

TARTRIQUE (ACIDE)

Acidum tartaricum



$C_4H_6O_6$ *M*$_r$ 150,1
[87-69-4]

DÉFINITION

Acide (2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutanedioïque.

Teneur : 99,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) est fortement acide (*2.2.4*).

B. L'acide tartrique donne les réactions des tartrates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'acide tartrique dans de l'*eau distillée R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 12,0 à + 12,8 (substance desséchée).

Dissolvez 5,00 g d'acide tartrique dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Acide oxalique : au maximum 350 ppm, calculé en acide oxalique anhydre.

Dissolvez 0,80 g d'acide tartrique dans 4 mL d'*eau R*. Ajoutez 3 mL d'*acide chlorhydrique R* et 1 g de *zinc R* en grenailles, puis chauffez à ébullition pendant 1 min et laissez reposer pendant 2 min. Dans un tube à essai contenant 0,25 mL d'une solution de *chlorhydrate de phénylhydrazine R* à 10 g/L, décantez le liquide et chauffez à ébullition. Refroidissez rapidement, transvasez dans une éprouvette graduée et ajoutez un volume égal d'*acide chlorhydrique R* et 0,25 mL d'une solution de *ferricyanure de potassium R* à 50 g/L. Agitez et laissez reposer pendant 30 min. La solution n'est pas plus fortement colorée en rose qu'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec 4 mL d'une solution d'*acide oxalique R* à 0,1 g/L.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 150 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Calcium (*2.4.3*) : au maximum 200 ppm.

A 5 mL de solution S, ajoutez 10 mL d'une solution d'*acétate de sodium R* à 50 g/L dans de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'acide tartrique satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acide tartrique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide tartrique.

DOSAGE

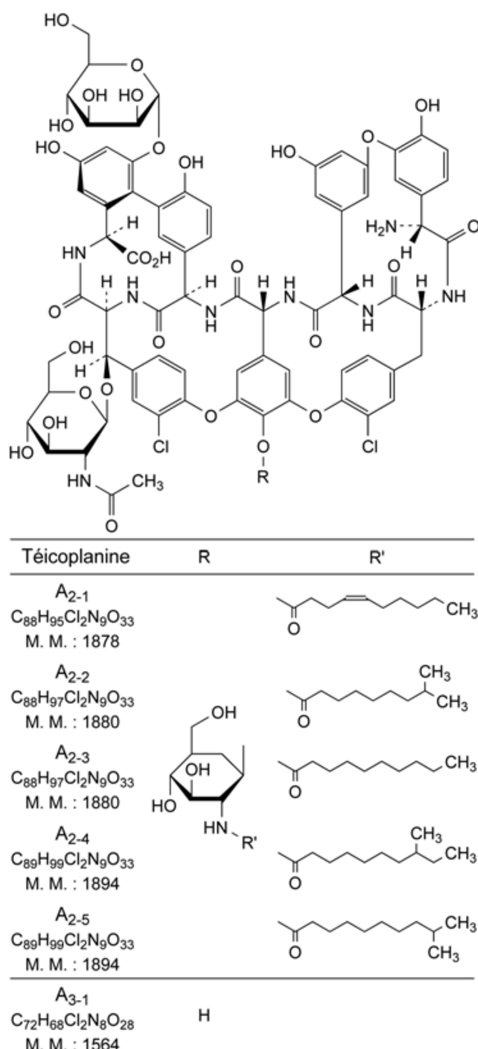
Dissolvez 0,650 g d'acide tartrique dans 25 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M* en présence de 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R* jusqu'à coloration rose.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 75,05 mg de $C_4H_6O_6$.

01/2009:2358
corrigé 6.6

TÉICOPLANINE

Teicoplaninum



DÉFINITION

Mélange de glycopeptides élaborés par certaines souches d'*Actinoplanes teichomyceticus sp.*, dont les 6 principaux composants sont la téicoplanine $A_{2\text{-}1}$ à $A_{2\text{-}5}$ et la téicoplanine $A_{3\text{-}1}$.

Produit de fermentation.

Activité : au minimum 900 UI/mg (substance anhydre et exempte de chlorure de sodium).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, jaunâtre.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans le diméthylformamide, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent *V/V*.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *téicoplanine pour identification SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de composition et substances apparentées.

Résultats : les pics principaux (téicoplanines $A_{3\text{-}1}$, $A_{2\text{-}1}$, $A_{2\text{-}2}$, $A_{2\text{-}3}$, $A_{2\text{-}4}$ et $A_{2\text{-}5}$) du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur temps de rétention et leurs dimensions aux pics principaux du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_3 ou B_4 (*2.2.2, Procédé I*).

Dissolvez 0,8 g de téicoplanine dans 10 mL d'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 7,5.

Dissolvez 0,50 g de téicoplanine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Composition et substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de téicoplanine dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *téicoplanine pour identification SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 50,0 mg d'*oxyde de mésityle SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de la solution obtenue et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm) à particules sphériques.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 900 mL d'une solution de *phosphate monosodique anhydre R* à 3,0 g/L, ajustée à pH 6,0 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M*, et 100 mL d'*acétonitrile R*,

– *phase mobile B* : mélangez 300 mL d'une solution de *phosphate monosodique anhydre R* à 3,0 g/L, ajustée à pH 6,0 avec de l'*hydroxyde de sodium 1 M*, et 700 mL d'*acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	100 → 50	0 → 50
30 - 31	50 → 10	50 → 90
31 - 35	10	90

Débit : 2,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 μL.

Identification : utilisez le chromatogramme fourni avec la *téicoplanine pour identification SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les différents composants et les impuretés de la téicoplanine.

Rétention relative des complexes et des impuretés par rapport à la téicoplanine A_{2-2} :

– complexe téicoplanine A_3 ≤ 0,70,
– complexe téicoplanine A_2 > 0,70 et ≤ 1,25 avec dans ce complexe :
  – téicoplanine A_{2-2} = 1,
  – complexe téicoplanine A_{2-1} < 1,
  – complexe téicoplanine A_{2-3} > 1 et < 1,12,
  – téicoplanine A_{2-4} = environ 1,12,
  – complexe téicoplanine A_{2-5} > 1,12 et ≤ 1,25,
– impuretés > 1,25.

Rétention relative des pics principaux du complexe par rapport à la téicoplanine A_{2-2} (temps de rétention = environ 18 min) : téicoplanine A_{3-1} = environ 0,43 ; téicoplanine A_{2-1} = environ 0,93 ; téicoplanine A_{2-3} = environ 1,04 ; téicoplanine A_{2-4} = environ 1,12 ; téicoplanine A_{2-5} = environ 1,14.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec la *téicoplanine pour identification SCR*,
– *résolution* : au minimum 1,0 entre les pics dus à la téicoplanine A_{2-4} et à la téicoplanine A_{2-5}.

Calculez la teneur pour cent des différents composants à l'aide des équations suivantes :

$$\text{complexe téicoplanine } A_2 = \frac{S_a}{S_a + 0,83 \times S_b + S_c} \times 100$$

$$\text{téicoplanine } A_{2\text{-}2} = \frac{S_2}{S_a + 0,83 \times S_b + S_c} \times 100$$

$$\text{complexe téicoplanine } A_{2\text{-}1} = \frac{S_1}{S_a + 0,83 \times S_b + S_c} \times 100$$

$$\text{complexe téicoplanine } A_{2\text{-}3} = \frac{S_3}{S_a + 0,83 \times S_b + S_c} \times 100$$

$$\text{téicoplanine } A_{2\text{-}4} = \frac{S_4}{S_a + 0,83 \times S_b + S_c} \times 100$$

$$\text{complexe téicoplanine } A_{2\text{-}5} = \frac{S_5}{S_a + 0,83 \times S_b + S_c} \times 100$$

$$\text{complexe téicoplanine } A_3 = \frac{0.83 \times S_b}{S_a + 0,83 \times S_b + S_c} \times 100$$

$$\text{impuretés} = \frac{S_c}{S_a + 0,83 \times S_b + S_c} \times 100$$

S_a = somme de la surface des pics dus au complexe téicoplanine A_2 dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ;

S_b = somme de la surface des pics dus au complexe téicoplanine A_3 dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ; ne tenez pas compte du pic dû à l'oxyde de mésityle ;

S_c = somme de la surface des pics de rétention relative supérieure à 1,25 ;

S_1 = somme de la surface des pics dus au complexe téicoplanine A_{2-1} dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ;

S_2 = surface du pic dû à la téicoplanine A_{2-2} dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ;

S_3 = somme de la surface des pics dus au complexe téicoplanine A_{2-3} dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ;

S_4 = surface du pic dû à la téicoplanine A_{2-4} dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner ;

S_5 = somme de la surface des pics dus au complexe téicoplanine A_{2-5} dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Limites :

– *complexe téicoplanine A_2* : au minimum 80,0 pour cent,
– *téicoplanine A_{2-2}* : 35,0 pour cent à 55,0 pour cent,
– *complexe téicoplanine A_{2-1}* : au maximum 20,0 pour cent,
– *complexe téicoplanine A_{2-3}* : au maximum 20,0 pour cent,
– *téicoplanine A_{2-4}* : au maximum 20,0 pour cent,
– *complexe téicoplanine A_{2-5}* : au maximum 20,0 pour cent,
– *complexe téicoplanine A_3* : au maximum 15,0 pour cent,
– *somme des impuretés autres que l'oxyde de mésityle dont la rétention relative est supérieure à 1,25* : au maximum 5,0 pour cent,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic dû à la téicoplanine A_{2-2} dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent).

Chlorures : au maximum 5,0 pour cent, exprimé en chlorure de sodium (substance anhydre).

Dissolvez 1,000 g de téicoplanine dans 300 mL d'*eau R*, agitez et acidifiez avec 2 mL d'*acide nitrique R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M* et déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 5,844 mg de NaCl.

Métaux lourds (*2.4.8*) : maximum 20 ppm.

0,50 g de téicoplanine satisfait à l'essai G. Préparez la solution témoin avec 100 µL de *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R*. Filtrez les solutions sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 µm).

Impureté A. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai de composition et substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : 20 µL de solution à examiner et de solution témoin (c).

Rétention relative par rapport à la téicoplanine A_{2-2} (temps de rétention = environ 18 min) : impureté A = environ 0,6.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 15,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de téicoplanine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,31 UI/mg.

DOSAGE

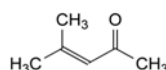
Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*) par diffusion, en utilisant la *téicoplanine SCR* comme substance de référence.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.



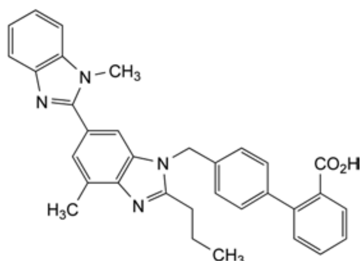
A. 4-méthylpent-3-én-2-one (oxyde de mésityle).

Monographies T-Z

07/2008:2154
corrigé 6.3

TELMISARTAN

Telmisartanum



$C_{33}H_{30}N_4O_2$ M_r 514,6
[144701-48-4]

DÉFINITION

Acide 4′-[[4-méthyl-6-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]méthyl]biphényle-2-carboxylique.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou légèrement jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, assez soluble dans le chlorure de méthylène. Le telmisartan se dissout dans l'hydroxyde de sodium 1 M.

Le telmisartan présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *telmisartan SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans de l'*éthanol anhydre R* chaud, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_4 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,5 g de telmisartan dans de l'*hydroxyde de sodium 1 M* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. A 25 mg de telmisartan, ajoutez environ 5 mL de *méthanol R* et 100 µL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L. Dissolvez à l'aide d'ultrasons, puis complétez à 50 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R.* Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *telmisartan pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, E et F) dans 2 mL de *méthanol R.*

Solution témoin (c). A 5 mg de *telmisartan pour identification des pics SCR* (contenant l'impureté D), ajoutez environ 5 mL de *méthanol R* et 100 µL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L. Dissolvez à l'aide d'ultrasons, puis complétez à 10 mL avec du *méthanol R.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm,
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 2,0 g de *phosphate monopotassique R* et 3,8 g de *pentanesulfonate de sodium monohydraté R1* dans de l'*eau R* ; ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* ;
– *phase mobile B* : *méthanol R2, acétonitrile R1* (20:80 *V/V*) ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	70	30
3 - 28	70 → 20	30 → 80

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *telmisartan pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, E et F ; utilisez le chromatogramme fourni avec le *telmisartan pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté D.

Rétention relative par rapport au telmisartan (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté E = environ 0,6 ; impureté F = environ 0,7 ; impureté B = environ 0,9 ; impureté C = environ 1,5 ; impureté D = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) est semblable au chromatogramme fourni avec le *telmisartan pour conformité du système SCR,*
– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté B et au telmisartan.

Limites :

– *impuretés C, D* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de telmisartan.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de telmisartan.

DOSAGE

Dissolvez 0,190 g de telmisartan dans 5 mL d'*acide formique anhydre R.* Ajoutez 75 mL d'*anhydride acétique R.* Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

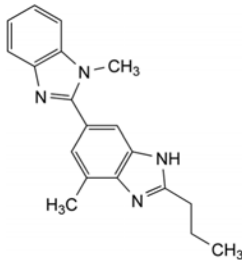
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 25,73 mg de $C_{33}H_{30}N_4O_2$.

IMPURETÉS

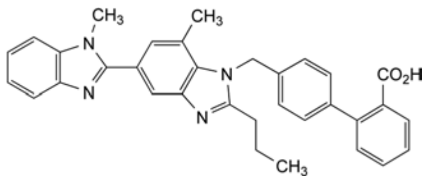
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés

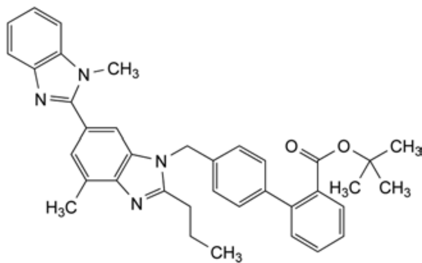
ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *E, F, G, H.*



A. 4-méthyl-6-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazole,

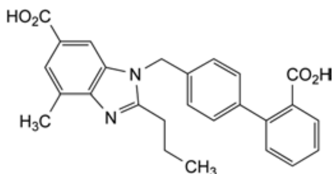


B. acide 4′-[[7-méthyl-5-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]méthyl]biphényle-2-carboxylique,

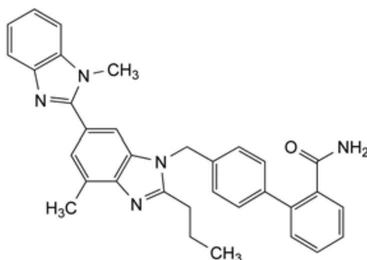


C. 4′-[[4-méthyl-6-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]méthyl]biphényle-2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle,

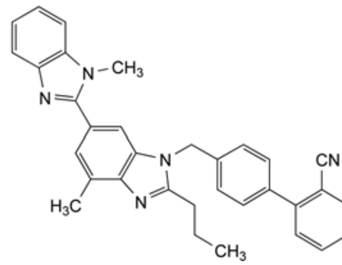
D. impureté non identifiée,



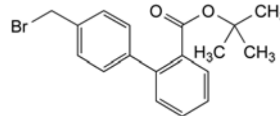
E. acide 1-[(2′-carboxybiphényl-4-yl)méthyl]-4-méthyl-2-propyl-1*H*-benzimidazol-6-carboxylique,



F. 4′-[[4-méthyl-6-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]méthyl]biphényle-2-carboxamide,



G. 4′-[[4-méthyl-6-(1-méthyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1*H*-benzimidazol-1-yl]méthyl]biphényle-2-carbonitrile,

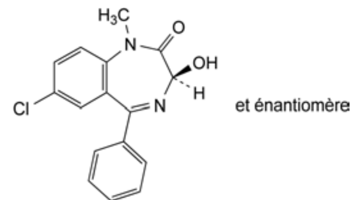


H. 4′-(bromométhyl)biphényle-2-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

01/2008:0954
corrigé 6.0

TÉMAZÉPAM

Temazepamum



$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$ M_r 300,7
[846-50-4]

DÉFINITION

(3*RS*)-7-Chloro-3-hydroxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *témazépam SCR.*

ESSAI

Impureté A : au maximum 0,05 pour cent.

Dissolvez 0,400 g de témazépam dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. L'absorbance (*2.2.25*) est au maximum de 0,30 à 409 nm.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de témazépam dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes de *méthanol R* puis complétez à 50,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes de *méthanol R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes de *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 1 mg d'*oxazépam R*, 1 mg d'*impureté F de témazépam SCR* et 1 mg d'*impureté G de témazépam SCR* dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes de *méthanol R* puis complétez à 25 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 1 mg d'*impureté C de témazépam SCR* et 1 mg d'*impureté D de témazépam SCR* dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes de *méthanol R* puis complétez à 25 mL avec le même mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3,5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution contenant 4,9 g/L de *phosphate monosodique R* et 0,63 g/L de *phosphate disodique R* (pH 5,6),
– *phase mobile B* : *méthanol R,*
– *phase mobile C* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)	Phase mobile C (pour cent *V/V*)
0 - 18	54	39	7
18 - 25	54 → 22	39 → 63	7 → 15
25 - 31	22	63	15
31 - 37	22 → 54	63 → 39	15 → 7

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport au témazépam (temps de rétention = environ 16 min) : impureté E = environ 0,55 ; impureté F = environ 0,67 ; impureté G = environ 0,73 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté D = environ 1,2 ; impureté C = environ 1,3 ; impureté A = environ 1,5.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté F et à l'impureté G,
– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,7, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté G et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté B.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté F = 3,2 ; impureté G = 3,1 ;
– *impuretés B, C, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de témazépam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de témazépam.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de témazépam dans 50 mL de *nitroéthane R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

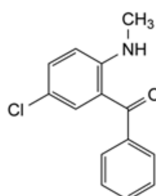
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 30,07 mg de $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$.

CONSERVATION

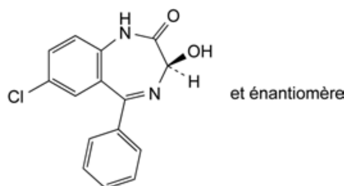
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

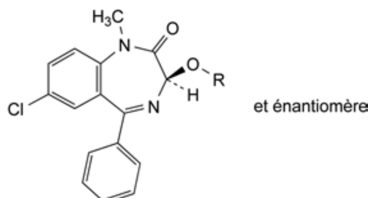
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.



A. [5-chloro-2-(méthylamino)phényl]phénylméthanone,

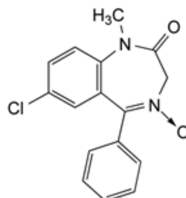


B. (3*RS*)-7-chloro-3-hydroxy-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one (oxazépam),

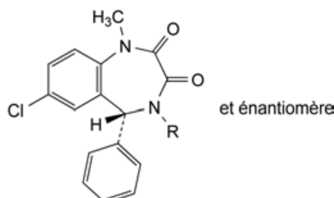


C. R = CO-CH_3 : acétate de (3*RS*)-7-chloro-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-3-yle,

D. R = CH_3 : (3*RS*)-7-chloro-3-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one,



E. 4-oxyde de 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one,



F. R = H : (5*RS*)-7-chloro-1-méthyl-5-phényl-4,5-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,3-dione,

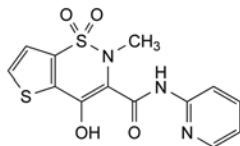
G. R = CH_3 : (5*RS*)-7-chloro-1,4-diméthyl-5-phényl-4,5-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,3-dione.

Monographies T-Z

07/2009:1156

TÉNOXICAM

Tenoxicamum



$C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$ M_r 337,4

[59804-37-4]

DÉFINITION

1,1-Dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-*N*-(pyridin-2-yl)-2*H*-thiéno[2,3-*e*]1,2-thiazine-3-carboxamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans le chlorure de méthylène, très peu soluble dans l'éthanol anhydre. Le ténoxicam se dissout dans les solutions acides et les solutions d'alcalis.

Le ténoxicam présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *ténoxicam SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal de *chlorure de méthylène R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*).

Dissolvez 0,10 g de ténoxicam dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Mélange de solvants. Mélangez des volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*. Ajustez le pH apparent à 3,2 avec de l'*acide phosphorique dilué R1*.

Solution à examiner. Dissolvez 35 mg de ténoxicam dans le mélange de solvants, traitez aux ultrasons et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 7 mg de *pyridin-2-amine R* (impureté A) dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés de ténoxicam SCR* (impuretés B, G et H) dans 1,0 mL de solution à examiner.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice cyanosilylé pour chromatographie R* (3,5 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 25 volumes de *méthanol R2* et 75 volumes d'*eau R* ; ajustez le pH apparent à 3,2 avec de l'*acide phosphorique dilué R1* ;
– *phase mobile B* : mélangez 25 volumes d'*eau R* et 75 volumes de *méthanol R2* ; ajustez le pH apparent à 3,2 avec de l'*acide phosphorique dilué R1* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	96	4
5 - 16	96 → 76	4 → 24
16 - 25	76	24

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés :

– utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté A ;
– utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés de ténoxicam SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés B, G et H ; pour l'identification des pics dus aux impuretés G et H, qui sont susceptibles de s'inverser dans l'ordre d'élution, tenez compte de la hauteur des pics correspondants dans le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés de ténoxicam SCR*.

Rétention relative par rapport au ténoxicam (temps de rétention = environ 12 min) : impureté A = environ 0,1 ; impureté G = environ 0,85 ; impureté H = environ 0,9 ; impureté B = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,3 entre les pics dus à l'impureté H (ou G si les pics sont inversés) et au ténoxicam et entre les pics dus aux impuretés G et H ; si nécessaire, optimisez le pH apparent des phases mobiles dans l'intervalle 3,0-3,4.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,2 ; impureté B = 2,0 ;
– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : maximum 20 ppm.

0,5 g de ténoxicam satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 5 mL de *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g de ténoxicam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de ténoxicam.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de ténoxicam dans 5 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 70 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 33,74 mg de $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$.

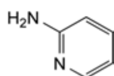
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

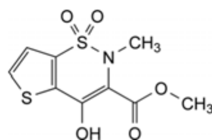
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.

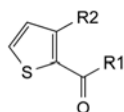
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: C, D, E, F, G, H.*



A. pyridin-2-amine,

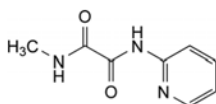


B. 1,1-dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-2*H*-thiéno[2,3-*e*]1,2-thiazine-3-carboxylate de méthyle,

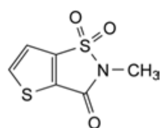


C. R1 = NH-CH_3, R2 = H : *N*-méthylthiophène-2-carboxamide,

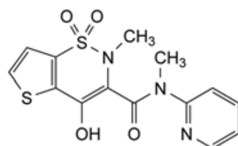
H. R1 = OH, R2 = SO_2-NH-CH_3 : acide 3-[(méthylamino)-sulfonyl]thiophène-2-carboxylique,



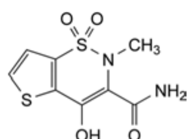
D. *N*-méthyl-*N'*-(pyridin-2-yl)-éthanediamide,



E. 1,1-dioxyde de 2-méthylthiéno[2,3-*d*]isothiazol-3(2*H*)-one,



F. 1,1-dioxyde de 4-hydroxy-*N*,2-diméthyl-*N*-(pyridin-2-yl)-2*H*-thiéno[2,3-*e*]1,2-thiazine-3-carboxamide,

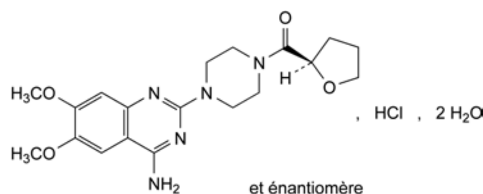


G. 1,1-dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-2*H*-thiéno[2,3-*e*]1,2-thiazine-3-carboxamide.

01/2008:2021

TÉRAZOSINE (CHLORHYDRATE DE) DIHYDRATÉ

Terazosini hydrochloridum dihydricum



$C_{19}H_{26}ClN_5O_4,2H_2O$ M_r 459,9

[70024-40-7]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 1-(4-amino-6,7-diméthoxyquinazolin-2-yl)-4-[[(2*RS*)-tétrahydrofuran-2-yl]carbonyl]pipérazine dihydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou légèrement jaune.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate de térazosine dihydraté SCR*.

B. La substance à examiner donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,00 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 5,0 pour la solution S.

Impuretés N et O. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *acétonitrile R1*, *eau R* (20:80 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*impureté A de térazosine SCR* et 5,0 mg d'*impureté N de térazosine SCR* dans de l'*acétonitrile R1*, traitez aux ultrasons, ajoutez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile R1.* Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 25 °C.

Phase mobile : dissolvez 2,80 g de *laurilsulfate de sodium R* dans 1000,0 mL d'*eau R*, puis ajoutez 11,0 mL d'une solution contenant 202,4 g/L de *triéthylamine R* et 230,0 g/L d'*acide phosphorique R*. Ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*. Mélangez 600 volumes de cette solution et 400 volumes d'*acétonitrile R1*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de la térazosine.

Rétention relative par rapport à la térazosine (temps de rétention = environ 10 min) : impureté O = environ 0,2 ; impureté N = environ 0,3 ; impureté A = environ 0,4.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés A et N.

Limites :

– *impureté N* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *impureté O* : au maximum la surface du pic dû à la térazosine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *térazosine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, J, K et M) dans la phase mobile et complétez à 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté L de térazosine SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). A 5 mg d'*impureté E de térazosine SCR*, ajoutez 70 mL de *méthanol R* et 30 mL d'*eau R*. Laissez reposer pendant au moins 1 h pour dissoudre la substance. Utilisez les ultrasons si nécessaire.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 2 volumes de *triéthylamine R*, 350 volumes d'*acétonitrile R* et 1650 volumes d'une solution contenant 6 g/L de *citrate de sodium R* et 14,25 g/L d'*acide citrique anhydre R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 245 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de la térazosine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *térazosine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, J, K et M. Utilisez les chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (c) et (d) pour identifier les pics dus, respectivement, aux impuretés L et E.

Temps de rétention : térazosine = environ 11 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés B et J ; si nécessaire, ajustez la proportion de phase aqueuse dans la phase mobile (une augmentation de la proportion de phase aqueuse allonge les temps de rétention) ;
– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec la *térazosine pour conformité du système SCR* ; en cas de séparation insuffisante des impuretés, réduisez la quantité de triéthylamine dans la phase mobile.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté C = 0,7 ; impureté M = 1,6 ;
– *impuretés A, C, E, K* : pour chaque impureté, au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *impureté L* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés B, J, M* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de substance à examiner satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 7,0 pour cent à 8,6 pour cent, déterminé sur 0,200 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de substance à examiner dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL de *méthanol R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Mesurez le volume ajouté entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 42,39 mg de $C_{19}H_{26}ClN_5O_4$.

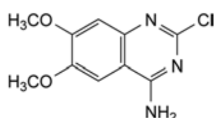
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

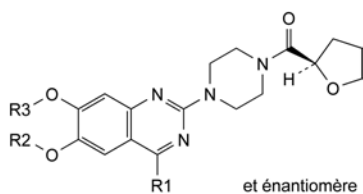
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, E, J, K, L, M, N, O.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: D, F, G, H, I.*



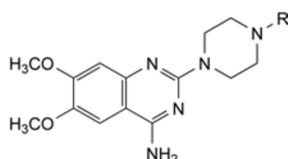
A. 2-chloro-6,7-diméthoxyquinazolin-4-amine,



B. R1 = OH, R2 = R3 = CH_3 : 1-(4-hydroxy-6,7-diméthoxyquinazolin-2-yl)-4-[[(2*RS*)-tétrahydrofuran-2-yl]carbonyl]pipérazine,

G. R1 = NH_2, R2 = H, R3 = CH_3 : 1-(4-amino-6-hydroxy-7-méthoxyquinazolin-2-yl)-4-[[(2*RS*)-tétrahydrofuran-2-yl]carbonyl]pipérazine,

H. R1 = NH_2, R2 = CH_3, R3 = H : 1-(4-amino-7-hydroxy-6-méthoxyquinazolin-2-yl)-4-[[(2*RS*)-tétrahydrofuran-2-yl]carbonyl]pipérazine,

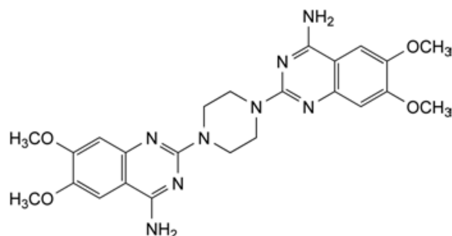


C. R = H : 6,7-diméthoxy-2-(pipérazin-1-yl)quinazolin-4-amine,

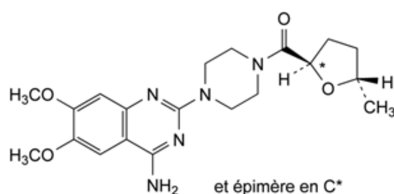
D. R = CHO : 1-(4-amino-6,7-diméthoxyquinazolin-2-yl)-4-formylpipérazine,

F. R = CO-$[CH_2]_4$-OH : 1-(4-amino-6,7-diméthoxyquinazolin-2-yl)-4-(5-hydroxypentanoyl)pipérazine,

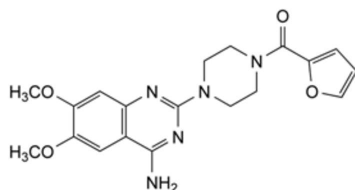
J. R = CO-CH(OH)-CH_2-CH_2-CH_3 : 1-(4-amino-6,7-diméthoxy-quinazolin-2-yl)-4-[(2*RS*)-2-hydroxypentanoyl]pipérazine,



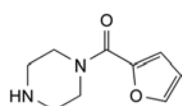
E. 2,2′-(pipérazine-1,4-diyl)bis(6,7-diméthoxyquinazolin-4-amine),



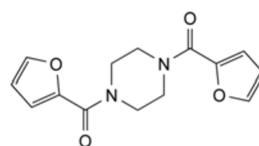
I. 1-(4-amino-6,7-diméthoxyquinazolin-2-yl)-4-[[(2*RS*,5*S*)-5-méthyltétrahydrofuran-2-yl]carbonyl]pipérazine,



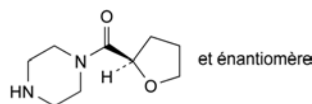
K. 1-(4-amino-6,7-diméthoxyquinazolin-2-yl)-4-(furan-2-ylcarbonyl)pipérazine (prazosine),



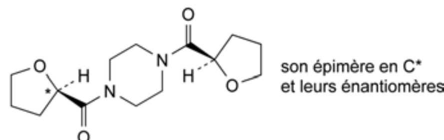
L. 1-(furan-2-ylcarbonyl)pipérazine,



M. 1,4-bis(furan-2-ylcarbonyl)pipérazine,



N. 1-[[(2*RS*)-tétrahydrofuran-2-yl]carbonyl]pipérazine,

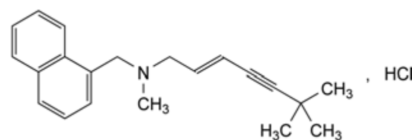


O. 1,4-bis[(tétrahydrofuran-2-yl)carbonyl]pipérazine.

01/2010:1734

TERBINAFINE (CHLORHYDRATE DE)

Terbinafini hydrochloridum



$C_{21}H_{26}ClN$ M_r 327,9
[78628-80-5]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (2*E*)-*N*,6,6-triméthyl-*N*-(naphtalén-1-ylméthyl)hept-2-én-4-yn-1-amine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble ou peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol, peu soluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de terbinafine SCR*.

B. Le chlorhydrate de terbinafine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*). Utilisez de l'*éthanol anhydre R* comme solvant.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Mélange de solvants A : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*).

Mélange de solvants B : *acétonitrile R, méthanol R* (40:60 *V/V*).

Solution tampon. Prélevez 2,0 mL de *triéthylamine R1* et complétez à 950 mL avec de l'*eau R*. Ajustez à pH 7,5 avec un mélange de 5 volumes d'*acide acétique glacial R* et de 95 volumes d'*eau R*, puis complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de chlorhydrate de terbinafine dans le mélange de solvants A et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants A.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *terbinafine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés B et E) dans 10,0 mL du mélange de solvants A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* à particules sphériques (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution tampon, mélange de solvants B (30:70 *V/V*),
– *phase mobile B* : solution tampon, mélange de solvants B (5:95 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4	100	0
4 - 25	100 → 0	0 → 100
25 - 30	0	100

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *terbinafine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés B et E.

Rétention relative par rapport à la terbinafine (temps de rétention = environ 15 min) : impureté B = environ 0,9 ; impureté E = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté B et à la terbinafine.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté E par 0,5,
– *impureté B* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
– *impureté E* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de terbinafine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de terbinafine.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de terbinafine dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 32,79 mg de $C_{21}H_{26}ClN$.

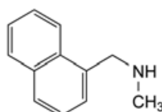
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

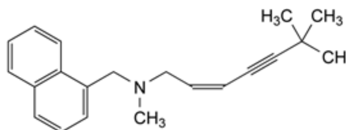
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, E.

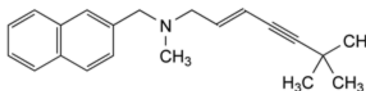
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, C, D, F.*



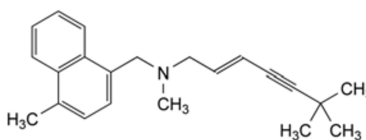
A. *N*-méthyl-*C*-(naphtalén-1-yl)méthanamine,



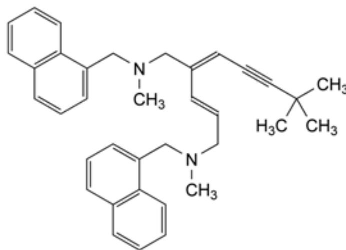
B. (2*Z*)-*N*,6,6-triméthyl-*N*-(naphtalén-1-ylméthyl)hept-2-én-4-yn-1-amine (*cis*-terbinafine),



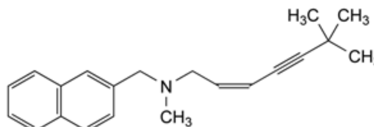
C. (2*E*)-*N*,6,6-triméthyl-*N*-(naphtalén-2-ylméthyl)hept-2-én-4-yn-1-amine (*trans*-isoterbinafine),



D. (2*E*)-*N*,6,6-triméthyl-*N*-[(4-méthylnaphtalén-1-yl)méthyl]hept-2-én-4-yn-1-amine (4-méthylterbinafine),



E. (2*E*,4*E*)-4-(4,4-diméthylpent-2-yn-1-ylidène)-*N*,*N'*-diméthyl-*N*,*N'*-bis(naphtalén-1-ylméthyl)pent-2-ène-1,5-diamine,

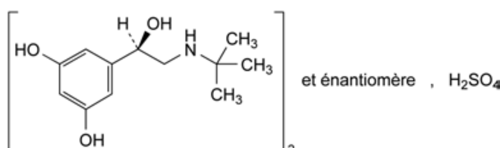


F. (2*Z*)-*N*,6,6-triméthyl-*N*-(naphtalén-2-ylméthyl)hept-2-én-4-yn-1-amine (*cis*-isoterbinafine).

01/2008:0690
corrigé 6.0

TERBUTALINE (SULFATE DE)

Terbutalini sulfas



$C_{24}H_{40}N_2O_{10}S$ M_r 548,7
[23031-32-5]

DÉFINITION

Sulfate de bis[(1*RS*)-1-(3,5-dihydroxyphényl)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]éthanol].

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le sulfate de terbutaline présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *sulfate de terbutaline SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol exempt d'aldéhyde R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. 5 mL de solution S (voir Essai) donnent la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de sulfate de terbutaline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 400 nm sous une épaisseur de 2 cm est au maximum de 0,11.

Acidité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 1,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0.10° à + 0.10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 75,0 mg de sulfate de terbutaline dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 7,5 mg d'*impureté C de terbutaline SCR* et 22,5 mg de *sulfate de terbutaline SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 4,23 g d'*hexanesulfonate de sodium R* dans 770 mL d'une solution de formiate d'ammonium 0,050 M préparée comme suit : dissolvez 3,15 g de *formiate d'ammonium R* dans environ 980 mL d'*eau R*, ajustez à pH 3,0 en ajoutant environ 8 mL d'*acide formique anhydre R*, et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*, puis ajoutez 230 mL de *méthanol R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 276 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention de la terbutaline.

Temps de rétention : impureté C = environ 9 min ; terbutaline = environ 11 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté C et à la terbutaline ; si nécessaire, ajustez la composition de la phase mobile, pour augmenter le temps de rétention, diminuez la teneur en méthanol.

Limites :

– *impureté C* : au maximum 2 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés A, B, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *somme des impuretés autres que C* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,02 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de sulfate de terbutaline.

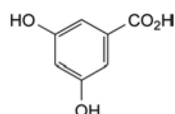
DOSAGE

Dissolvez en chauffant 0,400 g de sulfate de terbutaline dans 70 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

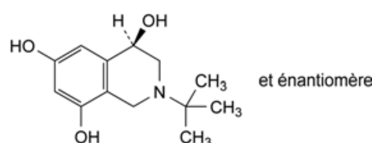
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 54,87 mg de $C_{24}H_{40}N_2O_{10}S$.

IMPURETÉS

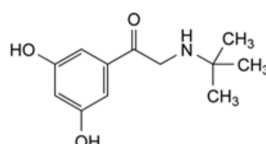
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D*.



A. acide 3,5-dihydroxybenzoïque (acide α-résorcylique),

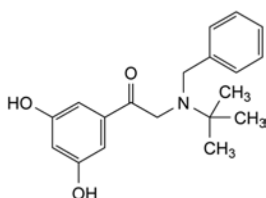


B. (4*RS*)-2-(1,1-diméthyléthyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-4,6,8-triol,



C. 1-(3,5-dihydroxyphényl)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-éthanone,

Monographies T-Z

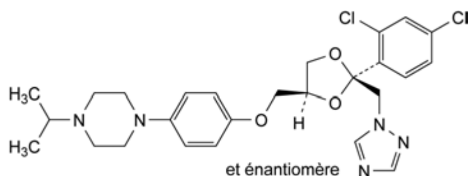


D. 2-[benzyl-(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-(3,5-dihydroxyphényl)éthanone.

01/2008:1270
corrigé 6.1

TERCONAZOLE

Terconazolum



$C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$ M_r 532,5
[67915-31-5]

DÉFINITION

1-[4-[[(2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-Dichlorophényl)-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényl]-4-(1-méthyléthyl)pipérazine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le terconazole présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *terconazole SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*acétone R,* évaporez à siccité dans un courant d'air et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 30 mg de terconazole dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 30 mg de *terconazole SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 30 mg de *terconazole SCR* et 30 mg de *kétoconazole SCR* dans du *méthanol R,* puis complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé pour CCM R*.

Phase mobile : *solution d'acétate d'ammonium R, dioxane R, méthanol R* (20:40:40 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : dans une cuve non saturée sur un parcours de 10 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud pendant 15 min.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à apparition des taches et examinez à la lumière du jour.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans un creuset de porcelaine, déposez 30 mg de terconazole et ajoutez 0,3 g de *carbonate de sodium anhydre R*. Chauffez sur une flamme nue pendant 10 min. Laissez refroidir, puis reprenez le résidu par 5 mL d'*acide nitrique dilué R* et filtrez. A 1 mL du filtrat ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 1,0 g de terconazole dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de terconazole dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *terconazole SCR* et 2,0 mg de *kétoconazole SCR* dans du *méthanol R,* puis complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,1 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 3,4 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	95 → 50	5 → 50
10 - 15	50	50

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Equilibrage : avec de l'*acétonitrile R1* pendant au moins 30 min, puis avec la phase mobile à la composition initiale pendant au moins 5 min.

Injection : 10 µL ; injectez du *méthanol R* comme blanc.

Temps de rétention : kétoconazole = environ 6 min ; terconazole = environ 7,5 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 13 entre les pics dus au kétoconazole et au terconazole ; si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile ou la programmation du gradient linéaire.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de terconazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de terconazole.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de terconazole dans 70 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes de *méthyléthylcétone R*, puis titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage au 2nd point d'inflexion (*2.2.20*).

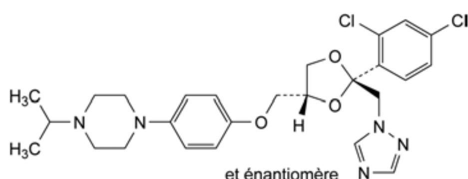
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 17,75 mg de $C_{26}H_{31}Cl_2N_5O_3$.

CONSERVATION

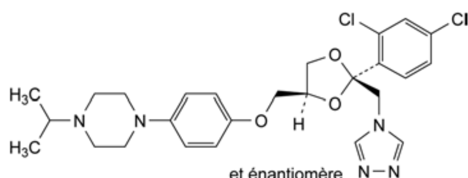
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. 1-[4-[[(2*RS*,4*RS*)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényl]-4-(1-méthyléthyl)pipérazine,

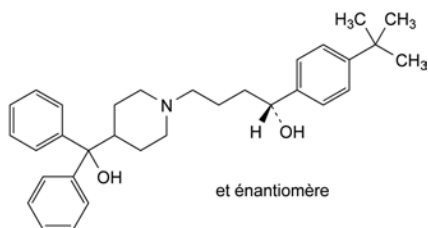


B. 1-[4-[[(2*RS*,4*SR*)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-[(4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)méthyl]-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényl]-4-(1-méthyléthyl)pipérazine.

01/2008:0955
corrigé 6.1

TERFÉNADINE

Terfenadinum



$C_{32}H_{41}NO_2$ M_r 471,7
[50679-08-8]

DÉFINITION

(1*RS*)-1-[4-(1,1-Diméthyléthyl)phényl]-4-[4-(hydroxy-diphénylméthyl)pipéridin-1-yl]butan-1-ol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans le méthanol. La terfénadine est très peu soluble dans l'acide chlorhydrique dilué.

La terfénadine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 146 °C à 152 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de terfénadine dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 259 nm.

Epaulements : à 253 nm et 270 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 13,5 à 14,9.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *terfénadine SCR*.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de terfénadine dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg de *terfénadine SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (10:90 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 15 mg de terfénadine dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 15 mg d'*impureté A de terfénadine SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. A 5,0 mL de cette solution, ajoutez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 0,1 g d'*iodure de potassium R* dans la phase mobile et complétez à 100 mL avec la phase mobile. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsylilé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : prélevez 600 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 1 litre avec la *solution tampon phosphate de diéthylammonium pH 6,0 R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 217 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention de la terfénadine.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la terfénadine et à l'impureté A ;
– *coefficient de distribution massique* : au minimum 2,0 pour le pic dû à la terfénadine ; utilisez de l'*iodure de potassium R* comme composé non retenu (solution témoin (d)).

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G, H, I, J* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,025 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,005 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous une pression ne dépassant pas 0,5 kPa à 60 °C sur 1,000 g de terfénadine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de terfénadine.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de terfénadine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

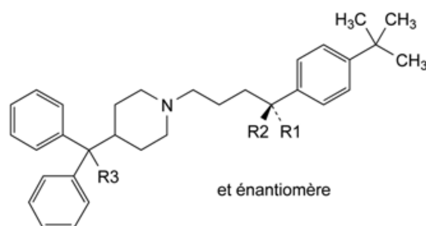
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 47,17 mg de $C_{32}H_{41}NO_2$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

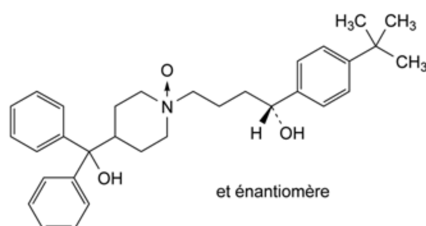
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J.



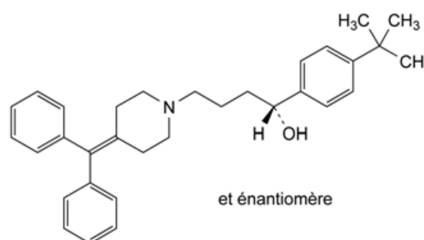
A. R1 + R2 = O, R3 = OH : 1-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-4-[4-(hydroxydiphénylméthyl)pipéridin-1-yl]butan-1-one,

B. R1 = OH, R2 = R3 = H : (1*RS*)-1-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-4-[4-(diphénylméthyl)pipéridin-1-yl]butan-1-ol,

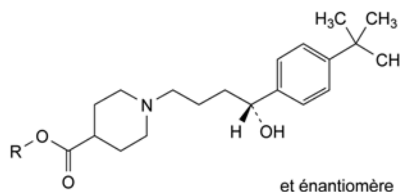
H. R1 = R2 = H, R3 = OH : [1-[4-[4-(1,1-diméthyléthyl)-phényl]butyl]pipéridin-4-yl]diphénylméthanol,



C. 1-oxyde de 1-[(4*RS*)-4-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-4-hydroxybutyl]-4-(hydroxydiphénylméthyl)pipéridine,

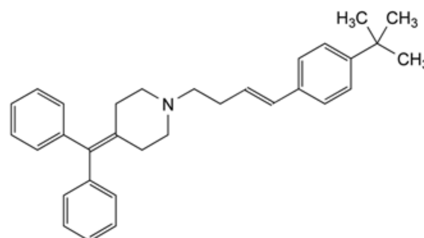


D. (1*RS*)-1-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-4-[4-(diphénylméthylène)pipéridin-1-yl]butan-1-ol,

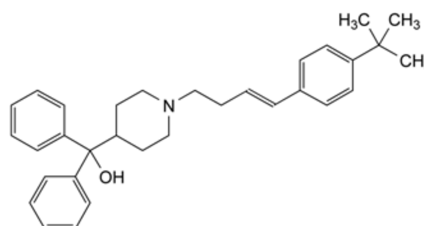


E. R = H : acide 1-[(4*RS*)-4-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-4-hydroxybutyl]pipéridine-4-carboxylique,

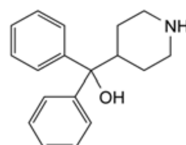
J. R = C_2H_5 : 1-[(4*RS*)-4-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]-4-hydroxybutyl]pipéridine-4-carboxylate d'éthyle,



F. 1-[4-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]but-3-ényl]-4-(diphénylméthylène)pipéridine,



G. [1-[4-[4-(1,1-diméthyléthyl)phényl]but-3-ényl]pipéridin-4-yl]diphénylméthanol,

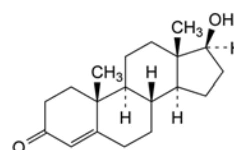


I. diphényl(pipéridin-4-yl)méthanol.

01/2008:1373
corrigé 7.0

TESTOSTÉRONE

Testosteronum



$C_{19}H_{28}O_2$ M_r 288,4
[58-22-0]

DÉFINITION

17β-Hydroxyandrost-4-én-3-one.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores à blanc-jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans les huiles grasses.

F : environ 155 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *testostérone SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 106 à + 114 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de testostérone dans de l'*éthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Impuretés D et F. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de testostérone dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 1 mg de *stanolone R* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Dans 1 ml de cette solution, dissolvez 10 mg de *testostérone pour identification de l'impureté D SCR* (testostérone additionnée d'environ 1 pour cent d'impureté D).

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R* (6-8 μm).

Préconditionnement (dans l'obscurité) : ajoutez environ 5 g de *nitrate d'argent R* pulvérisé à 100 mL de *méthanol R*. Placez la suspension sous agitation pendant 30 min. Filtrez ou décantez la suspension et plongez la plaque dans la solution de nitrate d'argent pendant au moins 30 min. Séchez la plaque à 75 °C pendant 30 min.

Une plaque préconditionnée peut être conservée dans l'obscurité pendant 5-7 jours.

Phase mobile : *acide acétique R, éthanol R, dioxane R, chlorure de méthylène R* (1:2:10:90 *V/V/V/V*).

Dépôt : 2 μL.

Développement : dans une cuve saturée, sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : laissez reposer à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 30 min.

Détection : pulvérisez une solution d'*acide toluènesulfonique R* à 200 g/L dans de l'*éthanol R* et chauffez à 105 °C pendant 10 min. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) montre 3 taches clairement séparées ; impureté D R_F = environ 0,5 ; testostérone R_F = environ 0,65 ; impureté F R_F = environ 0,7.

Limites :

– *impureté D* : s'il apparaît une tache due à l'impureté D, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *impureté F* : s'il apparaît une tache due à l'impureté F, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de testostérone dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *testostérone pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés C et I) dans 1 mL de *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm) à particules sphériques présentant un diamètre de pores de 15 nm,
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *eau pour chromatographie R, méthanol R* (45:55 *V/V*),
– *phase mobile B* : *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 4	100	0
4 - 24	100 → 60	0 → 40
24 - 53	60 → 0	40 → 100
53 - 55	0	100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 μL.

Rétention relative par rapport à la testostérone (temps de rétention = environ 18 min) : impureté G = environ 0,6 ; impureté H = environ 0,8 ; impureté A = environ 0,9 ; impureté I = environ 0,95 ; impureté C = environ 1,2 ; impureté E = environ 1,7 ; impureté J = environ 2,1 ; impureté B = environ 2,5.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum séparation à la ligne de base entre les pics dus à l'impureté I et à la testostérone.

Limites : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés C et I :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté I par 2,9,
– *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impureté I* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *impuretés A, B, E, G, H, J* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 1,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,6 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 0,500 g de testostérone.

DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg de testostérone dans de l'*alcool R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*alcool R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 241 nm.

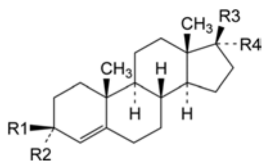
Calculez la teneur en $C_{19}H_{28}O_2$ en prenant 569 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J.

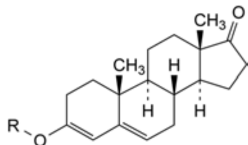


A. R1 + R2 = R3 + R4 = O : androst-4-ène-3,17-dione (androstènedione),

C. R1 + R2 = O, R3 = H, R4 = OH : 17α-hydroxyandrost-4-én-3-one (épitestostérone),

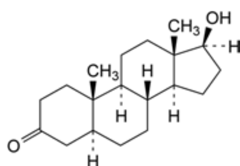
D. R1 = R3 = OH, R2 = R4 = H : androst-4-ène-3β,17β-diol (Δ4-androstènediol),

E. R1 + R2 = O, R3 = O-CO-CH_3, R4 = H : acétate de 3-oxoandrost-4-én-17β-yle (acétate de testostérone),

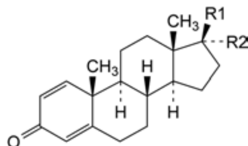


B. R = C_2H_5 : 3-éthoxyandrosta-3,5-dién-17-one (éther éthylique de l'énol d'androstènedione),

J. R = CH_3 : 3-méthoxyandrosta-3,5-dién-17-one (éther méthylique de l'énol d'androstènedione),

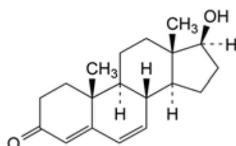


F. 17β-hydroxy-5α-androstan-3-one (androstanolone, stanolone),



G. R1 + R2 = O : androsta-1,4-diène-3,17-dione (androstadiènedione),

H. R1 = OH, R2 = H : 17β-hydroxyandrosta-1,4-dién-3-one (boldénone),

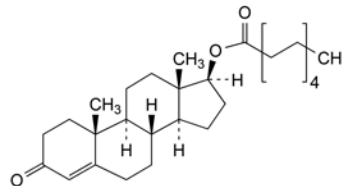


I. 17β-hydroxyandrosta-4,6-dién-3-one (Δ6-testostérone).

01/2008:1736

TESTOSTÉRONE (DÉCANOATE DE)

Testosteroni decanoas



$C_{29}H_{46}O_3$ M_r 442,7

DÉFINITION

Décanoate de 3-oxoandrost-4-én-17β-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone, dans le chlorure de méthylène et dans l'éthanol anhydre, facilement soluble dans les huiles grasses.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *décanoate de testostérone SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.
Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sont temps de rétention et à sa dimension au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,20 g de décanoate de testostérone dans 20 mL de *méthanol R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 75,0 à + 80,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,200 g de décanoate de testostérone dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de décanoate de testostérone dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *décanoate de testostérone pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E et F) dans 1 mL de phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 20,0 mg de *décanoate de testostérone SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *eau R, acétonitrile R* (5:95 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du décanoate de testostérone.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *décanoate de testostérone pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E et F.

Rétention relative par rapport au décanoate de testostérone (temps de rétention = environ 20 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,6 ; impuretés C et G = environ 0,79 ; impureté D = environ 0,83 ; impureté E = environ 1,3 ; impureté F = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés C et D.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,7 ;
– *impuretés A, B, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *somme des impuretés C et G* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Acide libre. Dissolvez 0,65 g de décanoate de testostérone dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R,* préalablement neutralisé en présence de *solution de bleu de bromothymol R3,* et titrez immédiatement par l'*hydroxyde de sodium 0,01 M* en présence de 0,1 mL d'une *solution de bleu de bromothymol R3.* Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,6 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa sur 1,000 g de décanoate de testostérone.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : 20 µL de solution à examiner et de solution témoin (c).

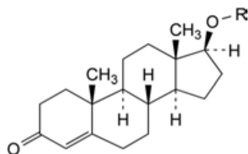
Calculez la teneur pour cent en $C_{29}H_{46}O_3$ à partir de la teneur déclarée du *décanoate de testostérone SCR.*

CONSERVATION

A une température de 2 °C à 8 °C.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.



A. R = H : testostérone,

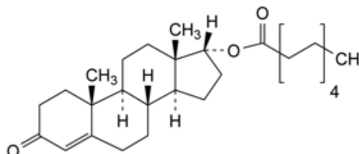
B. R = $CO-[CH_2]_6-CH_3$: octanoate de 3-oxoandrost-4-én-17β-yle (octanoate de testostérone),

C. R = $CO-[CH_2]_7-CH_3$: nonanoate de 3-oxoandrost-4-én-17β-yle (nonanoate de testostérone),

D. R = $CO-[CH_2]_8-CH=CH_2$: undéc-10-énoate de 3-oxoandrost-4-én-17β-yle (undécylénate de testostérone),

E. R = $CO-[CH_2]_9-CH_3$: undécanoate de 3-oxoandrost-4-én-17β-yle (undécanoate de testostérone),

F. R = $CO-[CH_2]_{10}-CH_3$: dodécanoate de 3-oxoandrost-4-én-17β-yle (laurate de testostérone),

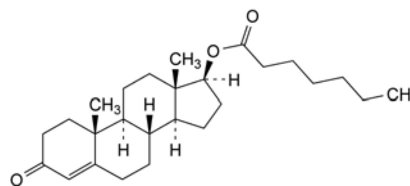


G. décanoate de 3-oxoandrost-4-én-17α-yle (décanoate d'épitestostérone).

01/2008:1048

TESTOSTÉRONE (ÉNANTATE DE)

Testosteroni enantas



$C_{26}H_{40}O_3$ M_r 400,6

[315-37-7]

DÉFINITION

Heptanoate de 3-oxoandrost-4-én-17β-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol anhydre, facilement soluble dans les huiles grasses.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 34 °C à 39 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *énantate de testostérone SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (10:90 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg d'énantate de testostérone dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*énantate de testostérone SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*énantate de testostérone SCR,* 5 mg de *décanoate de testostérone SCR* et 5 mg d'*isocaproate de testostérone SCR* dans le mélange de solvants, puis complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé* F_{254} *pour CCM R.*

Phase mobile : *eau R, acétonitrile R, 2-propanol R* (20:40:60 *V/V/V*).

Monographies T-Z

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air, puis à 100 °C pendant 10 min ; laissez refroidir.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Détection B : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* ; chauffez à 120 °C pendant 10 min et laissez refroidir ; examinez à la lumière du jour.

Résultats B : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est verte et semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 3 taches principales nettement séparées pour chaque méthode de visualisation.

D. A environ 25 mg d'énantate de testostérone, ajoutez 2 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 10 g/L dans le *méthanol R*. Chauffez à reflux pendant 1 h. Refroidissez. Ajoutez 10 mL d'*eau R* et acidifiez par l'*acide chlorhydrique dilué R* jusqu'à virage au rouge du *papier tournesol bleu R*. Filtrez et lavez le précipité avec une petite quantité d'*eau R*. Séchez le résidu à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 3 h. Le point de fusion (*2.2.14*) du résidu est de 150 °C à 153 °C.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 77 à + 82 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g d'énantate de testostérone dans du *dioxane R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Impureté A : au maximum 0,16 pour cent.

Dissolvez 0,50 g d'énantate de testostérone dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* préalablement neutralisé en présence de *solution de bleu de bromothymol R3*. Titrez immédiatement par l'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,6 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Impuretés C et D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (10:90 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g d'énantate de testostérone dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg de *propionate de testostérone SCR* dans le mélange de solvants, ajoutez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *acétate d'éthyle R, toluène R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution alcoolique d'acide sulfurique R* et chauffez à 120 °C pendant 10 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Limite :

– *impuretés C, D* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent).

Impureté B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg d'énantate de testostérone dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *caproate de testostérone SCR* (impureté B) dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. A 1 mL de cette solution, ajoutez 1 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,12 m, Ø = 4 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *eau R, acétonitrile R* (30:70 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *rétention relative* par rapport à l'énantate de testostérone : impureté B = environ 0,7.

Limite :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé dans un dessiccateur sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa sur 1,000 g d'énantate de testostérone.

DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg d'énantate de testostérone dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 241 nm.

Calculez la teneur en $C_{26}H_{40}O_3$ en prenant 422 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

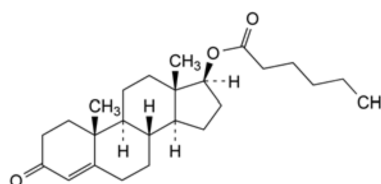
A l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

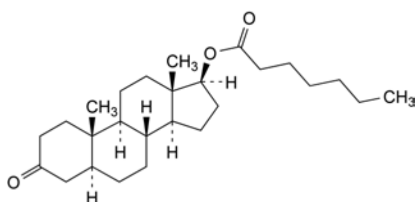


A. acide heptanoïque,

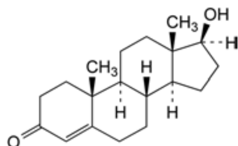


B. hexanoate de 3-oxoandrost-4-én-17β-yle (caproate de testostérone),

Monographies T-Z



C. heptanoate de 3-oxo-5α-androstan-17β-yle,

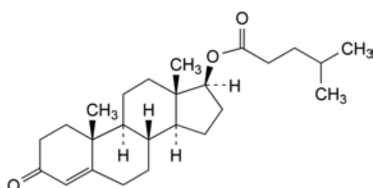


D. 17β-hydroxyandrost-4-én-3-one (testostérone).

01/2008:1737

TESTOSTÉRONE (ISOCAPROATE DE)

Testosteroni isocaproas



$C_{25}H_{38}O_3$ M_r 386,6

DÉFINITION

4-Méthylpentanoate de 3-oxoandrost-4-én-17β-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans les huiles grasses.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
 Comparaison : *isocaproate de testostérone SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.
 Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sont temps de rétention et à sa dimension au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,20 g d'isocaproate de testostérone dans 20 mL de *méthanol R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 82,0 à + 88,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,200 g d'isocaproate de testostérone dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg d'isocaproate de testostérone dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'*isocaproate de testostérone pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, E, F et G) dans 10 mL de phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 20,0 mg d'*isocaproate de testostérone SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : *eau R, acétonitrile R* (15:85 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (b).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'isocaproate de testostérone.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*isocaproate de testostérone pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, E, F et G.

Rétention relative par rapport à l'isocaproate de testostérone (temps de rétention = environ 14 min) : impureté A = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,4 ; impureté C = environ 0,5 ; impureté D = environ 0,7 ; impureté G = environ 0,8 ; impureté E = environ 1,1 ; impureté F = environ 1,4.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'isocaproate de testostérone.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F, G* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Acide libre. Dissolvez 0,44 g d'isocaproate de testostérone dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*, préalablement neutralisé en présence de *solution de bleu de bromothymol R3*, et titrez immédiatement par l'*hydroxyde de sodium 0,01 M* en présence de 0,1 mL d'une *solution de bleu de bromothymol R3*. Le virage de l'indicateur au bleu ne nécessite pas plus de 0,6 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa sur 1,000 g d'isocaproate de testostérone.

DOSAGE

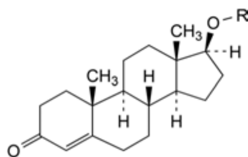
Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : 20 µL de solution à examiner et de solution témoin (c).

Calculez la teneur pour cent en $C_{25}H_{38}O_3$ à partir de la teneur déclarée de l'*isocaproate de testostérone SCR*.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G.



A. R = H : testostérone,

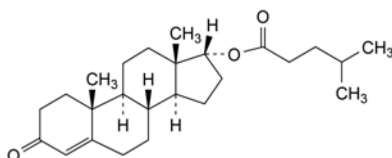
B. R = CO-CH_3 : acétate de 3-oxoandrost-4-én-17β-yle (acétate de testostérone),

C. R = CO-C_2H_5 : propionate de testostérone,

D. R = CO-CH$(CH_3)_2$: 2-méthylpropanoate de 3-oxoandrost-4-én-17β-yle (isobutyrate de testostérone),

E. R = CO-$[CH_2]_4$-CH_3 : hexanoate de 3-oxoandrost-4-én-17β-yle (caproate de testostérone),

F. R = CO-$[CH_2]_5$-CH_3 : énantate de testostérone,

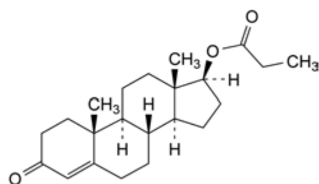


G. 4-méthylpentanoate de 3-oxoandrost-4-én-17α-yle (isocaproate d'épitestostérone).

01/2008:0297
corrigé 6.0

TESTOSTÉRONE (PROPIONATE DE)

Testosteroni propionas



$C_{22}H_{32}O_3$ M_r 344,5
[57-85-2]

DÉFINITION

Propanoate de 3-oxoandrost-4-én-17β-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans l'alcool, soluble dans les huiles grasses.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du propionate de testostérone de la Ph. Eur.*

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 84 à + 90 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de propionate de testostérone dans de l'*éthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de propionate de testostérone dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de propionate de testostérone et 2 mg d'*acétate de testostérone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *eau R, méthanol R* (20:80 *V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du propionate de testostérone.

Rétention relative par rapport au propionate de testostérone (temps de rétention = environ 9 min) : impureté C = environ 0,5 ; impureté A = environ 0,7 ; impureté D = environ 0,8 ; impureté B = environ 1,4.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus au propionate de testostérone et à l'impureté A.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 0,500 g de propionate de testostérone.

DOSAGE

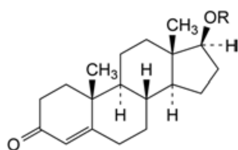
Dissolvez 25,0 mg de propionate de testostérone dans de l'*éthanol R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum à 240 nm.

Calculez la teneur en $C_{22}H_{32}O_3$ en prenant 490 comme valeur de l'absorbance spécifique.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

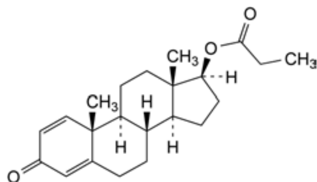
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *E.*



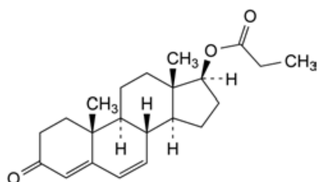
A. R = CO-CH_3 : acétate de 3-oxoandrost-4-én-17β-yle (acétate de testostérone),

B. R = CO-$CH(CH_3)_2$: 2-méthylpropanoate de 3-oxoandrost-4-én-17β-yle (isobutyrate de testostérone),

C. R = H : testostérone,



D. propanoate de 3-oxoandrosta-1,4-dién-17β-yle,

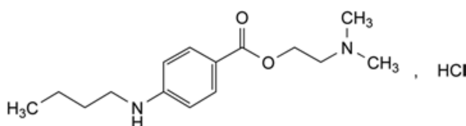


E. propanoate de 3-oxoandrosta-4,6-dién-17β-yle.

04/2008:0057

TÉTRACAÏNE (CHLORHYDRATE DE)

Tetracaini hydrochloridum



$C_{15}H_{25}ClN_2O_2$ M_r 300,8
[136-47-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 4-(butylamino)benzoate de 2-(diméthylamino)éthyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, faiblement hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

Le chlorhydrate de tétracaïne fond à environ 148 °C ; la substance peut se présenter sous 2 autres formes cristallines qui fondent respectivement vers 134 °C et 139 °C. Le mélange de ces formes fond de 134 °C à 147 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, D.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate de tétracaïne SCR*.

B. A 10 mL de solution S (voir Essai) ajoutez 1 mL de *solution de thiocyanate d'ammonium R*. Il se forme un précipité cristallin blanc. Laissez recristalliser dans l'*eau R* et desséchez à 80 °C pendant 2 h. Le point de fusion (*2.2.14*) du précipité est voisin de 131 °C.

C. A environ 5 mg de chlorhydrate de tétracaïne, ajoutez 0,5 mL d'*acide nitrique fumant R*. Evaporez au bain-marie à siccité. Laissez refroidir, dissolvez le résidu dans 5 mL d'*acétone R*. Ajoutez 1 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,1 M*. Il se développe une coloration violette.

D. La solution S donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de chlorhydrate de tétracaïne dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,5.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément et conservez-les à une température de 2-8 °C.*

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (20:80 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de tétracaïne dans le mélange de solvants et complétez à 50 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *tétracaïne pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B et C) dans 2 mL du mélange de solvants.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 30 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : dissolvez 1,36 g de *phosphate monopotassique R* dans de l'*eau R*, ajoutez 0,5 mL d'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
- *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	80	20
3 - 18	80 → 40	20 → 60
18 - 23	40	60

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 300 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *tétracaïne pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport à la tétracaïne (temps de rétention = environ 8 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 1,7 ; impureté C = environ 2,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à la tétracaïne et l'impureté B.

Limites :

- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,6 ; impureté C = 0,7 ;

– *impureté A* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ;
– *impuretés B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec de la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de tétracaïne.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de tétracaïne.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de tétracaïne dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

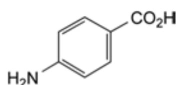
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 30,08 mg de $C_{15}H_{25}ClN_2O_2$.

CONSERVATION

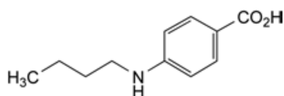
En récipient étanche et à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

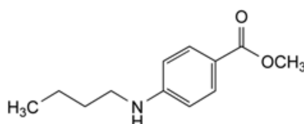
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. acide 4-aminobenzoïque,



B. acide 4-(butylamino)benzoïque,



C. 4-(butylamino)benzoate de méthyle.

04/2010:0644

TÉTRACOSACTIDE

Tetracosactidum

H-Ser–Tyr–Ser–Met–Glu–His–Phe–Arg–Trp–Gly–
Lys–Pro–Val–Gly–Lys–Lys–Arg–Arg–Pro–Val–
Lys–Val–Tyr–Pro-OH

$C_{136}H_{210}N_{40}O_{31}S$ M_r 2933
[16960-16-0]

DÉFINITION

Tétracosapeptide de synthèse dont la séquence en acides aminés est identique à celle des 24 premiers résidus de la corticotropine humaine. Le tétracosactide accroît la sécrétion des hormones corticoïdes par les surrénales. Il existe sous forme d'acétate.

Teneur : 90 pour cent à 102 pour cent (substance anhydre et exempte d'acide acétique). Par convention, 1 μg de tétracosactide correspond à 1 UI de tétracosactide.

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, blanche ou jaune.

Solubilité : assez soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des peptides apparentés.
Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Analyse des acides aminés (*2.2.56*). Pour l'hydrolyse, utilisez la méthode 1 et pour l'analyse, utilisez la méthode 1.
Exprimez la teneur de chaque acide aminé en moles. Calculez les proportions relatives des différents acides aminés en attribuant la valeur 3 à celle de la valine. Les valeurs obtenues se situent dans les limites suivantes : lysine 3,5 à 4,7 ; histidine 0,9 à 1,1 ; arginine 2,7 à 3,3 ; sérine 1,1 à 2,2 ; acide glutamique 0,9 à 1,1 ; proline 2,5 à 3,5 ; glycine 1,8 à 2,2 ; méthionine 0,9 à 1,1 ; tyrosine 1,7 à 2,2 ; phénylalanine 0,9 à 1,1. Les autres acides aminés ne sont présents qu'à l'état de traces.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 99 à – 109 (substance anhydre et exempte d'acide acétique).

Dissolvez 10,0 mg de tétracosactide dans 1,0 mL d'un mélange de 1 volume d'*acide acétique glacial R* et de 99 volumes d'*eau R*.

Absorbance (*2.2.25*) : 0,51 à 0,61 (substance anhydre et exempte d'acide acétique), déterminé au maximum d'absorption entre 240 nm et 280 nm, à 276 nm. Le rapport entre l'absorbance au maximum à 276 nm et celle à 248 nm est de 2,4 à 2,9.

Dissolvez 1,0 mg de tétracosactide dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 5,0 mL avec le même acide.

Peptides apparentés. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez une quantité exactement pesée de tétracosactide dans de l'*eau R* de façon à obtenir la même concentration que la solution témoin (a).

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *tétracosactide SCR* dans de l'*eau R* de façon à obtenir une concentration d'environ 1 mg/mL, comme indiqué dans la notice fournie avec l'étalon de référence.

Solution témoin (b). Pour la préparation *in situ* de l'impureté A, dissolvez 1,0 mg de tétracosactide dans 1 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 1 pour cent *V/V* et ajoutez 50 μL d'un mélange de 1 volume de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et de 999 volumes d'*eau R*, puis laissez reposer pendant 2 h.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 μm),
– *température* : 25 °C.

Phase mobile :
– *phase mobile A* : mélangez 5,0 mL d'*acide acétique glacial R*, 60 mL d'*acétonitrile R* et 5,0 g de *sulfate d'ammonium R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,

– *phase mobile B* : mélangez 5,0 mL d'*acide acétique glacial R*, 310 mL d'*acétonitrile R* et 5,0 g de *sulfate d'ammonium R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
– *phase mobile C* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)	Phase mobile C (pour cent *V/V*)
0 - 50	55 → 40	45 → 60	0
50 - 50,1	40 → 0	60 → 15	0 → 85
50,1 - 55	0	15	85
55 - 55,1	0 → 55	15 → 45	85 → 0
55,1 - 60	55	45	0

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 275 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *tétracosactide SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté B ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport au tétracosactide (temps de rétention = environ 26 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,95.

Conformité du système : solution témoin (a) :
– *rapport pic/vallée* : au minimum 3, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au tétracosactide.

Limites :
– *impureté A* : au maximum 3 pour cent,
– *impureté B* : au maximum 4 pour cent,
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 2,5 pour cent,
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 9 pour cent.

Acide acétique (*2.5.34*) : 8,0 pour cent à 13,0 pour cent.

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de tétracosactide dans un mélange de 5 volumes de phase mobile B et de 95 volumes de phase mobile A puis complétez à 10,0 mL avec le même mélange de phases mobiles.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 14,0 pour cent, déterminé sur 20,0-50,0 mg de tétracosactide.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 10 UI/mg, si le tétracosactide est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des peptides apparentés.

Calculez la teneur en $C_{136}H_{210}N_{40}O_{31}S$ en utilisant la teneur déclarée du *tétracosactide SCR*.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière et à une température de 2 °C à 8 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :
– la masse de peptide contenu dans le récipient,
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.

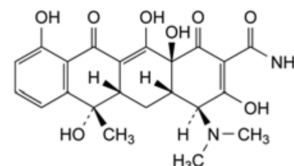
A. sulfoxyde de tétracosactide,

B. impureté non identifiée.

01/2008:0211
corrigé 6.0

TÉTRACYCLINE

Tetracyclinum



$C_{22}H_{24}N_2O_8$ M_r 444,4

[60-54-8]

DÉFINITION

(4*S*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-4-(Diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide.

Substance élaborée par certaines souches de *Streptomyces aerofaciens* ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 88,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol, assez soluble dans l'acétone. La tétracycline se dissout dans les solutions acides et alcalines diluées.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de tétracycline dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de tétracycline SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de tétracycline SCR*, 5 mg de *chlorhydrate de déméclocycline R* et 5 mg de *chlorhydrate d'oxytétracycline R* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé* F_{254} *pour CCM R.*

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R*, 20 volumes de *méthanol R* et 60 volumes d'une solution d'*acide oxalique R* à 63 g/L préalablement ajustée à pH 2 avec de l'*ammoniaque concentrée R*.

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 3 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. A environ 2 mg de tétracycline, ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration rouge-violet. A 2,5 mL d'*eau R*, ajoutez la solution. La coloration vire au jaune.

C. Dissolvez environ 10 mg de tétracycline dans un mélange de 1 mL d'*acide nitrique dilué R* et de 5 mL d'*eau R*. Agitez et ajoutez 1 mL de *solution de nitrate d'argent R2.* Si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus

intense que celle d'un mélange de 1 mL d'*acide nitrique dilué R*, de 5 mL d'*eau R* et de 1 mL de *solution de nitrate d'argent R2*.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 6,0.

Mettez en suspension 0,1 g de tétracycline dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 260 à – 280 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de tétracycline dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 50,0 mL avec le même acide.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de tétracycline dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *chlorhydrate de tétracycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (b). Dissolvez 12,5 mg de *chlorhydrate de 4-épitétracycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 50,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (c). Dissolvez 10,0 mg de *chlorhydrate d'anhydrotétracycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (d). Dissolvez 10,0 mg de *chlorhydrate de 4-épianhydrotétracycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 50,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (e). Mélangez 1,0 mL de solution témoin (a), 2,0 mL de solution témoin (b) et 5,0 mL de solution témoin (d), et complétez à 25,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solution témoin (f). Mélangez 40,0 mL de solution témoin (b), 20,0 mL de solution témoin (c) et 5,0 mL de solution témoin (d), et complétez à 200,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solution témoin (g). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 50,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (8 µm),
– *température* : 60 °C.

Phase mobile : pesez 80,0 g de *2-méthyl-2-propanol R* et transvasez dans une fiole jaugée de 1000 mL à l'aide de 200 mL d'*eau R* ; ajoutez 100 mL d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 35 g/L ajustée à pH 9,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R*, 200 mL d'une solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 10 g/L ajustée à pH 9,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 10 mL d'une solution d'*édétate de sodium R* à 40 g/L ajustée à pH 9,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* ; complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (e), (f) et (g).

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté A (1er pic) et à la tétracycline (2e pic) et au minimum 8,0 entre les pics dus à la tétracycline et à l'impureté D (3e pic) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) ; si nécessaire, ajustez la concentration en 2-méthyl-2-propanol de la phase mobile,
– *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (g),
– *facteur de symétrie* : au maximum 1,25 pour le pic dû à la tétracycline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e).

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (5,0 pour cent),
– *impureté B* (éluant sur la traînée du pic principal) : au maximum 0,4 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (2,0 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (1,0 pour cent),
– *impureté D* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

0,5 g de tétracycline satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 13,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de tétracycline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de tétracycline.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

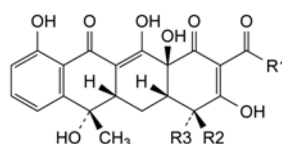
Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{22}H_{24}N_2O_8$.

CONSERVATION

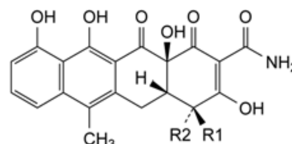
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. R1 = NH_2, R2 = H, R3 = $N(CH_3)_2$: (4*R*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (4-épitétracycline),

B. R1 = CH_3, R2 = $N(CH_3)_2$, R3 = H : (4*S*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-2-acétyl-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-4a,5a,6,12a-tétrahydrotétracène-1,11(4*H*,5*H*)-dione (2-acétyl-2-décarbamoyltétracycline),



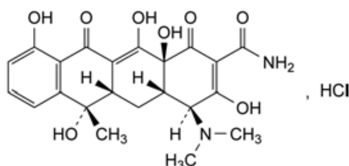
C. R1 = $N(CH_3)_2$, R2 = H : (4*S*,4a*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,10,11,12a-tétrahydroxy-6-méthyl-1,12-dioxo-1,4,4a,5,12,12a-hexahydrotétracène-2-carboxamide (anhydrotétracycline),

D. R1 = H, R2 = $N(CH_3)_2$: (4*R*,4a*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,10,11,12a-tétrahydroxy-6-méthyl-1,12-dioxo-1,4,4a,5,12,12a-hexahydrotétracène-2-carboxamide (4-épianhydrotétracycline).

01/2008:0210
corrigé 6.0

TÉTRACYCLINE (CHLORHYDRATE DE)

Tetracyclini hydrochloridum



$C_{22}H_{25}ClN_2O_8$ M_r 480,9
[64-75-5]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (4*S*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide.

Substance élaborée par certaines souches de *Streptomyces aerofaciens* ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune.

Solubilité : soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'acétone. Le chlorhydrate de tétracycline se dissout dans les solutions d'hydroxydes et de carbonates alcalins. Au repos, les solutions aqueuses se troublent par précipitation de la tétracycline.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de chlorhydrate de tétracycline dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de tétracycline SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de tétracycline SCR*, 5 mg de *chlorhydrate de déméclocycline R* et 5 mg de *chlorhydrate d'oxytétracycline R* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice octadécylsilylé F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R*, 20 volumes de *méthanol R* et 60 volumes d'une solution d'*acide oxalique R* à 63 g/L préalablement ajustée à pH 2 avec de l'*ammoniaque concentrée R*.

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 3 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

B. A environ 2 mg de chlorhydrate de tétracycline, ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique R*. Il se développe une coloration rouge-violet. A 2,5 mL d'*eau R*, ajoutez la solution. La coloration vire au jaune.

C. Le chlorhydrate de tétracycline donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 1,8 à 2,8.

Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate de tétracycline dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 240 à – 255 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de tétracycline dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate de tétracycline dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *chlorhydrate de tétracycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (b). Dissolvez 15,0 mg de *chlorhydrate de 4-épitétracycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 50,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (c). Dissolvez 10,0 mg de *chlorhydrate d'anhydrotétracycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (d). Dissolvez 10,0 mg de *chlorhydrate de 4-épianhydrotétracycline SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 50,0 mL avec le même acide.

Solution témoin (e). Mélangez 1,0 mL de solution témoin (a), 2,0 mL de solution témoin (b) et 5,0 mL de solution témoin (d) et complétez à 25,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solution témoin (f). Mélangez 20,0 mL de solution témoin (b), 10,0 mL de solution témoin (c) et 5,0 mL de solution témoin (d) et complétez à 200,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solution témoin (g). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 50,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (8 µm),
– *température* : 60 °C.

Phase mobile : pesez 80,0 g de *2-méthyl-2-propanol R* et transvasez dans une fiole jaugée de 1000 mL à l'aide de 200 mL d'*eau R* ; ajoutez 100 mL d'une solution de *phosphate dipotassique R* à 35 g/L ajustée à pH 9,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R*, 200 mL d'une solution d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* à 10 g/L ajustée à pH 9,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et 10 mL d'une solution d'*édétate de sodium R* à 40 g/L ajustée à pH 9,0 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* ; complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL ; injectez la solution à examiner et les solutions témoins (e), (f) et (g).

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté A (1er pic) et à la tétracycline (2e pic) et au minimum 8,0 entre les pics dus à la tétracycline et à l'impureté D (3e pic) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) ; si nécessaire, ajustez la concentration en 2-méthyl-2-propanol de la phase mobile,
– *rapport signal/bruit* : au minimum 3 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (g),
– *facteur de symétrie* : au maximum 1,25 pour le pic dû à la tétracycline dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e).

Limites :
– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (3,0 pour cent),
– *impureté B* (éluant sur la traînée du pic principal) : au maximum 0,5 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (1,5 pour cent),
– *impureté C* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,5 pour cent),
– *impureté D* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 50 ppm.

0,5 g de chlorhydrate de tétracycline satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 60 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 670 Pa pendant 3 h sur 1,000 g de chlorhydrate de tétracycline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de tétracycline.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,5 UI/mg, si le chlorhydrate de tétracycline est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

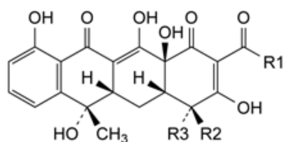
Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{22}H_{25}ClN_2O_8$.

CONSERVATION

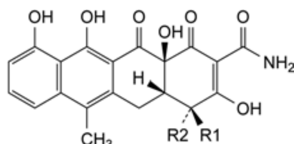
A l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS



A. R1 = NH_2, R2 = H, R3 = $N(CH_3)_2$: (4*R*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide (4-épitétracycline),

B. R1 = CH_3, R2 = $N(CH_3)_2$, R3 = H : (4*S*,4a*S*,5a*S*,6*S*,12a*S*)-2-acétyl-4-(diméthylamino)-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-4a,5a,6,12a-tétrahydrotétracène-1,11(4*H*,5*H*)-dione (2-acétyl-2-décarbamoyltétracycline),



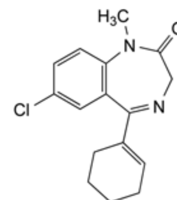
C. R1 = $N(CH_3)_2$, R2 = H : (4*S*,4a*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,10,11,12a-tétrahydroxy-6-méthyl-1,12-dioxo-1,4,4a,5,12,12a-hexahydrotétracène-2-carboxamide (anhydrotétracycline),

D. R1 = H, R2 = $N(CH_3)_2$: (4*R*,4a*S*,12a*S*)-4-(diméthylamino)-3,10,11,12a-tétrahydroxy-6-méthyl-1,12-dioxo-1,4,4a,5,12,12a-hexahydrotétracène-2-carboxamide (4-épianhydrotétracycline).

01/2008:1738
corrigé 7.0

TÉTRAZÉPAM

Tetrazepamum



$C_{16}H_{17}ClN_2O$ M_r 288,8
[10379-14-3]

DÉFINITION

7-Chloro-5-(cyclohex-1-ényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune pâle ou jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'acétonitrile.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du tétrazépam de la Ph. Eur.*

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de tétrazépam dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de tétrazépam et 5,0 mg d'*impureté C de tétrazépam SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :
– *phase mobile A* : mélangez 40 volumes d'*acétonitrile R* et 60 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 3,4 g/L,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 35	100	0
35 - 40	100 → 55	0 → 45
40 - 50	55	45

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 229 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système : solution témoin (a) :
– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au tétrazépam et à l'impureté C.

Monographies T-Z

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Dissolvez 0,750 g de tétrazépam dans 10 mL de *chlorure de méthylène R* et ajoutez 15 mL d'*eau R*. Agitez, puis laissez reposer jusqu'à séparation des phases. Prélevez 10 mL de la phase aqueuse et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution obtenue satisfait à l'essai limite des chlorures.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de tétrazépam.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de tétrazépam.

DOSAGE

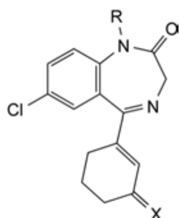
Dissolvez 0,230 g de tétrazépam dans 50,0 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 28,88 mg de $C_{16}H_{17}ClN_2O$.

CONSERVATION

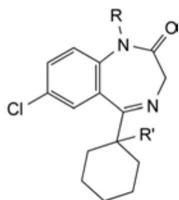
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. R = CH_3, X = O : 7-chloro-1-méthyl-5-(3-oxocyclohex-1-ényl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one,

E. R = H, X = H_2 : 7-chloro-5-(cyclohex-1-ényl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one,



B. R = R′ = H : 7-chloro-5-cyclohexyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one,

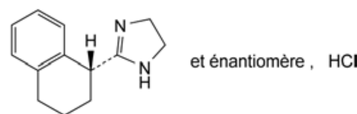
C. R = CH_3, R′ = H : 7-chloro-5-cyclohexyl-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one,

D. R = CH_3, R′ = Cl : 7-chloro-5-(1-chlorocyclohexyl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one.

01/2008:2101
corrigé 6.0

TÉTRYZOLINE (CHLORHYDRATE DE)

Tetryzolini hydrochloridum



$C_{13}H_{17}ClN_2$ M_r 236,7
[522-48-5]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 2-[(1*RS*)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, dans l'éthanol anhydre et dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans l'acétone.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de tétryzoline SCR*.

B. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de tétryzoline dans 10 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de tétryzoline dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de tétryzoline dans un mélange de 25 volumes d'*hydroxyde de sodium 1 M* et de 75 volumes de *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 25 volumes d'*hydroxyde de sodium 1 M* et de 75 volumes de *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec un mélange de 25 volumes d'*hydroxyde de sodium 1 M* et de 75 volumes de *méthanol R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (1 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Rapport de division : 1:40.

Débit : 2,5 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 8	160
	8 - 11	160 → 220
	11 - 15	220
Chambre à injection		220
Détecteur		220

Détection : ionisation de flamme.

Monographies T-Z

Injection : 1 μL.

Rétention relative par rapport à la tétryzoline (temps de rétention = environ 12 min) : impureté A = environ 0,5.

Conformité du système : solution témoin :

– *rapport signal/bruit* : au minimum 50 pour le pic principal.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de tétryzoline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de tétryzoline.

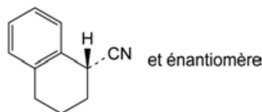
DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de tétryzoline dans 100 mL d'un mélange de 3 volumes d'*acide acétique anhydre R* et de 7 volumes d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 23,67 mg de $C_{13}H_{17}ClN_2$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

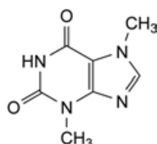


A. (1*RS*)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carbonitrile (α-cyanotétraline).

01/2008:0298
corrigé 6.0

THÉOBROMINE

Theobrominum



$C_7H_8N_4O_2$ M_r 180,2
[83-67-0]

DÉFINITION

La théobromine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 3,7-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre blanche ou sensiblement blanche, très peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol, peu soluble dans l'ammoniaque. La théobromine se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins et dans les acides minéraux.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Examinez la théobromine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *théobromine SCR*.

B. Dissolvez 20 mg environ de théobromine dans 2 mL d'*ammoniaque diluée R1* en chauffant légèrement, puis refroidissez. Ajoutez 2 mL de *solution de nitrate d'argent R2*. La solution reste limpide. Chauffez à ébullition pendant quelques minutes. Il se forme un précipité cristallin blanc.

C. La théobromine donne la réaction des xanthines (*2.3.1*).

ESSAI

Acidité. A 0,4 g de théobromine, ajoutez 20 mL d'*eau R* bouillante et chauffez à ébullition pendant 1 min. Laissez refroidir et filtrez. Ajoutez 0,05 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. La solution se colore en jaune ou en jaune-vert. Le virage au bleu de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner. A 0,2 g de théobromine finement pulvérisée, ajoutez 10 mL d'un mélange de 4 volumes de *méthanol R* et de 6 volumes de *chloroforme R*. Chauffez à reflux au bain-marie pendant 15 min, en agitant de temps en temps. Refroidissez et filtrez.

Solution témoin. Dissolvez 5 mg de *théobromine SCR* dans un mélange de 4 volumes de *méthanol R* et de 6 volumes de *chloroforme R*, puis complétez à 50 mL avec le même mélange de solvants.

Déposez séparément sur la plaque 10 μL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 10 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, de 30 volumes d'*acétone R*, de 30 volumes de *chloroforme R* et de 40 volumes de *butanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de théobromine satisfait à l'essai limite C des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de théobromine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de théobromine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

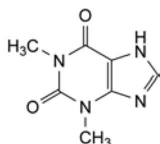
Dissolvez 0,150 g de théobromine dans 125 mL d'*eau R* bouillante. Laissez refroidir jusqu'à 50-60 °C et ajoutez 25 mL de *nitrate d'argent 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution de phénolphtaléine R* jusqu'à virage au rose.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 18,02 mg de $C_7H_8N_4O_2$.

01/2008:0299
corrigé 6.0

THÉOPHYLLINE

Theophyllinum



$C_7H_8N_4O_2$ — M_r 180,2
[58-55-9]

DÉFINITION

1,3-Diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La théophylline se dissout dans les solutions d'hydroxydes alcalins, dans l'ammoniaque et dans les acides minéraux.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 270 °C à 274 °C, déterminé sur la substance desséchée au préalable à 100-105 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence de la théophylline de la Ph. Eur.*

C. Chauffez 10 mg de théophylline avec 1,0 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 360 g/L dans un bain-marie à 90 °C pendant 3 min, puis ajoutez 1,0 mL de *solution d'acide sulfanilique diazoté R*. Une coloration rouge se développe lentement. Effectuez un essai à blanc.

D. Perte à la dessiccation (voir Essai).

E. La théophylline donne la réaction des xanthines (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez en chauffant 0,5 g de théophylline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, refroidissez et complétez à 75 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 50 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est rouge. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de théophylline dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *théobromine R* dans la phase mobile, ajoutez 5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec la phase mobile. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (7 μm).

Phase mobile : mélangez 7 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 93 volumes d'une solution d'*acétate de sodium R* à 1,36 g/L contenant 5,0 mL/L d'*acide acétique glacial R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 272 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention de la théophylline.

Rétention relative par rapport à la théophylline (temps de rétention = environ 6 min) : impureté C = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,4 ; impureté D = environ 0,5 ; impureté A = environ 2,5.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la théobromine et à la théophylline.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de théophylline satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de théophylline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de théophylline.

DOSAGE

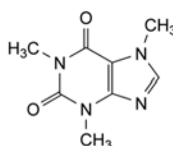
Dissolvez 0,150 g de théophylline dans 100 mL d'*eau R*. Ajoutez 20 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et agitez. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 18,02 mg de $C_7H_8N_4O_2$.

IMPURETÉS

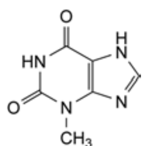
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *E, F.*

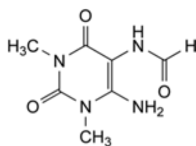


A. 1,3,7-triméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (caféine),

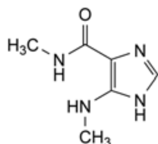
Monographies T-Z



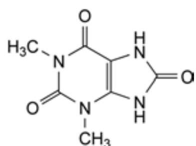
B. 3-méthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione,



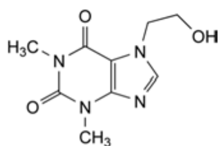
C. *N*-(6-amino-1,3-diméthyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydro-pyrimidin-5-yl)formamide,



D. *N*-méthyl-5-(méthylamino)-1*H*-imidazole-4-carboxamide (théophyllidine),



E. 1,3-diméthyl-7,9-dihydro-1*H*-purine-2,6,8(3*H*)-trione,

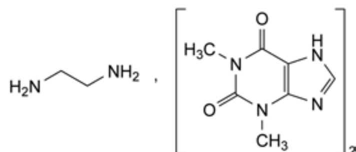


F. 7-(2-hydroxyéthyl)-1,3-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (étofylline).

07/2010:0300
corrigé 7.0

THÉOPHYLLINE-ÉTHYLÈNEDIAMINE ANHYDRE

Theophyllinum et ethylenediaminum anhydricum



$C_{16}H_{24}N_{10}O_4$ M_r 420,4
[317-34-0]

DÉFINITION

Teneur :

– *théophylline* ($C_7H_8N_4O_2$; M_r 180,2) : 84,0 pour cent à 87,4 pour cent (substance anhydre),
– *éthylènediamine* ($C_2H_8N_2$; M_r 60,1) : 13,5 pour cent à 15,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou faiblement jaunâtre, parfois granulée, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau (la solution se trouble par absorption de dioxyde de carbone), pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C, E.

Seconde identification : A, C, D, E, F.

Dissolvez 1,0 g de théophylline-éthylènediamine anhydre dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez, goutte à goutte et en agitant, 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Recueillez le précipité sur un filtre. Le précipité sert aux identifications A, B, D et F, le filtrat à l'identification C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 270 °C à 274 °C, déterminé sur le précipité lavé à l'*eau R* et desséché à 105 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : précipité, lavé à l'*eau R* et desséché à 105 °C.
Comparaison : *théophylline SCR*.

C. Au filtrat, ajoutez 0,2 mL de *chlorure de benzoyle R*, alcalinisez avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et agitez fortement. Recueillez le précipité sur un filtre, lavez avec 10 mL d'*eau R*, dissolvez dans 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* chaud et ajoutez 5 mL d'*eau R*. Il se forme un précipité. Lavé et desséché à 105 °C, le précipité présente un point de fusion (*2.2.14*) de 248 °C à 252 °C.

D. Chauffez au bain-marie à 90 °C pendant 3 min, environ 10 mg du précipité avec 1,0 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 360 g/L, puis ajoutez 1,0 mL de *solution d'acide sulfanilique diazoté R*. Une coloration rouge se développe lentement. Effectuez un essai à blanc.

E. Eau (voir Essai).

F. Le précipité donne la réaction des xanthines (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez en chauffant légèrement 0,5 g de théophylline-éthylènediamine anhydre dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 47 mg de théophylline-éthylènediamine anhydre dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *théobromine R* (impureté G) dans la phase mobile, ajoutez 5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec la phase mobile. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (7 µm).

Phase mobile : mélangez 7 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 93 volumes d'une solution d'*acétate de sodium R* à 1,36 g/L contenant 0,50 pour cent (*V/V*) d'*acide acétique glacial R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 272 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention de la théophylline.

Rétention relative par rapport à la théophylline (temps de rétention = environ 6 min) : impureté G = environ 0,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté G et à la théophylline.

Limites :

- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Solvant : *eau R*.

0,500 g de théophylline-éthylènediamine anhydre satisfait à l'essai H. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*. La substance précipite après l'addition de *solution tampon pH 3,5 R*. Complétez à 100 mL avec de l'*eau R*, la substance se redissout complètement.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 0,50 g de théophylline-éthylènediamine anhydre.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de théophylline-éthylènediamine anhydre.

DOSAGE

Ethylènediamine. Dissolvez 0,250 g de théophylline-éthylènediamine anhydre dans 30 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de vert de bromocrésol R* jusqu'à virage au vert.

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 3,005 mg de $C_2H_8N_2$.

Théophylline. Chauffez à l'étuve à 135 °C jusqu'à masse constante 0,200 g de théophylline-éthylènediamine anhydre. Dissolvez le résidu en chauffant dans 100 mL d'*eau R* et laissez refroidir. Ajoutez 20 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et agitez. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*.

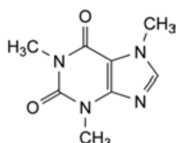
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 18,02 mg de $C_7H_8N_4O_2$.

CONSERVATION

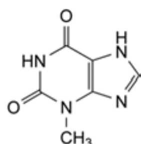
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

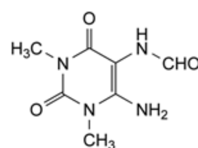
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C, D, E, F, G*.



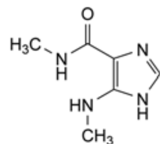
A. 1,3,7-triméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (caféine),



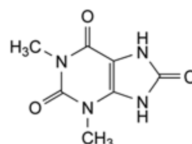
B. 3-méthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione,



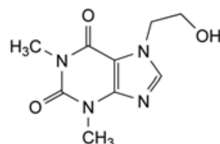
C. *N*-(6-amino-1,3-diméthyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)formamide,



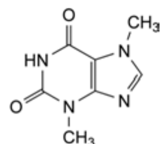
D. *N*-méthyl-5-(méthylamino)-1*H*-imidazole-4-carboxamide,



E. 1,3-diméthyl-7,9-dihydro-1*H*-purine-2,6,8(3*H*)-trione,



F. 7-(2-hydroxyéthyl)-1,3-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (étofylline),

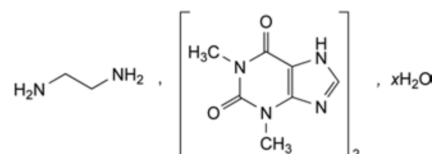


G. 3,7-diméthyl- 3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (théobromine).

07/2010:0301
corrigé 7.0

THÉOPHYLLINE-ÉTHYLÈNEDIAMINE HYDRATÉE

Theophyllinum et ethylenediaminum hydricum



$C_{16}H_{24}N_{10}O_4,xH_2O$ M_r 420,4 (substance anhydre)
[72487-55-9]

DÉFINITION

Teneur :

- *théophylline* ($C_7H_8N_4O_2$, M_r 180,2) : 84,0 pour cent à 87,4 pour cent (substance anhydre),
- *éthylènediamine* ($C_2H_8N_2$, M_r 60,1) : 13,5 pour cent à 15,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou faiblement jaunâtre, parfois granulée.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau (la solution se trouble par absorption de dioxyde de carbone), pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre.

Monographies T-Z

IDENTIFICATION

Première identification : B, C, E.

Seconde identification : A, C, D, E, F.

Dissolvez 1,0 g de théophylline-éthylènediamine hydratée dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez, goutte à goutte et en agitant, 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Recueillez le précipité sur un filtre. Le précipité sert aux identifications A, B, D et F, le filtrat à l'identification C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 270 °C à 274 °C, déterminé sur le précipité lavé à l'*eau R* et desséché à 105 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Préparation : précipité, lavé à l'*eau R* et desséché à 105 °C.

   Comparaison : *théophylline SCR*.

C. Au filtrat, ajoutez 0,2 mL de *chlorure de benzoyle R,* alcalinisez avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et agitez fortement. Recueillez le précipité sur un filtre, lavez avec 10 mL d'*eau R,* dissolvez dans 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* chaud et ajoutez 5 mL d'*eau R*. Il se forme un précipité. Lavé et desséché à 105 °C, le précipité présente un point de fusion (*2.2.14*) de 248 °C à 252 °C.

D. Chauffez au bain-marie à 90 °C pendant 3 min, environ 10 mg du précipité avec 1,0 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 360 g/L puis ajoutez 1,0 mL de *solution d'acide sulfanilique diazoté R*. Une coloration rouge se développe lentement. Effectuez un essai à blanc.

E. Eau (voir Essai).

F. Le précipité donne la réaction des xanthines (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez en chauffant légèrement 0,5 g de théophylline-éthylènediamine hydratée dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de théophylline-éthylènediamine hydratée dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *théobromine R* (impureté G) dans la phase mobile, ajoutez 5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec la phase mobile. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (7 µm).

Phase mobile : mélangez 7 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 93 volumes d'une solution d'*acétate de sodium R* à 1,36 g/L contenant 0,50 pour cent (*V/V*) d'*acide acétique glacial R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 272 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention de la théophylline.

Rétention relative par rapport à la théophylline (temps de rétention = environ 6 min) : impureté G = environ 0,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté G et à la théophylline.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Solvant : *eau R*.

0,500 g de théophylline-éthylènediamine hydratée satisfait à l'essai H. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*. La substance précipite après l'addition de *solution tampon pH 3,5 R*. Complétez à 100 mL avec de l'*eau R,* la substance se redissout complètement.

Eau (*2.5.12*) : 3,0 pour cent à 8,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g de théophylline-éthylènediamine hydratée.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de théophylline-éthylènediamine hydratée.

DOSAGE

Ethylènediamine. Dissolvez 0,250 g de théophylline-éthylènediamine hydratée dans 30 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de vert de bromocrésol R* jusqu'à virage au vert.

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 3,005 mg de $C_2H_8N_2$.

Théophylline. Chauffez à l'étuve à 135 °C jusqu'à masse constante 0,200 g de théophylline-éthylènediamine hydratée. Dissolvez le résidu en chauffant dans 100 mL d'*eau R* et laissez refroidir. Ajoutez 20 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et agitez. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*.

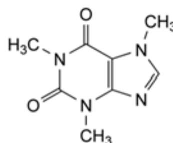
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 18,02 mg de $C_7H_8N_4O_2$.

CONSERVATION

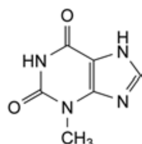
En récipient étanche et bien rempli, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C, D, E, F, G.*

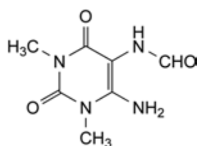


A. 1,3,7-triméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (caféine),

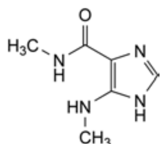


B. 3-méthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione,

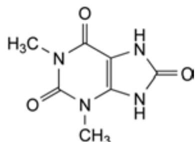
Monographies T-Z



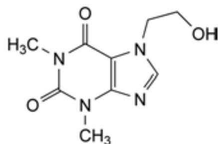
C. *N*-(6-amino-1,3-diméthyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)formamide,



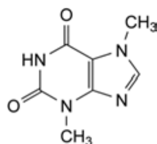
D. *N*-méthyl-5-(méthylamino)-1*H*-imidazole-4-carboxamide,



E. 1,3-diméthyl-7,9-dihydro-1*H*-purine-2,6,8(3*H*)-trione,



F. 7-(2-hydroxyéthyl)-1,3-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (étofylline),

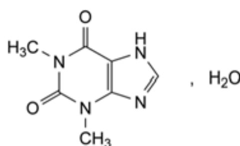


G. 3,7-diméthyl- 3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (théobromine).

01/2008:0302
corrigé 6.0

THÉOPHYLLINE MONOHYDRATÉE

Theophyllinum monohydricum



$C_7H_8N_4O_2,H_2O$ M_r 198,2
[5967-84-0]

DÉFINITION

1,3-Diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione monohydratée.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La théophylline monohydratée se dissout dans les solutions d'hydroxydes alcalins, dans l'ammoniaque et dans les acides minéraux.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 270 °C à 274 °C, déterminé sur la substance desséchée au préalable à 100-105 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : desséchez préalablement la théophylline monohydratée à 100-105 °C.
Comparaison : *spectre de référence de la théophylline de la Ph. Eur.*

C. Chauffez 10 mg de théophylline monohydratée avec 1,0 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 360 g/L dans un bain-marie à 90 °C pendant 3 min, puis ajoutez 1,0 mL de *solution d'acide sulfanilique diazoté R*. Une coloration rouge se développe lentement. Effectuez un essai à blanc.

D. Eau (voir Essai).

E. La théophylline monohydratée donne la réaction des xanthines (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez en chauffant 0,5 g de théophylline monohydratée dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, refroidissez et complétez à 75 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 50 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. La solution est rouge. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de théophylline monohydratée dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *théobromine R* dans la phase mobile, ajoutez 5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec la phase mobile. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec la phase mobile.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (7 μm).

Phase mobile : mélangez 7 volumes d'*acétonitrile pour chromatographie R* et 93 volumes d'une solution d'*acétate de sodium R* à 1,36 g/L contenant 5,0 mL/L d'*acide acétique glacial R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 272 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention de la théophylline.

Rétention relative par rapport à la théophylline (temps de rétention = environ 6 min) : impureté C = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,4 ; impureté D = environ 0,5 ; impureté A = environ 2,5.

Conformité du système : solution témoin (b) :
– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la théobromine et à la théophylline.

Limites :
– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de théophylline monohydratée satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 8,0 pour cent à 9,5 pour cent, déterminé sur 0,20 g de théophylline monohydratée.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de théophylline monohydratée.

DOSAGE

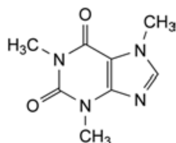
Dissolvez 0,160 g de théophylline monohydratée dans 100 mL d'*eau R*. Ajoutez 20 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* et agitez. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 18,02 mg de $C_7H_8N_4O_2$.

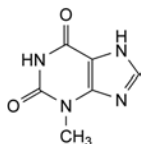
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

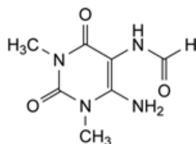
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: E, F.*



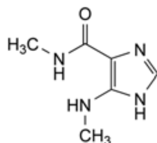
A. 1,3,7-triméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (caféine),



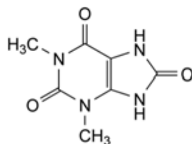
B. 3-méthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione,



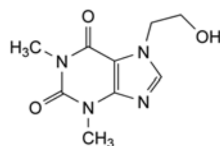
C. *N*-(6-amino-1,3-diméthyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)formamide,



D. *N*-méthyl-5-(méthylamino)-1*H*-imidazole-4-carboxamide (théophyllidine),



E. 1,3-diméthyl-7,9-dihydro-1*H*-purine-2,6,8(3*H*)-trione,

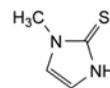


F. 7-(2-hydroxyéthyl)-1,3-diméthyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione (étofylline).

01/2008:1706
corrigé 6.0

THIAMAZOL

Thiamazolum



$C_4H_6N_2S$ M_r 114,2
[60-56-0]

DÉFINITION

1-Méthyl-1,3-dihydro-2*H*-imidazole-2-thione.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou brun pâle.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, facilement soluble ou soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 143 °C à 146 °C.

B. Dissolvez 25 mg de thiamazol dans 10 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 0,28 pour cent *V/V* et complétez à 50,0 mL avec la même solution. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide sulfurique R* à 0,28 pour cent *V/V*. Examinée de 200 nm à 300 nm (*2.2.25*), la solution présente 2 maximums d'absorption, à 211 nm et à 251 nm. Le rapport de l'absorbance mesurée au maximum d'absorption à 251 nm à celle mesurée au maximum d'absorption à 211 nm est de 2,5 à 2,7.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *thiamazol SCR*.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 mg de thiamazol dans du *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de *thiamazol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *2-méthylimidazole R* dans du *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 2,0 mL avec la solution à examiner.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R1, 2-propanol R, toluène R* (1:24:75 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– exposez la plaque aux vapeurs d'iode pendant 30 min ; le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de thiamazol dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de thiamazol dans du *chloroforme R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *chloroforme R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *chloroforme R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de thiamazol SCR,* 5,0 mg de *1-méthylimidazole R1* et 5,0 mg d'*impureté C de thiamazol SCR* dans du *chloroforme R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *chloroforme R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30,0 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* spécialement désactivé envers les composés basiques (épaisseur du film 0,5 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Débit : 1,5 mL/min.

Rapport de division : 3:20.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 2	100
	2 - 7	100 → 250
	7 - 22	250
Chambre à injection		150
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Rétention relative par rapport au thiamazol (temps de rétention = environ 6,5 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,4 ; impureté C = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté A et à l'impureté B.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de thiamazol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de thiamazol.

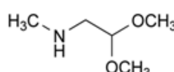
DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de thiamazol dans 75 mL d'*eau R*. Ajoutez 15,0 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M,* mélangez et ajoutez environ 30 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* en maintenant sous agitation. Continuez le titrage avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

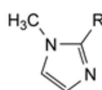
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 11,42 mg de $C_4H_6N_2S$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. 2,2-diméthoxy-*N*-méthyléthanamine,



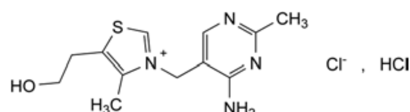
B. R = H : 1-méthyl-1*H*-imidazole,

C. R = SCH_3 : 1-méthyl-2-(méthylsulfanyl)-1*H*-imidazole.

01/2008:0303

THIAMINE (CHLORHYDRATE DE)

Thiamini hydrochloridum



$C_{12}H_{18}Cl_2N_4OS$ M_r 337,3

[67-03-8]

DÉFINITION

Chlorhydrate de chlorure de 3-[(4-amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-5-(2-hydroxyéthyl)-4-méthylthiazolium.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans le glycérol, peu soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate de thiamine SCR.*

B. Dissolvez environ 20 mg de chlorhydrate de thiamine dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*acide acétique dilué R* et 1,6 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M.* Chauffez au bain-marie pendant 30 min et laissez refroidir. Ajoutez 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R,* 10 mL de *solution de ferricyanure de potassium R,* 10 mL de *butanol R* et agitez énergiquement pendant 2 min. Dans la couche alcoolique supérieure, il se développe une fluorescence bleu clair intense, particulièrement en lumière ultraviolette à 365 nm. Répétez l'essai en utilisant 0,9 mL d'*hydroxyde*

de sodium 1 M et 0,2 g de *sulfite de sodium R* au lieu de 1,6 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*. Pratiquement aucune fluorescence n'est observée.

C. Le chlorhydrate de thiamine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de chlorhydrate de thiamine dans de l'*eau distillée R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 ou JV_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 5 mL avec de l'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 2,7 à 3,3.

Prélevez 2,5 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Ajoutez 5 volumes d'*acide acétique glacial R* à 95 volumes d'*eau R* et mélangez.

Solution à examiner. Dissolvez 0,35 g de chlorhydrate de thiamine dans 15,0 mL de solution A et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de chlorhydrate de thiamine et 5 mg d'*impureté E de thiamine SCR* dans 4 mL de solution A et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm) à particules sphériques, d'une surface spécifique de 350 m^2/g et d'un diamètre de pores de 10 nm,
– *température* : 45 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*hexanesulfonate de sodium R* à 3,764 g/L ajustée à pH 3,1 avec de l'*acide phosphorique R,*
– *phase mobile B* : *méthanol R2,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 25	90 → 70	10 → 30
25 - 33	70 → 50	30 → 50
33 - 40	50	50
40 - 45	50 → 90	50 → 10

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 248 nm.

Injection : 25 μL.

Rétention relative par rapport à la thiamine (temps de rétention = environ 30 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,9 ; impureté C = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,6 entre les pics dus à l'impureté E et à la thiamine.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent),
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,125 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 300 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 0,40 g de chlorhydrate de thiamine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de thiamine.

DOSAGE

Dissolvez 0,110 g de chlorhydrate de thiamine dans 5 mL d'*acide formique anhydre R* et ajoutez 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez immédiatement par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en effectuant le titrage dans les 2 min qui suivent. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 16,86 mg de $C_{12}H_{18}Cl_2N_4OS$.

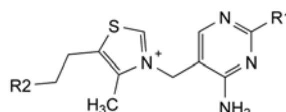
CONSERVATION

En récipient non métallique, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: D, E, F, G, H.*



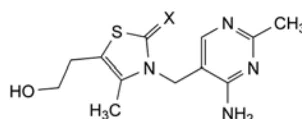
A. R1 = CH_3, R2 = O-SO_3^- : 3-[(4-amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-4-méthyl-5-[2-(sulfonatooxy)éthyl]thiazolium (ester sulfurique de thiamine),

B. R1 = H, R2 = OH : 3-[(4-aminopyrimidin-5-yl)méthyl]-5-(2-hydroxyéthyl)-4-méthylthiazolium (déméthylthiamine),

C. R1 = CH_3, R2 = Cl : 3-[(4-amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-5-(2-chloroéthyl)-4-méthylthiazolium (chlorothiamine),

F. R1 = C_2H_5, R2 = OH : 3-[(4-amino-2-éthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-5-(2-hydroxyéthyl)-4-méthylthiazolium (éthylthiamine),

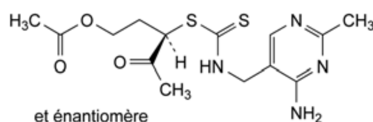
G. R1 = CH_3, R2 = O-CO-CH_3 : 5-[2-(acétyloxy)éthyl]-3-[(4-amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-4-méthylthiazolium (acétylthiamine),



D. X = O : 3-[(4-amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-5-(2-hydroxyéthyl)-4-méthylthiazol-2(3*H*)-one (oxothiamine),

E. X = S : 3-[(4-amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-5-(2-hydroxyéthyl)-4-méthylthiazol-2(3*H*)-thione (thioxothiamine),

Monographies T-Z

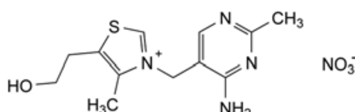


H. acétate de (3*RS*)-3-[[[(4-amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]thiocarbamoyl]sulfanyl]-4-oxopentyle (cétodithiocarbamate).

01/2008:0531
corrigé 6.0

THIAMINE (NITRATE DE)

Thiamini nitras



$C_{12}H_{17}N_5O_4S$ M_r 327,4
[532-43-4]

DÉFINITION

Nitrate de 3-[(4-amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-5-(2-hydroxyéthyl)-4-méthylthiazolium.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou petits cristaux incolores.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'eau bouillante, peu soluble dans l'alcool et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence du nitrate de thiamine de la Ph. Eur.*

B. Dissolvez environ 20 mg de nitrate de thiamine dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*acide acétique dilué R* et 1,6 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*. Chauffez au bain-marie pendant 30 min et laissez refroidir. Ajoutez 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R,* 10 mL de *solution de ferricyanure de potassium R* et 10 mL de *butanol R* et agitez énergiquement pendant 2 min. Dans la couche alcoolique supérieure, il se développe une fluorescence bleu clair intense, particulièrement en lumière ultraviolette à 365 nm. Répétez l'essai en utilisant 0,9 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et 0,2 g de *sulfite de sodium R* au lieu de 1,6 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M.* Pratiquement aucune fluorescence n'est observée.

C. Environ 5 mg de nitrate de thiamine donnent la réaction des nitrates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de nitrate de thiamine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 6,8 à 7,6 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Ajoutez 5 volumes d'*acide acétique glacial R* à 95 volumes d'*eau R* et mélangez.

Solution à examiner. Dissolvez 0,35 g de nitrate de thiamine dans 15,0 mL de solution A et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de nitrate de thiamine et 5 mg d'*impureté E de thiamine SCR* dans 4 mL de solution A et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (4 µm) à particules sphériques, d'une surface spécifique de 350 m²/g et d'un diamètre de pores de 10 nm,
– *température* : 45 °C.

Phase mobile :
– *phase mobile A* : solution d'*hexanesulfonate de sodium R* à 3,764 g/L ajustée à pH 3,1 avec de l'*acide phosphorique R,*
– *phase mobile B* : *méthanol R2,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 25	90 → 70	10 → 30
25 - 33	70 → 50	30 → 50
33 - 40	50	50
40 - 45	50 → 90	50 → 10

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 248 nm.

Injection : 25 µL.

Rétention relative par rapport à la thiamine (temps de rétention = environ 30 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,9 ; impureté C = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (a) :
– *résolution* : au minimum 1,6 entre les pics dus à l'impureté E et à la thiamine.

Limites :
– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de nitrate de thiamine satisfait à l'essai limite D. Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de nitrate de thiamine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de nitrate de thiamine.

DOSAGE

Dissolvez 0,140 g de nitrate de thiamine dans 5 mL d'*acide formique anhydre R* et ajoutez 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez immédiatement par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en effectuant le titrage dans les 2 min qui suivent. Effectuez un titrage à blanc.

1,0 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 16,37 mg de $C_{12}H_{17}N_5O_4S$.

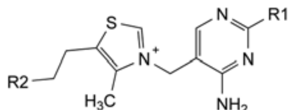
CONSERVATION

En récipient non métallique, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: D, E, F, G, H.*



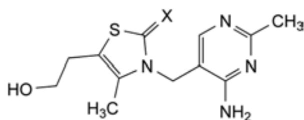
A. R1 = CH_3, R2 = $O-SO_3^-$: 3-[(4-amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-4-méthyl-5-[2-(sulfonatooxy)éthyl]thiazolium (ester sulfurique de thiamine),

B. R1 = H, R2 = OH : 3-[(4-aminopyrimidin-5-yl)méthyl]-5-(2-hydroxyéthyl)-4-méthylthiazolium (déméthylthiamine),

C. R1 = CH_3, R2 = Cl : 3-[(4-amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-5-(2-chloroéthyl)-4-méthylthiazolium (chlorothiamine),

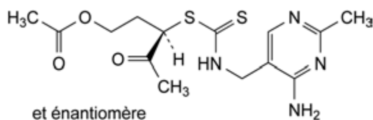
F. R1 = C_2H_5, R2 = OH : 3-[(4-amino-2-éthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-5-(2-hydroxyéthyl)-4-méthylthiazolium (éthylthiamine),

G. R1 = CH_3, R2 = $O-CO-CH_3$: 5-[2-(acétyloxy)éthyl]-3-[(4-amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-4-méthylthiazolium (acétylthiamine),



D. X = O : 3-[(4-amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-5-(2-hydroxyéthyl)-4-méthylthiazol-2(3*H*)-one (oxothiamine),

E. X = S : 3-[(4-amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-5-(2-hydroxyéthyl)-4-méthylthiazol-2(3*H*)-thione (thioxothiamine),

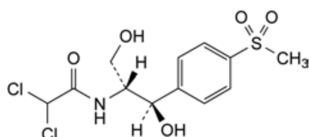


H. acétate de (3*RS*)-3-[[[(4-amino-2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]thiocarbamoyl]sulfanyl]-4-oxopentyle (cétodithiocarbamate).

01/2008:0109
corrigé 6.0

THIAMPHÉNICOL

Thiamphenicolum



$C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$ M_r 356,2
[15318-45-3]

DÉFINITION

2,2-Dichloro-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl-2-[4-(méthylsulfonyl)phényl]éthyl]acétamide.

Teneur : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine, cristalline, blanche ou blanc-jaune, ou cristaux.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, très soluble dans le diméthylacétamide, facilement soluble dans l'acétonitrile et dans le diméthylformamide, soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'acétone et dans l'éthanol anhydre, peu soluble dans l'acétate d'éthyle.

La solution dans l'éthanol anhydre est dextrogyre et la solution dans le diméthylformamide est lévogyre.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : desséchez au préalable la substance à examiner et la substance de référence à 100-105 °C pendant 2 h puis examinez sous forme de pastilles de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *thiamphénicol SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g de thiamphénicol dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 0,1 g de *thiamphénicol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

Phase mobile : *méthanol R, acétate d'éthyle R* (3:97 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 10 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à celle du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dans un creuset de porcelaine, introduisez 50 mg de thiamphénicol et ajoutez 0,5 g de *carbonate de sodium anhydre R*. Chauffez à feu nu pendant 10 min. Laissez refroidir et reprenez le résidu par 5 mL d'*acide nitrique dilué R*. Filtrez. A 1 mL du filtrat, ajoutez 1 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Acidité ou alcalinité. Agitez 0,1 g de thiamphénicol avec 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, puis ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*acide chlorhydrique 0,02 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,02 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 21 à – 24 (substance desséchée).

Dissolvez 1,25 g de thiamphénicol dans du *diméthylformamide R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Point de fusion (*2.2.14*) : 163 °C à 167 °C.

Absorbance (*2.2.25*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 20 mg de thiamphénicol dans de l'*eau R* en chauffant à environ 40 °C et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 2,5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R.*

Région spectrale : 240-300 nm pour la solution à examiner (a) ; 200-240 nm pour la solution à examiner (b).

Maximums d'absorption : à 266 nm et 273 nm pour la solution à examiner (a) ; à 224 nm pour la solution à examiner (b).

Monographies T-Z

Absorbances spécifiques aux maximums d'absorption :

- à 266 nm : 25 à 28 pour la solution à examiner (a),
- à 273 nm : 21,5 à 23,5 pour la solution à examiner (a),
- à 224 nm : 370 à 400 pour la solution à examiner (b).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Agitez 0,5 g de thiamphénicol avec 30 mL d'*eau R* pendant 5 min et filtrez.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

1,0 g de thiamphénicol satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de thiamphénicol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 2,0 g de thiamphénicol.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de thiamphénicol dans 30 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 20 mL d'une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 500 g/L, mélangez et chauffez à reflux pendant 4 h. Refroidissez, ajoutez 100 mL d'*eau R*, puis neutralisez avec de l'*acide nitrique dilué R*. Ajoutez 5 mL d'*acide nitrique dilué R* en excès. Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant une électrode indicatrice d'argent et une électrode de comparaison de sulfate mercureux ou toute autre électrode appropriée. Effectuez un essai à blanc.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 17,81 mg de $C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$.

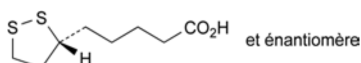
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:1648

THIOCTIQUE (ACIDE)

Acidum thiocticum



$C_8H_{14}O_2S_2$ — M_r 206,3
[1077-28-7]

DÉFINITION

Acide 5-[(3*RS*)-1,2-dithiolan-3-yl]pentanoïque.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline jaune.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, très soluble dans le diméthylformamide, facilement soluble dans le méthanol.

F : environ 61 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acide thioctique SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*).

Dissolvez 0,50 g d'acide thioctique dans une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 20 g/L et complétez à 10 mL avec la même solution.

Impureté B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g d'acide thioctique dans du *diméthylformamide R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg d'*acide thioctique contenant l'impureté B SCR* dans du *diméthylformamide R* et complétez à 1,0 mL avec le même solvant (solution d'impureté B à 1,0 pour cent).

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : solution d'*ammoniaque R* à 25 pour cent *V/V*, *eau R, acétate d'éthyle R, propanol R* (5:10:40:40 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à 50 °C pendant 20 min.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode pendant 30 min ou jusqu'à apparition des taches.

Conformité du système : solution témoin :

- le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées dues à l'impureté B (R_F = 0,0) et à l'acide thioctique (R_F = environ 0,3).

Limite :

- *impureté B* : s'il apparaît une tache due à l'impureté B, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1,0 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Protégez les solutions de la lumière.*

Mélange de solvants : un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 0,7 g/L préalablement ajustée à pH 3,6 avec de l'*acide phosphorique R*.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg d'acide thioctique dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*acide thioctique pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté A) dans le mélange de solvants et complétez à 5 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 50,0 mg d'*acide thioctique SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à blanc. Le mélange de solvants.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 35 °C.

Phase mobile : mélangez 8 volumes d'*acétonitrile R1*, 41 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 0,7 g/L préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*, et 51 volumes de *méthanol R*.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention de l'acide thioctique.

Rétention relative par rapport à l'acide thioctique (temps de rétention = environ 6 min) : impureté A = environ 2,2.

Conformité du système :

- *résolution* : au minimum 6,0 entre les pics dus à l'acide thioctique et à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
- *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 pour le pic dû à l'acide thioctique dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,6,
– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sous vide à 40 °C pendant 3 h sur 1,000 g d'acide thioctique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide thioctique.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (c).

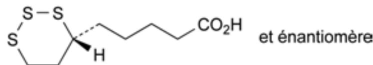
Calculez la teneur pour cent en $C_8H_{14}O_2S_2$ à partir de la surface des pics et de la teneur déclarée de l'*acide thioctique SCR*.

CONSERVATION

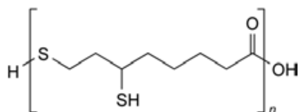
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. acide 5-[(4*RS*)-1,2,3-trithian-4-yl]pentanoïque,

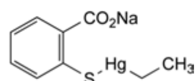


B. α-hydro-ω-hydroxypoly[sulfanediyl(3-sulfanyl-8-oxooctane-1,8-diyl)] (mélange de polymères d'acide thioctique).

01/2008:1625

THIOMERSAL

Thiomersalum



$C_9H_9HgNaO_2S$ M_r 404,8

[54-64-8]

DÉFINITION

Éthyl[2-sulfanylbenzoato(2-)-*O,S*]mercurate(1-) de sodium.

Teneur : 97,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble ou soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 103 °C à 115 °C.
Dissolvez 0,5 g de thiomersal dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Ajoutez 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Il se forme un précipité blanc. Lavez le précipité avec de l'*eau R* et desséchez-le sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *thiomersal SCR*.

C. Effectuez une combustion dans l'oxygène (*2.5.10*) sur 50 mg de thiomersal en utilisant comme solution absorbante un mélange de 1 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* et de 50 mL d'*eau R*. Ajoutez à la solution 5 mL d'*acide nitrique dilué R*. 0,1 mL de cette solution donne la réaction (a) du mercure (*2.3.1*). Ajoutez au reste de la solution 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, puis filtrez. 5 mL du filtrat, sans addition supplémentaire d'acide, donnent la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

D. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de thiomersal dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 6,0 à 8,0.

Prélevez 5 mL de la solution S et complétez à 50 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Composés inorganiques du mercure : au maximum 0,70 pour cent.

Protégez les solutions de la lumière pendant l'essai.

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de thiomersal dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 95,0 mg de *chlorure mercurique R* dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Préparation à examiner, préparation témoin et préparations à blanc. Etiquetez 5 fioles jaugées de 10 mL A, B, C, D et E. Introduisez 5 mL de solution à examiner dans les fioles A, B, C et D. Dans les fioles C et D, ajoutez 0,5 mL de solution témoin. Complétez le contenu des fioles A et C à 10 mL avec de l'*eau R* (préparations à blanc A et C). Complétez le contenu des fioles B et D à 10 mL avec une solution récemment préparée d'*iodure de potassium R* à 332 g/L (préparation à examiner B, préparation témoin D). Dans la fiole E, introduisez 5 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 332 g/L et complétez à 10 mL avec de l'*eau R* (préparation à blanc E). Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de chaque solution (A_a, A_b, A_c, A_d, A_e) à 323 nm en utilisant de l'*eau R* comme liquide de compensation.

Calculez la teneur en composés inorganiques du mercure, exprimée en Hg, à l'aide de l'expression :

$$\frac{(A_b - A_a - A_e) \times m_R \times 0,1847}{(A_d - A_c - A_b + A_a) \times m_T}$$

m_R = masse du chlorure mercurique dans la solution témoin en milligrammes,

m_T = masse de la substance à examiner en milligrammes.

Monographies T-Z

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé dans un dessiccateur sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 24 h sur 1,000 g de thiomersal.

DOSAGE

Introduisez 0,5 g de thiomersal dans un matras à minéralisation de 100 mL, ajoutez 5 mL d'*acide sulfurique R* et chauffez doucement jusqu'à carbonisation. Continuez de chauffer et ajoutez goutte à goutte de la *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R* jusqu'à décoloration du mélange. Complétez avec de l'*eau R*, évaporez jusqu'à apparition d'un léger dégagement de vapeurs, complétez à 10 mL avec de l'*eau R*, refroidissez et titrez par le *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* en présence de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2*.

1 mL de *thiocyanate d'ammonium 0,1 M* correspond à 20,24 mg de $C_9H_9HgNaO_2S$.

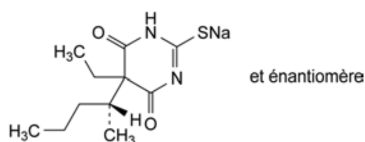
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0212

THIOPENTAL ET CARBONATE SODIQUES

Thiopentalum natricum et natrii carbonas



DÉFINITION

Le thiopental et carbonate sodiques est un mélange de 5-éthyl-5-[(1*RS*)-1-méthylbutyl]-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidine-4,6(1*H*,5*H*)-dione sodique ($C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$; M_r 264,3) et de carbonate de sodium anhydre, contenant l'équivalent de 84,0 pour cent au minimum et de 87,0 pour cent au maximum de thiopental et au minimum 10,2 pour cent et au maximum 11,2 pour cent de Na, tous deux calculés par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre blanc jaunâtre, hygroscopique, facilement soluble dans l'eau, partiellement soluble dans l'éthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, E.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Acidifiez 10 mL de solution S (voir Essai) avec de l'*acide chlorhydrique dilué R*. Il se produit une effervescence. Agitez avec 20 mL d'*éther R*. Recueillez la couche éthérée. Lavez-la avec 10 mL d'*eau R*, puis desséchez-la sur du *sulfate de sodium anhydre R*. Filtrez et évaporez le filtrat à siccité. Desséchez le résidu à 100-105 °C (résidu à examiner). Déterminez le point de fusion (*2.2.14*) du résidu à examiner. Mélangez en proportions égales ce résidu à du *thiopental SCR*, puis déterminez le point de fusion du mélange. La différence entre les 2 points de fusion observés vers 160 °C n'est pas supérieure à 2 °C.

B. Examinez le résidu obtenu dans l'identification A à partir de la substance à examiner par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *thiopental SCR*.

C. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

   Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

   Solution témoin. Dissolvez 85 mg de *thiopental SCR* dans 10 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

   Déposez séparément sur la plaque 10 µL de chaque solution. Mélangez 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, 15 volumes d'*alcool R* et 80 volumes de *chloroforme R*. Utilisez la couche inférieure comme phase mobile. Développez sur un parcours de 18 cm. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. La substance à examiner donne la réaction des barbituriques non substitués à l'azote (*2.3.1*).

E. La substance à examiner donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JV_3 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice GF_{254} R*.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant sans tenir compte d'un faible résidu éventuel.

Solution témoin. Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Déposez séparément sur la plaque 20 µL de chaque solution. Mélangez 5 volumes d'*ammoniaque concentrée R*, 15 volumes d'*alcool R* et 80 volumes de *chloroforme R*. Utilisez la couche inférieure comme phase mobile. Développez sur un parcours de 15 cm. Examinez immédiatement en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent). Ne tenez pas compte de la tache au point de dépôt.

Chlorures (*2.4.4*). A 5 mL de solution S, ajoutez 35 mL d'*eau R* et 10 mL d'*acide nitrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 25 mL d'*éther R*, puis rejetez la phase éthérée. Chauffez la phase aqueuse au bain-marie pour chasser l'éther. 15 mL de solution satisfont à l'essai limite des chlorures (330 ppm).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée sous vide par chauffage de 4 h à 100 °C sur 0,50 g de substance à examiner, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 2,5 pour cent.

DOSAGE

Sodium. Dissolvez 0,400 g de substance à examiner dans 30 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* jusqu'à virage au rouge. Faites bouillir doucement pendant 2 min. Laissez refroidir et, si nécessaire, continuez le titrage par l'*acide chlorhydrique 0,1 M* jusqu'à réapparition de la coloration rouge.

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 2,299 mg de Na.

Thiopental. Dissolvez 0,150 g de substance à examiner dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL d'*acide sulfurique dilué R* et agitez avec 4 fois 10 mL de *chloroforme R*. Réunissez les phases chloroformiques et filtrez. Evaporez le filtrat au bain-marie à siccité. Dissolvez le résidu dans 30 mL de *diméthylformamide R*, neutralisé au préalable. Ajoutez 0,1 mL d'une solution de *bleu de thymol R* à 2 g/L dans le *méthanol R*.

Titrez immédiatement par du *méthanolate de lithium 0,1 M* jusqu'à virage au bleu. Effectuez le titrage à l'abri du dioxyde de carbone de l'air.

1 mL de *méthanolate de lithium 0,1 M* correspond à 24,23 mg de $C_{11}H_{18}N_2O_2S$.

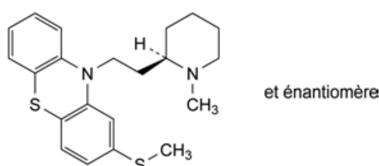
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:2005
corrigé 7.0

THIORIDAZINE

Thioridazinum



$C_{21}H_{26}N_2S_2$ M_r 370,6
[50-52-2]

DÉFINITION

10-[2-[(2*RS*)-1-Méthylpipéridin-2-yl]éthyl]-2-(méthylsulfanyl)-10*H*-phénothiazine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *thioridazine SCR*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,25 g de thioridazine dans du *méthanol R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 6 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai aussi rapidement que possible et à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de thioridazine dans du *méthanol R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *thioridazine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans 1,0 mL de *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* résistant aux bases jusqu'à pH 11.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *triéthylamine R1, acétonitrile R, eau R* (2:400:600 *V/V/V*) ;
– *phase mobile B* : *triéthylamine R1, acétonitrile R* (2:1000 *V/V*) ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	100	0
5 - 35	100 → 5	0 → 95
35 - 40	5	95

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 275 nm.

Injection : 25 μL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *thioridazine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et E.

Rétention relative par rapport à la thioridazine (temps de rétention = environ 30 min) : impureté D = environ 0,1 ; impureté A = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,5 ; impureté E = environ 0,6.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus aux impuretés C et B.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,9 ; impureté B = 2,4 ; impureté C = 0,5 ; impureté D = 1,5 ;
– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de thioridazine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 50 °C pendant 4 h sur 1,000 g de thioridazine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de thioridazine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de thioridazine dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 37,06 mg de $C_{21}H_{26}N_2S_2$.

CONSERVATION

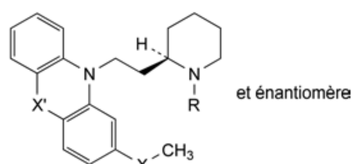
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour

démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *F.*



A. R = CH_3, X = X′ = SO_2 : 5,5-dioxyde de 10-[2-[(2*RS*)-1-méthylpipéridin-2-yl]éthyl]-2-(méthylsulfonyl)-10*H*-phénothiazine,

B. R = CH_3, X = SO, X′ = S : 10-[2-[(2*RS*)-1-méthylpipéridin-2-yl]éthyl]-2-(méthylsulfinyl)-10*H*-phénothiazine (mésoridazine),

C. R = CH_3, X = S, X′ = SO : 5-oxyde de 10-[2-[(2*RS*)-1-méthylpipéridin-2-yl]éthyl]-2-(méthylsulfanyl)-10*H*-phénothiazine,

D. R = CH_3, X = X′ = SO : 5-oxyde de 10-[2-[(2*RS*)-1-méthylpipéridin-2-yl]éthyl]-2-(méthylsulfinyl)-10*H*-phénothiazine,

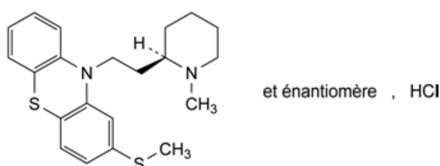
E. R = CH_3, X = SO_2, X′ = S : 10-[2-[(2*RS*)-1-méthylpipéridin-2-yl]éthyl]-2-(méthylsulfonyl)-10*H*-phénothiazine (sulforidazine),

F. R = H, X = X′ = S : 2-(méthylsulfanyl)-10-[2-[(2*RS*)-pipéridin-2-yl]éthyl]-10*H*-phénothiazine (northioridazine).

01/2008:0586
corrigé 7.0

THIORIDAZINE (CHLORHYDRATE DE)

Thioridazini hydrochloridum



$C_{21}H_{27}ClN_2S_2$ M_r 407,0
[130-61-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 10-[2-[(2*RS*)-1-méthylpipéridin-2-yl]éthyl]-2-(méthylsulfanyl)-10*H*-phénothiazine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de thioridazine SCR*.

B. 0,2 g de chlorhydrate de thioridazine donne la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Effectuez toutes les opérations à l'abri de la lumière.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 6 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de thioridazine dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de thioridazine dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai aussi rapidement que possible et à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de thioridazine dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *thioridazine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans 1,0 mL de *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) résistant aux bases jusqu'à pH 11.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *triéthylamine R1, acétonitrile R, eau R* (2:400:600 *V/V/V*),
– *phase mobile B* : *triéthylamine R1, acétonitrile R* (2:1000 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	100	0
5 - 35	100 → 5	0 → 95
35 - 40	5	95

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 275 nm.

Injection : 25 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *thioridazine pour conformité du système SCR* pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et E.

Rétention relative par rapport à la thioridazine (temps de rétention = environ 30 min) : impureté D = environ 0,1 ; impureté A = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,5 ; impureté E = environ 0,6 ; impureté F = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus aux impuretés C et B.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,9 ; impureté B = 2,4 ; impureté C = 0,5 ; impureté D = 1,5 ;
– *impuretés A, B, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de thioridazine dans 20 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec de la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de chlorhydrate de thioridazine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de thioridazine.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de thioridazine dans un mélange de 10 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 60 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 40,70 mg de $C_{21}H_{27}ClN_2S_2$.

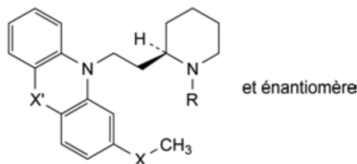
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *F.*



A. R = CH_3, X = X′ = SO_2 : 5,5-dioxyde de 10-[2-[(2*RS*)-1-méthylpipéridin-2-yl]éthyl]-2-(méthylsulfonyl)-10*H*-phénothiazine,

B. R = CH_3, X = SO, X′ = S : 10-[2-[(2*RS*)-1-méthylpipéridin-2-yl]éthyl]-2-(méthylsulfinyl)-10*H*-phénothiazine,

C. R = CH_3, X = S, X′ = SO : 5-oxyde de 10-[2-[(2*RS*)-1-méthylpipéridin-2-yl]éthyl]-2-(méthylsulfanyl)-10*H*-phénothiazine,

D. R = CH_3, X = X′ = SO : 5-oxyde de 10-[2-[(2*RS*)-1-méthylpipéridin-2-yl]éthyl]-2-(méthylsulfinyl)-10*H*-phénothiazine,

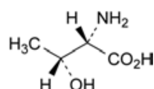
E. R = CH_3, X = SO_2, X′ = S : 10-[2-[(2*RS*)-1-méthylpipéridin-2-yl]éthyl]-2-(méthylsulfonyl)-10*H*-phénothiazine,

F. R = H, X = X′ = S : 2-(méthylsulfanyl)-10-[2-[(2*RS*)-pipéridin-2-yl]éthyl]-10*H*-phénothiazine.

01/2008:1049
corrigé 6.0

THRÉONINE

Threoninum



$C_4H_9NO_3$ M_r 119,1
[72-19-5]

DÉFINITION

La thréonine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide (2*S*,3*R*)-2-amino-3-hydroxybutanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, solubles dans l'eau, pratiquement insolubles dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez la thréonine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *thréonine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Mélangez 1 mL d'une solution de thréonine à 2 g/L avec 1 mL d'une solution de *periodate de sodium R* à 20 g/L. Ajoutez 0,2 mL de *pipéridine R* et 0,1 mL d'une solution de *nitroprussiate de sodium R* à 25 g/L. Il se développe une coloration bleue qui vire au jaune après quelques minutes.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de thréonine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 5,0 à 6,5.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 1,50 g de thréonine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de – 27,6 à – 29,0.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de thréonine dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 10 mL avec le même acide.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *thréonine SCR* dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1 pour cent *V/V* et complétez à 50 mL avec la même solution acide.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *thréonine SCR* et 10 mg de *proline SCR* dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1 pour cent *V/V* et complétez à 25 mL avec la même solution acide.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Laissez sécher la plaque à l'air. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 20 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du

Monographies T-Z

chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (200 ppm).

Sulfates (*2.4.13*). Dissolvez 0,5 g de thréonine dans de l'*eau distillée R* et complétez à 15 mL avec le même solvant. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Ammonium (*2.4.1*). 0,10 g de thréonine satisfait à l'essai limite B de l'ammonium (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,2 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*.

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,0 g de thréonine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 2,0 g de thréonine satisfont à l'essai limite C des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de thréonine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de thréonine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de thréonine dans 5 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 11,91 mg de $C_4H_9NO_3$.

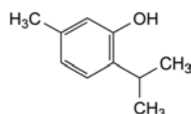
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0791

THYMOL

Thymolum



$C_{10}H_{14}O$ M_r 150,2

[89-83-8]

DÉFINITION

5-Méthyl-2-(méthyléthyl)phénol.

CARACTÈRES

Aspect : cristaux incolores.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, facilement soluble dans les huiles essentielles et dans les huiles grasses, assez soluble dans le glycérol. Le thymol se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 48 °C à 52 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*). *Comparaison* : *thymol SCR.*

C. Dissolvez en chauffant 0,2 g de thymol dans 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Ajoutez 0,2 mL de *chloroforme R* et chauffez au bain-marie. Il se développe une coloration violette.

D. Dissolvez environ 2 mg de thymol dans 1 mL d'*acide acétique anhydre R*. Ajoutez 0,15 mL d'*acide sulfurique R* et 0,05 mL d'*acide nitrique R*. Il se développe une coloration vert-bleu.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin IV (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin R_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de thymol dans 10 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Acidité. Dans une fiole conique de 100 mL à bouchon rodé, introduisez 1,0 g de thymol et 20 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition jusqu'à dissolution complète. Refroidissez, bouchez la fiole et agitez vigoureusement pendant 1 min. Ajoutez quelques cristaux de thymol pour amorcer la cristallisation. Agitez vigoureusement pendant 1 min et filtrez. A 5 mL du filtrat, ajoutez 0,05 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,05 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. La solution est jaune.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de thymol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Solution témoin (c). Prélevez 5 mL de solution témoin (b) et complétez à 10 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Colonne :

- *matériau* : verre ou acier,
- *dimensions* : l = 4 m, Ø = 2 mm,
- *phase stationnaire* : *terre d'infusoires pour chromatographie en phase gazeuse R*, imprégnée d'un mélange approprié pour la séparation des acides gras libres.

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 30 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 2	80
	2 - 22	80 → 240
	22 - 37	240
Chambre à injection		250
Détecteur		300

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *rapport signal/bruit* : au minimum 5 pour le pic principal.

Limites :

- *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Résidu à l'évaporation : au maximum 0,05 pour cent.

Evaporez au bain-marie 2,00 g de thymol, puis chauffez à l'étuve à 100-105 °C pendant 1 h. La masse du résidu est au maximum de 1,0 mg.

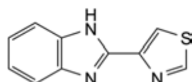
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0866

TIABENDAZOLE

Tiabendazolum



$C_{10}H_7N_3S$ M_r 201,2
[148-79-8]

DÉFINITION

Le tiabendazole contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 2-(thiazol-4-yl)-1*H*-benzimidazole, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène. Le tiabendazole se dissout dans les acides minéraux dilués. Le tiabendazole fond vers 300 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Dissolvez 25 mg de tiabendazole dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente 2 maximums d'absorption respectivement à 243 nm et à 302 nm. Le rapport entre l'absorbance mesurée au maximum à 302 nm et l'absorbance mesurée au maximum à 243 nm est de 1,8 à 2,1.

B. Examinez le tiabendazole par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *tiabendazole SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées en lumière ultraviolette à 254 nm. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez 5 mg environ de tiabendazole dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 5 mL avec le même acide. Ajoutez 3 mg de *dichlorhydrate de p-phénylènediamine R* et agitez jusqu'à dissolution. Ajoutez 0,1 g de *poudre de zinc R*, mélangez, laissez reposer pendant 2 min et ajoutez 5 mL de *solution de sulfate ferrique et d'ammonium R2*. Il se développe une coloration violet-bleu.

Monographies T-Z

ESSAI

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice HF_{254} R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de tiabendazole dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 2 mL de solution à examiner (a) et complétez à 20 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *tiabendazole SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1 mL de solution à examiner (b) et complétez à 25 mL avec du *méthanol R*.

Déposez séparément sur la plaque 20 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 2,5 volumes d'*eau R*, de 10 volumes d'*acétone R*, de 25 volumes d'*acide acétique glacial R* et de 62,5 volumes de *toluène R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) et une seule d'entre elles peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,4 pour cent).

***o*-Phénylènediamine**. Dans une fiole à bouchon rodé, introduisez 5,0 g de tiabendazole. Ajoutez 25 mL d'un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 2 volumes d'*eau R*. Agitez pendant 3 min. Filtrez sous vide sur verre fritté (16) (*2.1.2*). A 10 mL de filtrat, ajoutez 0,5 mL d'*acide chlorhydrique R* et 0,5 mL d'*acétylacétone R* et agitez jusqu'à obtention d'une solution limpide. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin R_7 (*2.2.2, Procédé I*) (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 1,0 g de tiabendazole satisfait à l'essai limite D des métaux lourds (20 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 1,00 g de tiabendazole, la teneur en eau n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de tiabendazole, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,2 pour cent.

DOSAGE

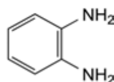
Dissolvez 0,150 g de tiabendazole dans 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,12 mg de $C_{10}H_7N_3S$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

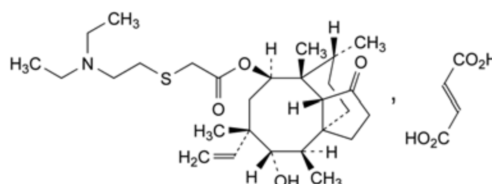


A. benzène-1,2-diamine.

01/2008:1659
corrigé 6.0

TIAMULINE (HYDROGÉNOFUMARATE DE) POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Tiamulini hydrogenofumaras ad usum veterinarium



$C_{32}H_{51}NO_8S$ M_r 610
[55297-96-6]

DÉFINITION

(*E*)-Hydrogénobutènedioate du [[2-(diéthylamino)éthyl]-sulfanyl]acétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou jaune pâle.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *hydrogénofumarate de tiamuline SCR.*

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 3,1 à 4,1.

Dissolvez 0,5 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon carbonate d'ammonium pH 10,0. Dissolvez 10,0 g de *carbonate d'ammonium R* dans de l'*eau R*, ajoutez 22 mL de *solution d'acide perchlorique R* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R.* Ajustez à pH 10,0 avec de l'*ammoniaque concentrée R1.*

Mélange de solvants : solution tampon carbonate d'ammonium pH 10,0, *acétonitrile R1* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,200 g d'*hydrogénofumarate de tiamuline SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 40,0 mg d'*acide fumarique R* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (d). Dissolvez 4 mg de *tiamuline pour identification des pics SCR* (hydrogénofumarate de tiamuline contenant les impuretés B, C, D, F, H et I) dans le mélange de solvants et complétez à 1 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 30 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R1,* solution tampon carbonate d'ammonium pH 10,0, *méthanol R1* (21:30:49 *V/V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 212 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la tiamuline.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *tiamuline pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés B et H.

Rétention relative par rapport à la tiamuline (temps de rétention = environ 18 min) : impureté G = environ 0,2 ; impureté A = environ 0,22 ; impureté H = environ 0,23 ; impureté I = environ 0,3 ; impureté J = environ 0,4 ; impureté K = environ 0,45 ; impureté B = environ 0,5 ; impureté L = environ 0,65 ; impureté C = environ 0,66 ; impureté F = environ 0,8 ; impureté M = environ 0,85 ; impureté D = environ 1,1 ; impureté S = environ 1,4 ; impureté T = environ 1,6 ; impureté E = environ 2,4.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- séparation jusqu'à la ligne de base entre les pics dus à la tiamuline et à l'impureté D.

Limites :

- *impuretés B, H* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
- *impuretés A, C, D, E, F, G, I, J, K, L, M, S, T* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
- *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics présents dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Perte à la dessiccation : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{32}H_{51}NO_8S$ à partir de la teneur déclarée de l'*hydrogénofumarate de tiamuline SCR.*

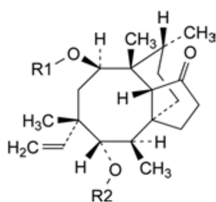
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, S, T.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: N, O, P, Q, R.*



A. R1 = R2 = H : (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5,8-dihydroxy-4,6,9,10-tétraméthyloctahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-1(4*H*)-one (mutiline),

G. R1 = CO-CH$_2$OH, R2 = H : hydroxyacétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle (pleuromutiline),

J. R1 = CO-CH$_3$, R2 = H : acétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle (14-acétate de mutiline),

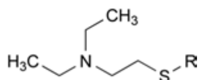
K. R1 = H, R2 = CO-CH$_3$: acétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-8-hydroxy-4,6,9,10-tétramethyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-5-yle (11-acétate de mutiline),

L. R1 = CO-CH$_2$-O-SO$_2$-C$_6$H$_4$-*p*CH$_3$, R2 = H : [[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy]acétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle (22-tosylate de pleuromutiline),

M. R1 = R2 = CO-CH$_3$: diacétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-5,8-diyle (11,14-diacétate de mutiline),

P. R1 = CO-CH$_2$-O-SO$_2$-C$_6$H$_5$, R2 = H : [(phénylsulfonyl)oxy]acétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle,

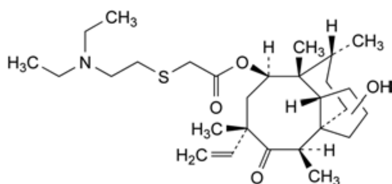
T. R1 = CO-CH$_2$-[S-CH$_2$-CH$_2$-]$_2$N(C$_2$H$_5$)$_2$, R2 = H : [[2-[[2-(diéthylamino)éthyl]sulfanyl]éthyl]sulfanyl]acétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle,



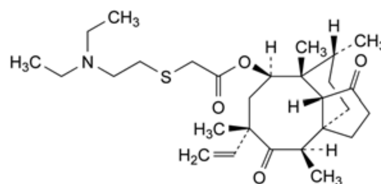
B. R = CH$_2$-C$_6$H$_5$: 2-(benzylsulfanyl)-*N,N*-diéthyléthanamine,

C. R = S-CH$_2$-CH$_2$-N(C$_2$H$_5$)$_2$: 2,2'-(disulfane-1,2-diyl)bis(*N,N*-diéthyléthanamine),

O. R = H : 2-(diéthylamino)éthanethiol,

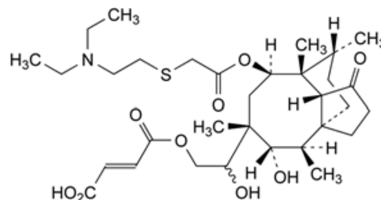


D. [[2-(diéthylamino)éthyl]sulfanyl]acétate de (3a*R*,4*R*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthénylhydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-5-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle,

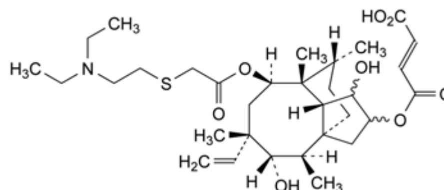


E. [[2-(diéthylamino)éthyl]sulfanyl]acétate de (3a*S*,4*R*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-4,6,9,10-tétraméthyl-1,5-dioxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle (11-oxotiamuline),

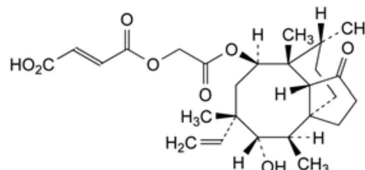
F. impureté de structure inconnue de rétention relative d'environ 0,8 ;



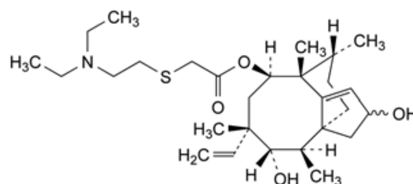
H. acide (2*E*)-4-[(2*RS*)-2-[(3a*S*,4*R*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-8-[[[[2-(diéthylamino)éthyl]sulfanyl]acétyl]oxy]-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-6-yl]-2-hydroxyéthoxy]-4-oxobut-2-énoïque (20-fumarate de 19,20-dihydroxytiamuline),



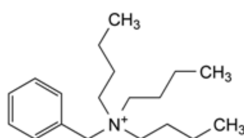
I. acide (2*E*)-4-[[(3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-8-[[[[2-(diéthylamino)éthyl]sulfanyl]acétyl]oxy]-6-éthényl-1,5-dihydroxy-4,6,9,10-tétraméthyldécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-2-yl]oxy]-4-oxobut-2-énoïque (2-fumarate de 2,3-dihydroxytiamuline),



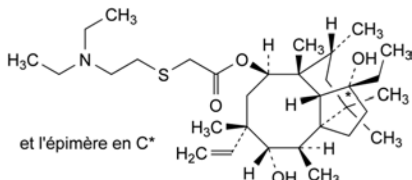
N. acide (2*E*)-4-[2-[[(3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yl]oxy]-2-oxoéthoxy]-4-oxobut-2-énoïque (22-fumarate de pleuromutiline),



Q. [[2-(diéthylamino)éthyl]sulfanyl]acétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,10*R*)-6-éthényl-2,5-dihydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-2,3,4,5,6,7,8,9-octahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle (3,4-didéshydro-2-hydroxytiamuline),



R. *N*-benzyl-*N*,*N*-dibutylbutan-1-aminium,

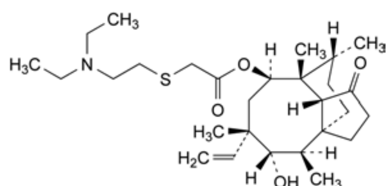


S. [[2-(diéthylamino)éthyl]sulfanyl]acétate de (1*RS*,3a*R*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-1-éthyl-1,5-dihydroxy-4,6,9,10,12,12-hexaméthyldécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle.

01/2008:1660
corrigé 6.5

TIAMULINE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Tiamulinum ad usum veterinarium



$C_{28}H_{47}NO_4S$ M_r 493,8
[55297-95-5]

DÉFINITION

[[2-(Diéthylamino)éthyl]sulfanyl]acétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,5 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : masse jaunâtre translucide, collante, légèrement hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence de la tiamuline de la Ph. Eur.*

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 420 nm est au maximum de 0,050.

Dissolvez 2,5 g de substance à examiner dans 50 mL de *méthanol R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon carbonate d'ammonium pH 10,0. Dissolvez 10,0 g de *carbonate d'ammonium R* dans de l'*eau R*, ajoutez 22 mL de *solution d'acide perchlorique R* et complétez à 1000,0 mL avec de l'*eau R*. Ajustez à pH 10,0 avec de l'*ammoniaque concentrée R1*.

Mélange de solvants : *acétonitrile R1*, solution tampon carbonate d'ammonium pH 10,0 (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,250 g d'*hydrogénofumarate de tiamuline SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 0,1 mL de *toluène R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Prélevez 0,1 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : *acétonitrile R1*, solution tampon carbonate d'ammonium pH 10,0, *méthanol R1* (21:30:49 *V/V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 212 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la tiamuline.

Rétention relative par rapport à la tiamuline (temps de rétention = environ 18 min) : impureté A = environ 0,22 ; impureté B = environ 0,5 ; impureté C = environ 0,66 ; impureté D = environ 1,1 ; impureté F = environ 1,6 ; impureté E = environ 2,4.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– séparation jusqu'à la ligne de base entre les pics dus à la tiamuline et à l'impureté D.

Limites :

– *impuretés A, B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (3,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics présents dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 80 °C sur 1,000 g de substance à examiner.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14, Méthode D*) : moins de 0,4 UI/mg, déterminé sur une solution à 1 mg/mL dans l'*éthanol anhydre R* (exempt d'endotoxines) dilué au 1:40 avec de l'eau pour essai des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{28}H_{47}NO_4S$, à partir de la teneur déclarée de l'*hydrogénofumarate de tiamuline SCR*.

CONSERVATION

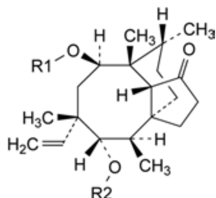
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la

monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R.*



A. R1 = R2 = H : (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5,8-dihydroxy-4,6,9,10-tétraméthyloctahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-1(4*H*)-one (mutiline),

G. R1 = CO-CH_2OH, R2 = H : hydroxyacétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle (pleuromutiline),

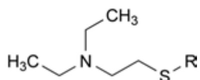
J. R1 = CO-CH_3, R2 = H : acétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle (14-acétate de mutiline),

K. R1 = H, R2 = CO-CH_3 : acétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-8-hydroxy-4,6,9,10-tétramethyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-5-yle (11-acétate de mutiline),

L. R1 = CO-CH_2-O-SO_2-C_6H_4-*p*CH_3, R2 = H : [[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy]acétate de (3aS,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle (22-tosylate de pleuromutiline),

M. R1 = R2 = CO-CH_3 : diacétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-5,8-diyle (11,14-diacétate de mutiline),

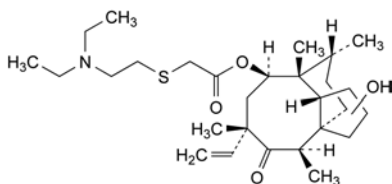
P. R1 = CO-CH_2-O-SO_2-C_6H_5, R2 = H : [(phénylsulfonyl)oxy]acétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle,



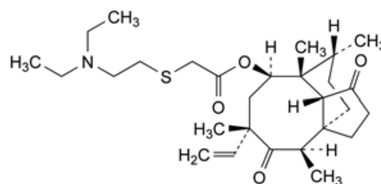
B. R = CH_2-C_6H_5 : 2-(benzylsulfanyl)-*N*,*N*-diéthyléthanamine,

C. R = S-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)$_2$: 2,2′-(disulfane-1,2-diyl)bis(*N*,*N*-diéthyléthanamine),

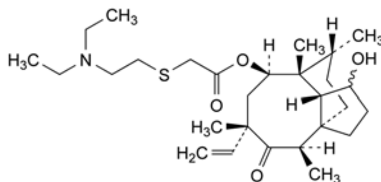
O. R = H : 2-(diéthylamino)éthanethiol,



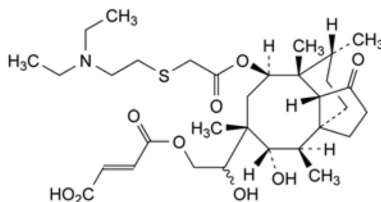
D. [[2-(diéthylamino)éthyl]sulfanyl]acétate de (3a*R*,4*R*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthénylhydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-5-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle,



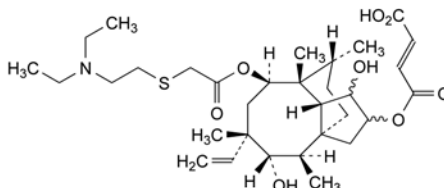
E. [[2-(diéthylamino)éthyl]sulfanyl]acétate de (3a*S*,4*R*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-4,6,9,10-tétraméthyl-1,5-dioxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle (11-oxotiamuline),



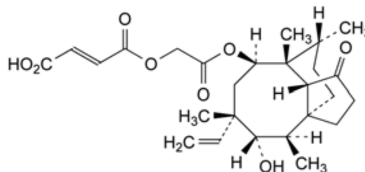
F. [[2-(diéthylamino)éthyl]sulfanyl]acétate de (1*RS*,3a*R*,4*R*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-1-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-5-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle (1-hydroxy-11-oxotiamuline),



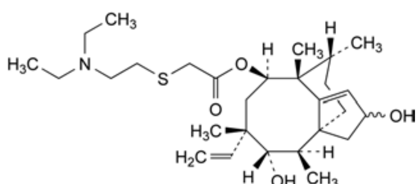
H. acide (2*E*)-4-[(2*RS*)-2-[(3a*S*,4*R*,5*S*,6*R*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-8-[[[[2-(diéthylamino)éthyl]sulfanyl]acétyl]oxy]-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-6-yl]-2-hydroxyéthoxy]-4-oxobut-2-énoïque (20-fumarate de 19,20-dihydroxytiamuline),



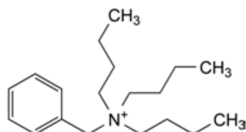
I. acide (2*E*)-4-[[(3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-8-[[[[2-(diéthylamino)éthyl]sulfanyl]acétyl]oxy]-6-éthényl-1,5-dihydroxy-4,6,9,10-tétraméthyldécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-2-yl]oxy]-4-oxobut-2-énoïque (2-fumarate de 2,3-dihydroxytiamuline),



N. acide (2*E*)-4-[2-[[(3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yl]oxy]-2-oxoéthoxy]-4-oxobut-2-énoïque (22-fumarate de pleuromutiline),



Q. [[2-(diéthylamino)éthyl]sulfanyl]acétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,10*R*)-6-éthényl-2,5-dihydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-2,3,4,5,6,7,8,9-octahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopentacyclooctén-8-yle (3,4-didéshydro-2-hydroxytiamuline),

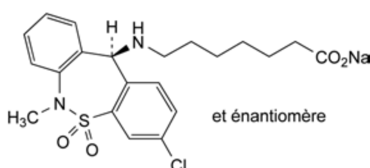


R. *N*-benzyl-*N,N*-dibutylbutan-1-aminium.

01/2008:2022

TIANEPTINE SODIQUE

Tianeptinum natricum



$C_{21}H_{24}ClN_2NaO_4S$ M_r 458,9

[30123-17-2]

DÉFINITION

S,S-Dioxyde de 7-[[(11*RS*)-3-chloro-6-méthyl-6,11-dihydrodibenzo[c,f][1,2]thiazépin-11-yl]amino]heptanoate de sodium.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou jaunâtre, très hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *spectre de référence de la tianeptine sodique de la Ph. Eur.*

B. La tianeptine sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Impureté A. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Diluez 1 mL de *5-bromovalérate d'éthyle R* dans de l'*éthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 250,0 mL avec de l'*éthanol R.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,1000 g de tianeptine sodique dans la solution d'étalon interne et complétez à 2,0 mL avec la même solution.

Solution témoin. Dissolvez 10,0 mg d'*impureté A de tianeptine SCR* dans la solution d'étalon interne et complétez à 200,0 mL avec la même solution.

Colonne :
- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,25 mm,
- *phase stationnaire* : *poly(cyanopropyl)siloxane R* (épaisseur du film 0,2 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Vitesse linéaire : 26 cm/s.

Rapport de division : 1:100.

Température :
- *colonne* : 150 °C,
- *chambre à injection et détecteur* : 210 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du 5-bromovalérate d'éthyle.

Conformité du système : solution témoin :
- *ordre d'élution* : éthanol, 5-bromovalérate d'éthyle, impureté A,
- *résolution* : au minimum 10 entre les pics dus au 5-bromovalérate d'éthyle et à l'impureté A,
- *rapport signal/bruit* : au minimum 20 pour le pic dû à l'impureté A.

Limite :
- *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants. Mélangez 50 volumes de *méthanol R* et 50 volumes d'*eau pour chromatographie R.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de tianeptine sodique dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 20,0 mg de *tianeptine sodique pour conformité du système SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 200,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm) présentant un diamètre de pores de 0,01 µm,
- *température* : 30 °C.

Phase mobile :
- *phase mobile A* : mélangez 21 volumes de *méthanol R1*, 31,5 volumes d'*acétonitrile R1* et 47,5 volumes d'une solution de *laurilsulfate de sodium R* à 2 g/L ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R,*
- *phase mobile B* : mélangez 20 volumes de *méthanol R1*, 20 volumes d'une solution de *laurilsulfate de sodium R* à 2 g/L ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R* et 60 volumes d'*acétonitrile R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 35	100	0
35 - 45	100 → 40	0 → 60
45 - 60	40	60
60 - 70	40 → 100	60 → 0

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport à la tianeptine (temps de rétention = environ 30 min) : impureté C = environ 0,4 ; impureté D1 = environ 0,6 ; impureté D2 = environ 0,8 ; impureté E = environ 1,1 ; impureté B = environ 1,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :
– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à la tianeptine et à l'impureté E.

Limites :
– *toute impureté* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 8 fois la surface du pic principal obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 0,100 g de tianeptine sodique.

DOSAGE

Dissolvez 0,165 g de tianeptine sodique dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

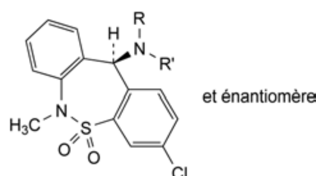
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 22,95 mg de $C_{21}H_{24}ClN_2NaO_4S$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

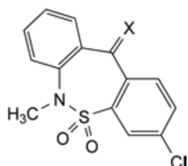
IMPURETÉS

A. Br-$[CH_2]_6$-CO-O-C_2H_5 : 7-bromoheptanoate d'éthyle,



B. R = H, R′ = $[CH_2]_6$-CO-O-C_2H_5 : *S,S*-dioxyde de 7-[[(11*RS*)-3-chloro-6-méthyl-6,11-dihydrodibenzo[*c,f*][1,2]thiazépin-11-yl]amino]heptanoate d'éthyle,

E. R = R′ = $[CH_2]_6$-CO_2H : *S,S*-dioxyde de l'acide 7,7′-[[(11*RS*)-3-chloro-6-méthyl-6,11-dihydrodibenzo[*c,f*][1,2]thiazépin-11-yl]imino]diheptanoïque,



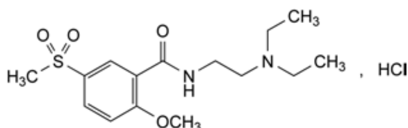
C. X = O : *S,S*-dioxyde de 3-chloro-6-méthyldibenzo[*c,f*][1,2]thiazépin-11(6*H*)-one,

D. X = N-$[CH_2]_6$-CO_2H : *S,S*-dioxyde de l'acide 7-[[(11*RS*)-3-chloro-6-méthyldibenzo[*c,f*][1,2]thiazépin-11(6*H*)-ylidène]amino]heptanoïque.

01/2008:1575
corrigé 6.0

TIAPRIDE (CHLORHYDRATE DE)

Tiapridi hydrochloridum



$C_{15}H_{25}ClN_2O_4S$ M_r 364,9
[51012-33-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de *N*-[2-(diéthylamino)éthyl]-2-méthoxy-5-(méthylsulfonyl)benzamide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Préparation : pastilles.
Comparaison : *chlorhydrate de tiapride SCR*.

B. La solution S (voir Essai) donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de chlorhydrate de tiapride dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 450 nm est au maximum de 0,030.

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 6,0 pour la solution S.

Impureté C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,400 g de chlorhydrate de tiapride dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 20,0 mg d'*impureté E de métoclopramide SCR* (impureté C) dans du *méthanol R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 20 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, dioxane R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (2:10:14:90 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution de *ninhydrine R* à 2 g/L dans du *butanol R* et chauffez à 100 °C pendant 15 min.

Limite :
– *impureté C* : s'il apparaît une tache due à l'impureté C, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate de tiapride dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *chlorhydrate de tiapride SCR* et 5,0 mg de *tiapride N-oxyde SCR* dans la phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : dissolvez 5,44 g de *phosphate monopotassique R* et 0,08 g d'*octanesulfonate de sodium R* dans 780 mL d'*eau R*, ajustez à pH 2,7 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 800 mL avec de l'*eau R* ; ajoutez 150 mL de *méthanol R* et 50 mL d'*acétonitrile R*, puis mélangez.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Monographies T-Z

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du tiapride.

Temps de rétention : tiapride = environ 9 min ; tiapride *N*-oxyde = environ 13 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus au tiapride et au tiapride *N*-oxyde.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate de tiapride dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de tiapride.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de tiapride.

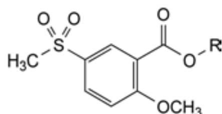
DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorhydrate de tiapride dans 20 mL d'*acide acétique anhydre R* et ajoutez 20 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par de l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 36,49 mg de $C_{15}H_{25}ClN_2O_4S$.

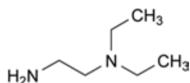
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. R = CH_3 : 2-méthoxy-5-(méthylsulfonyl)benzoate de méthyle,

B. R = H : acide 2-méthoxy-5-(méthylsulfonyl)benzoïque,

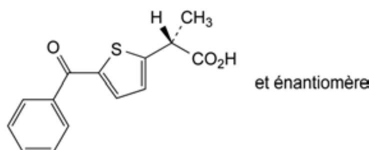


C. *N,N*-diéthyléthane-1,2-diamine.

01/2008:1157

TIAPROFÉNIQUE (ACIDE)

Acidum tiaprofenicum



$C_{14}H_{12}O_3S$ M_r 260,3
[33005-95-7]

DÉFINITION

Acide (2*RS*)-2-(5-benzoylthiophén-2-yl)propanoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 95 °C à 99 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'acide tiaprofénique dans de l'*acide chlorhydrique éthanolique R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique éthanolique R*.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximum d'absorption : à 305 nm.

Epaulement : à 262 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 550 à 590.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acide tiaprofénique SCR*.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'acide tiaprofénique dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*acide tiaprofénique SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *kétoprofène SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 2 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique R, chlorure de méthylène R, acétone R* (1:20:80 *V/V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g d'acide tiaprofénique dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°.

Dissolvez 0,50 g d'acide tiaprofénique dans de l'*acétate d'éthyle R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg d'acide tiaprofénique dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté C d'acide tiaprofénique SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 2,0 mL avec la solution témoin (c).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *eau R, acide acétique glacial R, hexane R, chlorure de méthylène R* (0,25:20:500:500 *V/V/V/V*) ; ajoutez l'eau à l'acide acétique, puis l'hexane et le chlorure de méthylène ; traitez le mélange aux ultrasons pendant 2 min. Ne dégazez pas avec de l'hélium en cours d'essai.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 250 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'acide tiaprofénique.

Rétention relative par rapport à l'acide tiaprofénique : impureté A = environ 0,19 ; impureté B = environ 0,43 ; impureté C = environ 0,86.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté C et à l'acide tiaprofénique.

Limites :

– *impureté C* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que C* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum10 ppm.

2,0 g d'acide tiaprofénique satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 3 h sur 1,000 g d'acide tiaprofénique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide tiaprofénique.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g d'acide tiaprofénique dans 25 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 25 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 0,5 mL de *solution de phénolphtaléine R*.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 26,03 mg de $C_{14}H_{12}O_3S$.

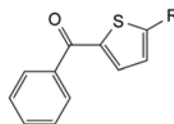
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : C.

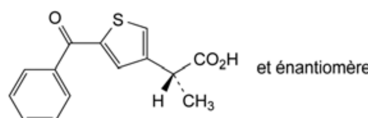
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, D, E, F.*



A. R = C_2H_5 : (5-éthylthiophén-2-yl)phénylméthanone,

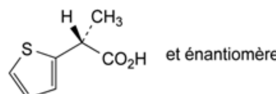
B. R = CO-CH_3 : 1-(5-benzoylthiophén-2-yl)éthanone,

F. R = Br : (5-bromothiophén-2-yl)phénylméthanone,



C. acide (2*RS*)-2-(5-benzoylthiophén-3-yl)propanoïque,

D. acide benzoïque,

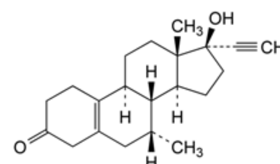


E. acide (2*RS*)-2-(thiophén-2-yl)propanoïque.

01/2008:1739
corrigé 6.0

TIBOLONE

Tibolonum



$C_{21}H_{28}O_2$ M_r 312,5

DÉFINITION

17-Hydroxy-7α-méthyl-19-nor-17α-prégn-5(10)-én-20-yn-3-one.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou cristaux, blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et dans le méthanol.

La tibolone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du tibolone de la Ph. Eur.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez la substance à examiner dans un volume minimal d'*éthanol anhydre R*, évaporez à siccité au bain-marie et enregistrez un nouveau spectre à partir du résidu.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 100 à + 106 (substance desséchée).

Dissolvez 0,250 g de tibolone dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Choisissez une marque d'acétonitrile qui ne présente pas de risque de formation de pics d'artefact élués après l'impureté C à des rétentions relatives comprises entre 0,6 et 0,8.

Mélange de solvants : *eau R, acétonitrile R1* (25:75 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de tibolone dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 4 mg de *tibolone pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans 1 mL de mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm) à particules sphériques.

Phase mobile : *méthanol R, acétonitrile R1, eau R* (8:40:52 *V/V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 5 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la tibolone.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *tibolone pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et E.

Rétention relative par rapport à la tibolone (temps de rétention = environ 14 min) : impureté A = environ 0,22 ; impureté B = environ 0,24 ; impureté C = environ 0,58 ; impureté D = environ 1,12 ; impureté E = environ 2,24.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la tibolone.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 1,7 ; impureté B = 1,5 ; impureté C = 2,1 ;
– *impuretés A, E* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *impureté B* : au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent) ;
– *impureté C* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *impureté D* : au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de tibolone.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de tibolone.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de tibolone dans 60 mL de *tétrahydrofurane R*. Ajoutez 25 mL d'une solution de *nitrate d'argent R* à 100 g/L. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

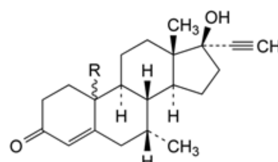
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 31,25 mg de $C_{21}H_{28}O_2$.

CONSERVATION

A une température de 2 °C à 8 °C.

IMPURETÉS

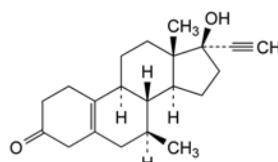
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E.*



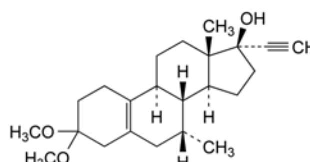
A. R = OH : 10,17-dihydroxy-7α-méthyl-19-nor-10ξ,17α-prégn-4-én-20-yn-3-one,

B. R = O-OH : 10-hydropéroxy-17-hydroxy-7α-méthyl-19-nor-10ξ, 17α-prégn-4-én-20-yn-3-one,

C. R = H : 17-hydroxy-7α-méthyl-19-nor-10ξ,17α-prégn-4-én-20-yn-3-one,



D. 17-hydroxy-7β-méthyl-19-nor-17α-prégn-5(10)-én-20-yn-3-one,

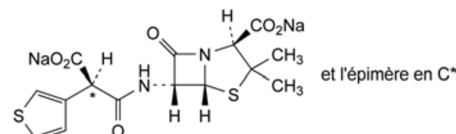


E. 3,3-diméthoxy-7α-méthyl-19-nor-17α-prégn-5(10)-én-20-yn-17-ol.

01/2008:0956
corrigé 6.0

TICARCILLINE SODIQUE

Ticarcillinum natricum



$C_{15}H_{14}N_2Na_2O_6S_2$ M_r 428,4
[4697-14-7]

DÉFINITION

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*RS*)-2-Carboxylato-2-(thiophén-3-yl)acétyl]amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de disodium.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 89,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

Monographies T-Z

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou faiblement jaune, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, D, E.

Seconde identification : B, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez 50 mg de ticarcilline sodique dans 1 mL d'*eau R*, ajoutez 0,1 mL d'*acide chlorhydrique R1*, mélangez et laissez reposer pendant 10 min dans de l'eau glacée. Filtrez le précipité et rincez avec 2 mL d'*eau R*. Dissolvez dans un mélange de 1 volume d'*eau R* et de 9 volumes d'*acétone R*. Evaporez le solvant presque à siccité puis séchez à l'étuve à 60 °C pendant 30 min.

Comparaison : mêmes opérations avec la *ticarcilline monosodique SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de ticarcilline sodique dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *ticarcilline monosodique SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *carbénicilline sodique SCR* et 25 mg de *ticarcilline monosodique SCR* dans du *méthanol R*, puis complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice silanisée pour CCM R*.

Phase mobile : mélangez 10 volumes d'*acétone R* et 90 volumes d'une solution d'*acétate d'ammonium R* à 154 g/L ajustée à pH 5,0 avec de l'*acide acétique glacial R*.

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dans un tube à essai d'une longueur d'environ 15 cm et d'un diamètre d'environ 15 mm, introduisez environ 2 mg de ticarcilline sodique, puis humectez avec 0,05 mL d'*eau R*. Ajoutez 2 mL de *réactif à l'acide sulfurique et au formaldéhyde R*. Mélangez le contenu du tube en tournant ; la solution est brune. Immergez ensuite le tube dans un bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration brun-rouge foncé.

D. La ticarcilline sodique donne la réaction (a) du sodium (*2.3.1*).

E. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,50 g de ticarcilline sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 7,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 172 à + 187 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de ticarcilline sodique dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de ticarcilline sodique dans la phase mobile A et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg d'*impureté A de ticarcilline SCR* dans la phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 50 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate d'ammonium R* à 1,3 g/L, ajustée à pH 7,0 avec de l'*acide phosphorique R*,

– *phase mobile B* : *méthanol R*, phase mobile A (50:50 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 30	100 → 30	0 → 70
30 - 40	30	70

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les 2 pics principaux (diasteréoisomères).

Limites :

– *impureté A* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (4 pour cent),

– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 1,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,5 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline** (*2.4.26, Méthode B*) : au maximum 20 ppm.

Acide 2-éthylhexanoïque (*2.4.28*) : au maximum 0,5 pour cent *m/m*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,5 pour cent, déterminé sur 0,150 g de ticarcilline sodique.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,05 UI/mg, si la ticarcilline sodique est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de ticarcilline sodique dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin. Dissolvez 50,0 mg de *ticarcilline monosodique SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 20 volumes de *méthanol R* et 80 volumes d'une solution de *phosphate d'ammonium R* à 1,3 g/L ajustée à pH 7,0 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 μL.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les 2 pics principaux,
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,0 pour cent pour les 2 pics dus à la ticarcilline après 6 injections.

Calculez la teneur pour cent en ticarcilline sodique, à partir de la somme de la surface des 2 pics en multipliant la teneur en ticarcilline monosodique par 1,054.

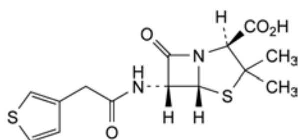
CONSERVATION

En récipient étanche, à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

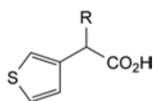
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, C, D, E.*

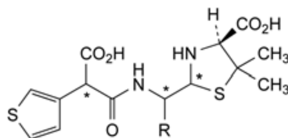


A. acide (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[[(thiophén-3-yl)acétyl]amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique (décarboxyticarcilline),



B. R = H : acide (thiophén-3-yl)acétique,

C. R = CO_2H : acide 2-(thiophén-3-yl)propanedioïque (acide 3-thiénylmalonique),



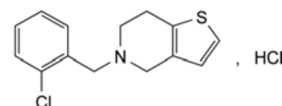
D. R = CO_2H : acide (4*S*)-2-[carboxy[[2-carboxy-2-(thiophén-3-yl)acétyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénicilloïques de ticarcilline),

E. R = H : acide (4*S*)-2-[[[2-carboxy-2-(thiophén-3-yl)acétyl]amino]méthyl]-5,5-diméthylthiazolidine-4-carboxylique (acides pénilloïques de ticarcilline).

01/2008:1050

TICLOPIDINE (CHLORHYDRATE DE)

Ticlopidini hydrochloridum



$C_{14}H_{15}Cl_2NS$ M_r 300,2
[53885-35-1]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 5-(2-chlorobenzyl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-*c*]pyridine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre, très peu soluble dans l'acétate d'éthyle.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 40 mg de chlorhydrate de ticlopidine dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Région spectrale : 250-350 nm pour la solution à examiner (a) ; 200-350 nm pour la solution à examiner (b).

Maximums d'absorption : à 268 nm et 275 nm pour la solution à examiner (a) ; à 214 nm et 232 nm pour la solution à examiner (b).

Rapport des absorbances : A_{268}/A_{275} = 1,1 à 1,2.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *chlorhydrate de ticlopidine SCR*.

C. Mélangez environ 6 mg d'*acide citrique R* et 0,3 mL d'*anhydride acétique R*. Ajoutez environ 5 mg de chlorhydrate de ticlopidine, puis chauffez dans un bain-marie à 80 °C. Il se développe une coloration rouge.

D. Environ 20 mg de chlorhydrate de ticlopidine donnent la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de ticlopidine dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 1 pour cent *V/V* et complétez à 20 mL avec la même solution.

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 4,0.

Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de ticlopidine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : phase mobile B, phase mobile A (20:80 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de ticlopidine dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 5,0 mg d'*impureté F de ticlopidine SCR* dans le mélange de solvants. Ajoutez 1,00 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *pentanesulfonate de sodium monohydraté R* à 0,95 g/L, ajustée à pH 3,4 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 50 pour cent *V/V*,
– *phase mobile B* : *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 45	80 → 20	20 → 80
45 - 50	20	80

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µL ; injectez le mélange de solvants comme blanc.

Temps de rétention : ticlopidine = environ 15 min.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la ticlopidine et à l'impureté F ; si nécessaire, adaptez le pH de la phase mobile A ;
– *rapport signal/bruit* : au minimum 50 pour le pic dû à la ticlopidine.

Limites :

– *impureté F* : au maximum 0,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic dû à la ticlopidine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,05 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic dû à la ticlopidine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû à la ticlopidine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,01 pour cent).

Formaldéhyde : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de ticlopidine dans 4,0 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,4 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Centrifugez, filtrez la phase surnageante sur un coton préalablement imprégné d'*eau R*, puis complétez à 5,0 mL avec de l'*eau R*. Transvasez dans un tube à essai. Ajoutez 5,0 mL de *réactif à l'acétylacétone R1*. Maintenez le tube dans un bain-marie à 40 °C pendant 40 min. La solution à examiner n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière avec 5,0 mL d'une solution à 0,8 ppm de formaldéhyde (CH_2O) obtenue par dilution de la *solution à 5 ppm de formaldéhyde* (CH_2O) *R* dans de l'*eau R*. Examinez les solutions dans l'axe vertical des tubes.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate de ticlopidine dans une solution de *méthanol R* à 85 pour cent *V/V* et complétez à 20,0 mL avec la même solution. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 0,500 g de chlorhydrate de ticlopidine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de ticlopidine.

Monographies T-Z

DOSAGE

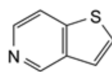
Dissolvez 0,150 g de chlorhydrate de ticlopidine dans 15 mL d'*acide acétique anhydre R*, puis ajoutez 35 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 30,02 mg de $C_{14}H_{15}Cl_2NS$.

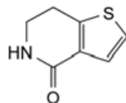
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : F.

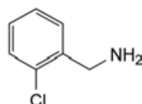
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D, E, G, H, I, J, K, L.*



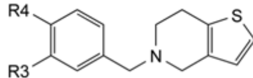
A. thiéno[3,2-*c*]pyridine,



B. 6,7-dihydrothiéno[3,2-*c*]pyridin-4(5*H*)-one,



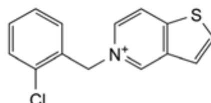
C. (2-chlorophényl)méthanamine,



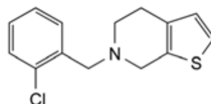
D. R3 = R4 = H : 5-benzyl-4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-*c*]pyridine,

G. R3 = Cl, R4 = H : 5-(3-chlorobenzyl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-*c*]pyridine,

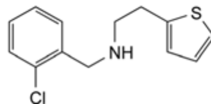
H. R3 = H, R4 = Cl : 5-(4-chlorobenzyl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno[3,2-*c*]pyridine,



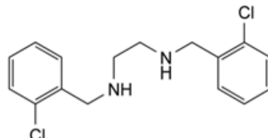
E. 5-(2-chlorobenzyl)thiéno[3,2-*c*]pyridinium,



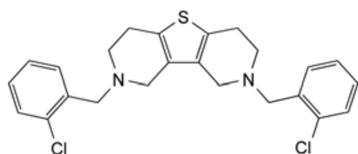
F. 6-(2-chlorobenzyl)-4,5,6,7-tétrahydrothiéno[2,3-*c*]pyridine,



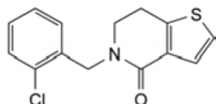
I. *N*-(2-chlorobenzyl)-2-(thiophén-2-yl)éthanamine,



J. *N,N'*-bis(2-chlorobenzyl)éthane-1,2-diamine,



K. 2,8-bis(2-chlorobenzyl)-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydrothiéno[3,2-*c*:4,5-*c′*]dipyridine (bis-ticlopidine),

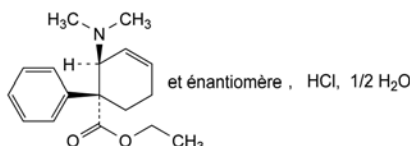


L. 5-(2-chlorobenzyl)-6,7-dihydrothiéno[3,2-*c*]pyridin-4(5*H*)-one.

01/2008:1767
corrigé 7.0

TILIDINE (CHLORHYDRATE DE) HÉMIHYDRATÉ

Tilidini hydrochloridum hemihydricum



$C_{17}H_{24}ClNO_2,{}^1/_2H_2O$ M_r 318,9

DÉFINITION

Chlorhydrate de (1*RS*,2*SR*)-2-(diméthylamino)-1-phénylcyclohex-3-ènecarboxylate d'éthyle hémihydraté.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *spectre de référence du chlorhydrate de tilidine hémihydraté de la Ph. Eur.*

B. La substance à examiner donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 20 mL de solution S, ajoutez 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. Le pH est au minimum de 4,1. Ajoutez 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Le pH est au maximum de 4,3.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Précolonne :

– *dimensions* : *l* = 4 mm, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques.

Phase mobile : mélangez des volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'une solution de *carbonate d'ammonium R* à 0,98 g/L.

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la tilidine.

Rétention relative par rapport à la tilidine (temps de rétention = environ 11 min) : impureté C = environ 0,5 impureté B = environ 0,7 ; impureté A = environ 1,5.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g de substance à examiner dans 20 mL d'*eau R*. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 2,5 pour cent à 3,1 pour cent, déterminé sur 0,300 g de substance à examiner.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,25 UI/mg, si la substance à examiner est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de substance à examiner dans un mélange de 10 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 50 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 30,99 mg de $C_{17}H_{24}ClNO_2$.

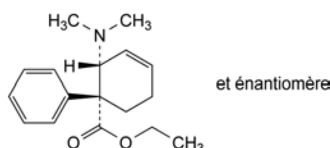
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

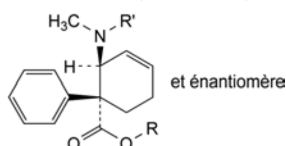
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *D.*

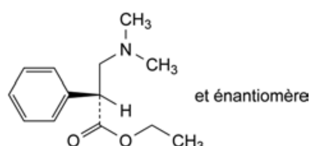


A. (1*RS*,2*RS*)-2-(diméthylamino)-1-phénylcyclohex-3-ènecarboxylate d'éthyle,



B. R = R′ = CH_3 : (1*RS*,2*SR*)-2-(diméthylamino)-1-phénylcyclohex-3-ènecarboxylate de méthyle,

C. R = C_2H_5, R′ = H : (1*RS*,2*SR*)-2-(méthylamino)-1-phénylcyclohex-3-ènecarboxylate d'éthyle,

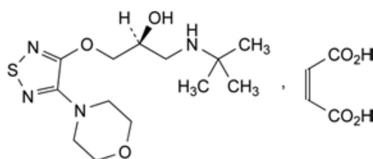


D. (2*RS*)-3-diméthylamino-2-phénylpropanoate d'éthyle.

01/2011:0572

TIMOLOL (MALÉATE DE)

Timololi maleas



$C_{17}H_{28}N_4O_7S$ M_r 432,5

[26921-17-5]

DÉFINITION

(*Z*)-Butènedioate de (2*S*)-1-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 199 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 5,7 à – 6,2.

Dissolvez 1,000 g de maléate de timolol dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 10,0 mL avec le même acide.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *maléate de timolol SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de maléate de timolol dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 5 mg de *maléate de timolol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (1:20:80 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode pendant 2 h.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Triturez 0,1 g de maléate de timolol avec un mélange de 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 3 mL d'*eau R*. Agitez avec 3 fois 5 mL d'*éther R*. A 0,1 mL de la phase aqueuse, ajoutez une solution contenant 10 mg de *résorcinol R* dans 3 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez au bain-marie pendant 15 min. Il ne se développe aucune coloration rouge-violet. Neutralisez le volume restant de la phase aqueuse avec de l'*acide sulfurique dilué R* et ajoutez 1 mL d'*eau de brome R*. Chauffez au bain-marie pendant 15 min, chauffez à ébullition et refroidissez. A 0,2 mL de cette solution, ajoutez une solution contenant 10 mg de *résorcinol R* dans 3 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez au bain-marie pendant 15 min. Il se développe une coloration rouge-violet. Ajoutez 0,2 mL d'une solution de *bromure de potassium R* à 100 g/L, puis chauffez au bain-marie pendant 5 min. La coloration vire au bleu-violet.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g de maléate de timolol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_8 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 3,8 à 4,3 pour la solution S.

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière actinique.*

Mélange de solvants : *chlorure de méthylène R, 2-propanol R* (10:30 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de maléate de timolol dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 30 mg de *maléate de timolol SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 15,0 mg de *(R)-timolol SCR* (impureté A) dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants. Mélangez 1 mL de cette solution avec 1 mL de solution témoin (b).

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice OD pour séparation des composés chiraux R* (5 µm).

Phase mobile : *diéthylamine R, 2-propanol R, hexane R* (2:40:960 *V/V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 297 nm.

Injection : 5 µL.

Ordre d'élution : l'impureté A est éluée en 1[er].

Monographies T-Z

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'énantiomère (*S*) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),

– le temps de rétention des pics principaux dus à l'énantiomère (*S*) dans les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin (a) est identique.

Limite :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (1,0 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de maléate de timolol dans la phase mobile A et complétez à 20 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'une ampoule de *timolol pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés B, C, D et F) dans 1,0 mL de phase mobile A.

Solution témoin (c). Dissolvez 2 mg de maléate de timolol et 20 mg d'*acide maléique R* dans 10 mL d'*acétonitrile R.* Dans un récipient en verre ambré, évaporez 1 mL de solution à siccité sous un courant d'*azote R*. Chauffez le récipient ouvert à 105 °C pendant 1 h. Reconstituez le résidu avec 1,0 mL de phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'une solution d'*octanesulfonate de sodium R* à 4,32 g/L préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide acétique glacial R,*

– *phase mobile B* : *méthanol R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	97,5	2,5
10 - 11	97,5 → 70	2,5 → 30
11 - 14,5	70	30

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 295 nm.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *timolol pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés B, C, D et F. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté E.

Rétention relative par rapport au timolol (temps de rétention = environ 5 min) : acide maléique = environ 0,1 ; impureté D = environ 0,3 ; impureté E = environ 0,4 ; impureté F = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,7 ; impureté C = environ 2,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté F et à l'impureté B.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté D par 0,6,

– *impuretés B, C, D, E, F* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),

– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'acide maléique.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de maléate de timolol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de maléate de timolol.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de maléate de timolol dans 60 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 43,25 mg de $C_{17}H_{28}N_4O_7S$.

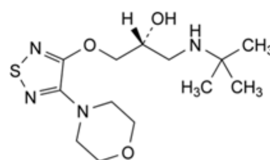
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

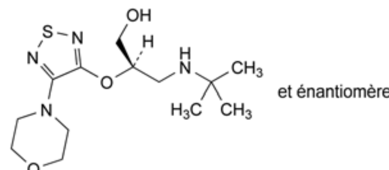
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F.*

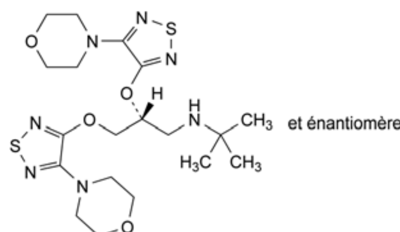
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *G, H, I, J.*



A. (2*R*)-1-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol ((*R*)-timolol),

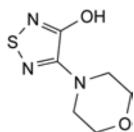


B. (2*RS*)-3-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-2-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-1-ol,

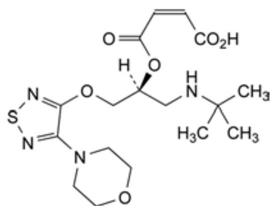


C. (2*RS*)-*N*-(1,1-diméthyléthyl)-2,3-bis[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-1-amine,

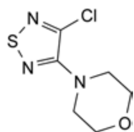
Monographies T-Z



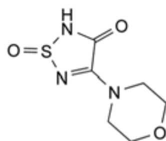
D. 4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-ol,



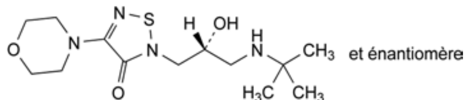
E. acide (2*Z*)-4-[(1*S*)-1-[[(1,1-diméthyléthyl)amino]méthyl]-2-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]éthoxy]-4-oxobut-2-énoïque,



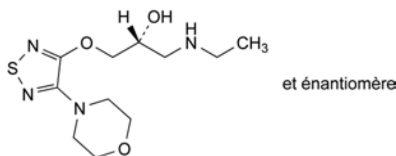
F. 4-(4-chloro-1,2,5-thiadiazol-3-yl)morpholine,



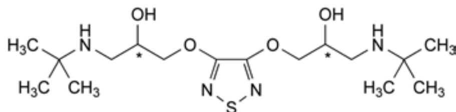
G. 1-oxyde de 4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3(2*H*)-one,



H. 2-[(2*RS*)-3-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-2-hydroxypropyl]-4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3(2*H*)-one,



I. (2*RS*)-1-(éthylamino)-3-[[4-(morpholin-4-yl)-1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy]propan-2-ol,

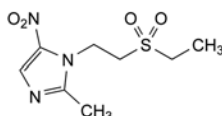


J. 1,1′-[1,2,5-thiadiazol-3,4-diylbis(oxy)]bis[3-[(1,1-diméthyléthyl)amino]propan-2-ol].

07/2008:1051

TINIDAZOLE

Tinidazolum



$C_8H_{13}N_3O_4S$ M_r 247,3

[19387-91-8]

DÉFINITION

1-[2-(Ethylsulfonyl)éthyl]-2-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazole.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, sensiblement blanche ou jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 125 °C à 128 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de tinidazole dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximum d'absorption : à 310 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 340 à 360.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *tinidazole SCR*.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de tinidazole dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *tinidazole SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R*.

Prétraitement : chauffez la plaque à 110 °C pendant 1 h et laissez refroidir.

Phase mobile : *butanol R, acétate d'éthyle R* (25:75 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

E. A environ 10 mg de tinidazole, ajoutez environ 10 mg de *poudre de zinc R*, 0,3 mL d'*acide chlorhydrique R* et 1 mL d'*eau R*. Chauffez dans un bain-marie pendant 5 min et refroidissez. La solution donne la réaction des amines primaires aromatiques (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de tinidazole dans de l'*acétone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Protégez les solutions de la lumière*.

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de tinidazole dans 10,0 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de tinidazole SCR* et 5,0 mg d'*impureté B de tinidazole SCR* dans 10,0 mL de *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Monographies T-Z

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 3,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Il est recommandé de conditionner régulièrement la colonne par un nettoyage successif de 50 mL d'*eau R*, 100 mL de *méthanol R*, 25 mL d'*eau R* et 100 mL de phase mobile.

Phase mobile : *acétonitrile R, méthanol R, eau R* (10:20:70 *V/V/V*).

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 320 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du tinidazole.

Rétention relative par rapport au tinidazole (temps de rétention = environ 6 min) : impureté A = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés A et B.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de tinidazole satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de tinidazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de tinidazole.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de tinidazole dans 25 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

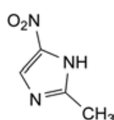
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 24,73 mg de $C_8H_{13}N_3O_4S$.

CONSERVATION

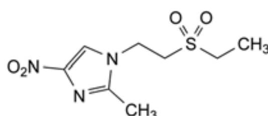
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. 2-méthyl-5-nitro-1*H*-imidazole,

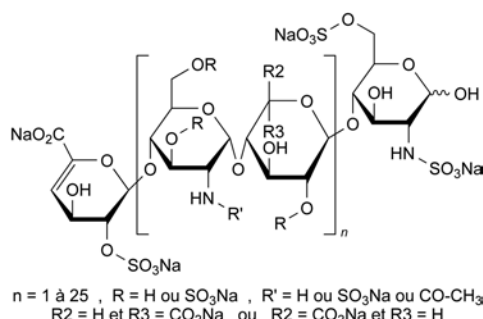


B. 1-[2-(éthylsulfonyl)éthyl]-2-méthyl-4-nitro-1*H*-imidazole.

01/2008:1271

TINZAPARINE SODIQUE

Tinzaparinum natricum



DÉFINITION

La tinzaparine sodique est le sel sodique d'une héparine de basse masse moléculaire obtenue par dépolymérisation enzymatique contrôlée, au moyen de l'héparinase de *Flavobacterium heparinum*, d'héparine de la muqueuse intestinale du porc. La majorité des composants de la tinzaparine sodique possèdent une structure acide 2-*O*-sulfo-4-ènepyranosuronique à l'extrémité non réductrice de leur chaîne et une structure 2-*N*,6-*O*-disulfo-D-glucosamine à l'extrémité réductrice de leur chaîne.

La tinzaparine sodique satisfait aux exigences de la monographie Héparines de basse masse moléculaire (0828) avec les modifications et essais complémentaires indiqués ci-après.

La masse moléculaire relative moyenne en masse est de 5500 à 7500, avec une valeur caractéristique de 6500 environ.

Le degré de sulfatation est de 1,8 à 2,5 par unité disaccharidique.

L'activité, calculée par rapport à la substance desséchée, n'est pas inférieure à 70 UI ni supérieure à 120 UI d'activité anti-facteur Xa par milligramme. Le rapport de l'activité anti-facteur Xa à l'activité anti-facteur IIa est de 1,5 à 2,5.

IDENTIFICATION

Effectuez l'identification A décrite dans la monographie *Héparines de basse masse moléculaire (0828)* en utilisant la *tinzaparine sodique SCR*.

Effectuez l'identification C décrite dans la monographie *Héparines de basse masse moléculaire (0828)*. Les exigences suivantes s'appliquent.

La masse moléculaire relative moyenne en masse est de 5500 à 7500. Le pourcentage en masse des chaînes de masse moléculaire relative inférieure à 2000 n'est pas supérieur à 10,0 pour cent. Le pourcentage en masse des chaînes de masse moléculaire relative comprise entre 2000 et 8000 est de 60,0 pour cent à 72,0 pour cent. Le pourcentage en masse des chaînes de masse moléculaire relative supérieure à 8000 est de 22,0 pour cent à 36,0 pour cent.

ESSAI

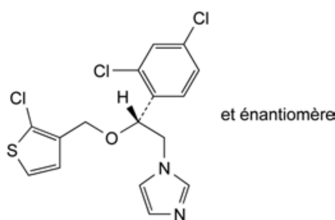
Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de tinzaparine sodique dans 10 mL d'*eau R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 5 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Absorbance (*2.2.25*). Dissolvez 50,0 mg de tinzaparine sodique dans 100 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Calculée par rapport à la substance desséchée, l'absorbance spécifique à 231 nm est de 8,0 à 12,5.

01/2008:2074

TIOCONAZOLE

Tioconazolum



$C_{16}H_{13}Cl_3N_2OS$ M_r 387,7
[65899-73-2]

DÉFINITION

1-[(2*RS*)-2-[(2-Chlorothiophén-3-yl)méthoxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, facilement soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du tioconazole de la Ph. Eur.*

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de tioconazole dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *tioconazole pour conformité du système SCR* dans la phase mobile et complétez à 2,5 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) présentant une surface spécifique de 170 m^2/g, un diamètre de pores de 12 nm et un taux de carbone de 10 pour cent.

Phase mobile : mélangez 1 volume d'une solution de *dihydrogénophosphate de tétrabutylammonium R* à 1,7 g/L préalablement ajustée à pH 7,4 avec de l'*ammoniaque diluée R2*, et 3 volumes de *méthanol R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 218 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du tioconazole.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'impureté C (localisez les impuretés A, B et C en comparant avec le chromatogramme fourni avec le *tioconazole pour conformité du système SCR*).

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 1,7 ; impureté C = 1,7 ;
– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,00 g de tioconazole.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de tioconazole.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de tioconazole dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 38,77 mg de $C_{16}H_{13}Cl_3N_2OS$.

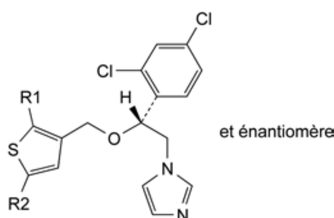
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.

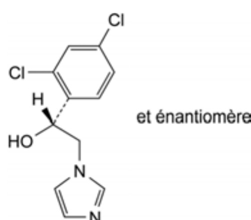
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *D.*



A. R1 = R2 = H : 1-[(2*RS*)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-[(thiophén-3-yl)méthoxy]éthyl]-1*H*-imidazole,

B. R1 = R2 = Cl : 1-[(2*RS*)-2-(2,4-dichlorophényl)-2-[(2,5-dichlorothiophén-3-yl)méthoxy]éthyl]-1*H*-imidazole,

C. R1 = Cl, R2 = Br : 1-[(2*RS*)-2-[(5-bromo-2-chlorothiophén-3-yl)méthoxy]-2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-1*H*-imidazole,

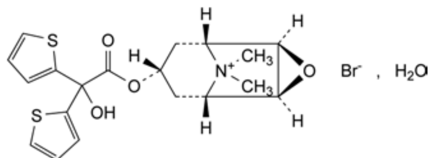


D. (1*RS*)-1-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)éthanol.

07/2010:2420

TIOTROPIUM (BROMURE DE) MONOHYDRATÉ

Tiotropii bromidum monohydricum



$C_{19}H_{22}BrNO_4S_2,H_2O$ M_r 490,4

DÉFINITION

Bromure de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-7-[(2-hydroxy-2,2-dithiophén-2-ylacétyl)oxy]-9,9-diméthyl-3-oxa-9-azoniatricyclo [3.3.1.0^{2,4}]nonane monohydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre ou cristaux blancs ou blanc-jaune.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *bromure de tiotropium monohydraté SCR*.

B. Le bromure de tiotropium monohydraté donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,2 g de bromure de tiotropium monohydraté dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Impuretés G et H. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Mélange de solvants. Prélevez 1 volume d'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 100 volumes avec du *méthanol R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,40 g de bromure de tiotropium monohydraté dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés de tiotropium SCR* (40 µg de chacune des impuretés G et H) dans 1,0 mL du mélange de solvants.

Solution témoin (b). Mélangez 0,1 mL de solution à examiner et 0,1 mL de la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R* (2-10 µm).

Phase mobile : *eau R, acide formique anhydre R, acétonitrile R, chlorure de méthylène R* (10:15:35:50 *V/V/V/V*).

Dépôt : 10 µL de solution à examiner et de solution témoin (a) et 20 µL de solution témoin (b).

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez aux vapeurs d'iode jusqu'à ce que les taches soient nettement visibles (environ 15 min). Retirez la plaque et examinez immédiatement.

Facteurs de retardement : impureté G = environ 0,33 ; impureté H = environ 0,38 ; tiotropium = environ 0,64.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- le chromatogramme présente 3 taches nettement séparées.

Limites :

- *impureté G* : s'il apparaît une tache due à l'impureté G, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
- *impureté H* : s'il apparaît une tache due à l'impureté H, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de bromure de tiotropium monohydraté dans la phase mobile B et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile B.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté F de tiotropium SCR* dans la phase mobile B et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile B. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile B.

Solution témoin (b). Dissolvez 4 mg de *tiotropium pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, C et E) dans 2,0 mL de phase mobile B.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile B. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile B.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice propylsilylé pour chromatographie R* (3,5 µm),
- *température* : 50 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : dissolvez 1,0 g de *méthanesulfonate de sodium R* et 5,0 g de *phosphate monopotassique R* dans environ 980 mL d'*eau R*, ajustez le pH à 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*,
- *phase mobile B* : *méthanol R, acétonitrile R*, phase mobile A (10:40:50 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	90	10
3 - 17	90 → 80	10 → 20
17 - 28	80 → 25	20 → 75
28 - 30	25	75

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Injection : 5 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *tiotropium pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, C et E.

Rétention relative par rapport au tiotropium (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,5 ; impureté C = environ 1,2 ; impureté E = environ 1,7 ; impureté F = environ 1,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 2,4 entre les pics dus au tiotropium et à l'impureté C.

Limites :

- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,5 ; impureté E = 0,5 ;
- *impureté C* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent) ;

– *impureté F* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
– *impuretés A, E* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,15 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Mélange de solvants : *eau R, méthanol R* (10:90 *V/V*).

Dissolvez 0,50 g de bromure de tiotropium monohydraté dans 20 mL du mélange de solvants en traitant aux ultrasons pendant environ 10 min. La solution satisfait à l'essai H. Préparez la solution témoin avec 0,5 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 2,5 pour cent à 4,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de bromure de tiotropium monohydraté .

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bromure de tiotropium monohydraté.

DOSAGE

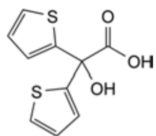
Dissolvez 0,35 g de bromure de tiotropium monohydraté dans 100 mL d'*eau R*. Ajoutez 10 mL d'*acide nitrique dilué R2*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 47,24 mg de $C_{19}H_{22}BrNO_4S_2$.

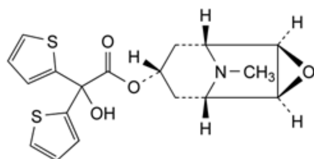
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, C, E, F, G, H.

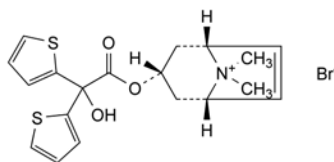
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, D, I, J, K.*



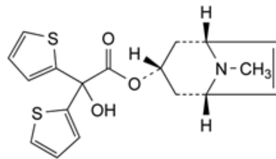
A. acide 2-hydroxy-2,2-dithiophén-2-ylacétique,



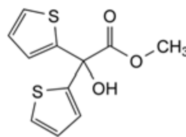
B. 2-hydroxy-2,2-dithiophén-2-ylacétate de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-méthyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-7-yle,



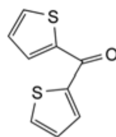
C. bromure de (1*R*,3*s*,5*S*)-3-[(2-hydroxy-2,2-dithiophén-2-ylacétyl)oxy]-8,8-diméthyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-6-ène,



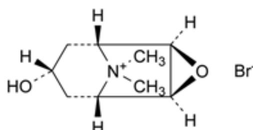
D. 2-hydroxy-2,2-dithiophén-2-ylacétate de (1*R*,3*s*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-én-3-yle,



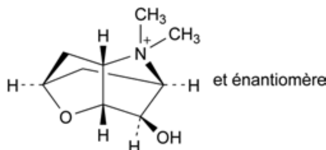
E. 2-hydroxy-2,2-dithiophén-2-ylacétate de méthyle,



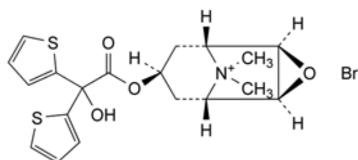
F. dithiophén-2-ylméthanone,



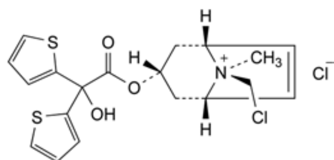
G. bromure de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-7-hydroxy-9,9-diméthyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane,



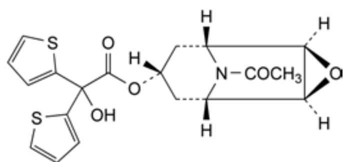
H. bromure de (1*s*,3*RS*,4*RS*,5*RS*,7*SR*)-4-hydroxy-6,6-diméthyl-2-oxa-6-azoniatricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonane,



I. bromure de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*r*)-7-[(2-hydroxy-2,2-dithiophén-2-ylacétyl)oxy]-9,9-diméthyl-3-oxa-9-azoniatricyclo [3.3.1.0^{2,4}]nonane,



J. chlorure de (1*R*,3*s*,5*S*,8*s*)-8-(chlorométhyl)-3-[(2-hydroxy-2,2-dithiophén-2-ylacétyl)oxy]-8-méthyl-8-azoniabicyclo[3.2.1]oct-6-ène,



K. 2-hydroxy-2,2-dithiophén-2-ylacétate de (1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,7*s*)-9-acétyl-3-oxa-9-azatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-7-yle.

01/2011:0150

TITANE (DIOXYDE DE)

Titanii dioxidum

TiO_2 — M_r 79,9

[13463-67-7]

DÉFINITION

Teneur : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau. Le dioxyde de titane ne se dissout pas dans les acides minéraux dilués, mais se dissout lentement à chaud dans l'acide sulfurique concentré.

IDENTIFICATION

A. Fortement chauffé, le dioxyde de titane présente une coloration jaune pâle qui disparaît par refroidissement.

B. A 5 mL de solution S2 (voir Essai), ajoutez 0,1 mL de *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R*. Il apparaît une coloration rouge orangé.

C. A 5 mL de solution S2, ajoutez 0,5 g de *zinc R* en grenailles. Après 45 min, le mélange présente une coloration bleu-violet.

ESSAI

Solution S1. Agitez 20,0 g de dioxyde de titane avec 30 mL d'*acide chlorhydrique R* pendant 1 min. Ajoutez 100 mL d'*eau distillée R* et chauffez le mélange à ébullition. Filtrez à chaud sur un filtre durci jusqu'à obtention d'un filtrat limpide. Lavez le filtre avec 60 mL d'*eau distillée R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage, puis complétez à 200 mL avec de l'*eau distillée R*.

Solution S2. Dans un matras à minéralisation de 300 mL, mélangez 0,500 g (*m* g) de dioxyde de titane et 5 g de *sulfate de sodium anhydre R*. Ajoutez 10 mL d'*eau R* et mélangez. Ajoutez 10 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez intensément à ébullition, en prenant les précautions d'usage, jusqu'à obtention d'une solution limpide. Refroidissez et ajoutez lentement un mélange refroidi de 30 mL d'*eau R* et de 10 mL d'*acide sulfurique R*. Refroidissez à nouveau et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Aspect de la solution. La solution S2 n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et elle est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Agitez 5,0 g de dioxyde de titane avec 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* pendant 5 min. Centrifugez ou filtrez pour obtenir une solution limpide. A 10 mL de cette solution, ajoutez 0,1 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances solubles dans l'eau : au maximum 0,5 pour cent.

Chauffez à ébullition pendant 5 min 10,0 g de dioxyde de titane avec une solution de 0,5 g de *sulfate d'ammonium R* dans 150 mL d'*eau R*. Refroidissez et complétez à 200 mL avec de l'*eau R*. Filtrez jusqu'à obtention d'une solution limpide. Dans une capsule tarée, évaporez 100 mL du filtrat à siccité, puis calcinez. La masse du résidu est au maximum de 25 mg.

Antimoine : au maximum 100 ppm.

A 10 mL de solution S2, ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique R* et 10 mL d'*eau R*. Refroidissez à 20 °C si nécessaire et ajoutez 0,15 mL de *solution de nitrite de sodium R*. Laissez reposer pendant 5 min. Ajoutez 5 mL d'une solution de *chlorhydrate d'hydroxylamine R* à 10 g/L et 10 mL d'une solution récemment préparée de *rhodamine B R* à 0,1 g/L. Mélangez soigneusement après chaque addition. Agitez vigoureusement avec 10,0 mL de *toluène R* pendant 1 min. Laissez les couches se séparer et centrifugez pendant 2 min, si nécessaire. La phase toluénique n'est pas plus fortement colorée en rose que la phase toluénique d'un témoin préparé simultanément et de la même manière en utilisant un mélange de 5,0 mL d'une *solution à 1 ppm d'antimoine (Sb) R*, de 10 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 15 mL d'une solution contenant 0,5 g de *sulfate de sodium anhydre R* et 2 mL d'*acide sulfurique R* au lieu du mélange de 10 mL de solution S2, de 10 mL d'*acide chlorhydrique R* et de 10 mL d'*eau R*.

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 5 ppm.

Dans un ballon de 250 mL, comportant un thermomètre, un entonnoir avec robinet et un tube de sortie de vapeurs relié à une fiole contenant 30 mL d'*eau R*, introduisez 0,50 g de dioxyde de titane. Ajoutez 50 mL d'*eau R*, 0,5 g de *sulfate d'hydrazine R*, 0,5 g de *bromure de potassium R* et 20 g de *chlorure de sodium R*. Ajoutez goutte à goutte, par l'entonnoir à robinet, 25 mL d'*acide sulfurique R*. Chauffez en maintenant la température du liquide à 110-115 °C pendant 20 min et recueillez les vapeurs dans la fiole contenant 30 mL d'*eau R*. Complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. 20 mL de solution satisfont à l'essai.

Baryum. A 10 mL de solution S1, ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Après 30 min, si la solution présente une opalescence, celle-ci n'est pas plus prononcée que celle d'un mélange de 10 mL de solution S1 et de 1 mL d'*eau distillée R*.

Fer : au maximum 200 ppm.

A 8 mL de solution S2, ajoutez 4 mL d'*eau R*. Mélangez et ajoutez 0,05 mL d'*eau de brome R*. Laissez reposer pendant 5 min, puis chassez l'excès de brome à l'aide d'un courant d'air. Ajoutez 3 mL de *solution de thiocyanate de potassium R*. La solution n'est pas plus fortement colorée qu'une solution témoin préparée simultanément et de la même manière avec un mélange de 4 mL de *solution à 2 ppm de fer (Fe) R* et de 8 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 200 g/L.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S1, ajustez à pH 4 en ajoutant goutte à goutte de l'*ammoniaque concentrée R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

DOSAGE

A 300 g de *zinc R* en grenailles (710), ajoutez 300 mL d'une solution de *nitrate mercurique R* à 20 g/L et 2 mL d'*acide nitrique R*. Agitez pendant 10 min, puis lavez à l'*eau R*. Introduisez le zinc amalgamé dans un tube de verre d'une longueur d'environ 400 mm et d'un diamètre d'environ 20 mm, muni d'un robinet et d'une plaque filtrante. Faites passer dans la colonne 100 mL d'*acide sulfurique dilué R*, puis 100 mL d'*eau R* en laissant toujours l'amalgame recouvert de liquide. Faites passer lentement et successivement dans la colonne, à un débit d'environ 3 mL/min, un mélange de 100 mL d'*acide sulfurique dilué R* et de 100 mL d'*eau R*, puis 100 mL d'*eau R*. Recueillez les éluats dans une fiole conique de 500 mL contenant 50,0 mL d'une solution de *sulfate ferrique et d'ammonium R* à 150 g/L dans un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique R* et de 3 volumes d'*eau R*. Ajoutez 0,1 mL de *ferroïne R* et titrez immédiatement par le *nitrate d'ammonium et de cérium 0,1 M* jusqu'à coloration verdâtre (n_1 mL). Faites passer lentement et successivement dans la colonne, à un débit d'environ 3 mL/min, un mélange de 50 mL d'*acide sulfurique dilué R* et de 50 mL d'*eau R*, 20,0 mL de solution S2, un mélange de 50 mL d'*acide sulfurique dilué R* et

de 50 mL d'*eau R*, puis 100 mL d'*eau R*. Recueillez les éluats dans une fiole conique de 500 mL contenant 50,0 mL d'une solution de *sulfate ferrique et d'ammonium R* à 150 g/L dans un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique R* et de 3 volumes d'*eau R*. Rincez à l'*eau R* l'extrémité inférieure de la colonne, ajoutez 0,1 mL de *ferroïne R* et titrez immédiatement par le *nitrate d'ammonium et de cérium 0,1 M* jusqu'à coloration verdâtre (n_2 mL).

Calculez la teneur pour cent en TiO_2 à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{3,99 \times (n_2 - n_1)}{m}$$

m = masse de dioxyde de titane utilisé pour la préparation de la solution S2, en grammes.

CARACTÉRISTIQUES LIÉES À LA FONCTIONNALITÉ

Cette section fournit des informations sur les caractéristiques qui sont reconnues comme étant des paramètres de contrôle pertinents de la (ou des) fonction(s) de la substance, lorsqu'elle est utilisée comme excipient (voir chapitre 5.15). Cette section représente une partie non obligatoire de la monographie et il n'est pas nécessaire de vérifier ces caractéristiques pour démontrer que la substance satisfait à la monographie. Le contrôle de ces caractéristiques peut néanmoins contribuer à la qualité du médicament en améliorant la constance du procédé de fabrication et la performance du médicament au cours de son utilisation. Lorsque des méthodes de contrôle sont citées, elles sont reconnues appropriées mais d'autres méthodes peuvent également être utilisées. Lorsque des résultats sont présentés pour une caractéristique donnée, la méthode de contrôle doit être mentionnée.

Les caractéristiques suivantes peuvent être pertinentes pour le dioxyde de titane utilisé comme opacifiant dans les formes pharmaceutiques orales solides et dans les préparations pour application cutanée.

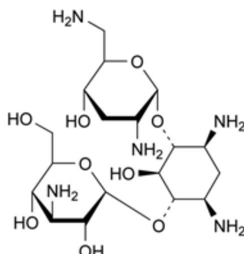
Distribution de la taille des particules (*2.9.31*).

Masse volumique vrac et masse volumique après tassement (*2.9.34*).

01/2008:0645
corrigé 6.2

TOBRAMYCINE

Tobramycinum



$C_{18}H_{37}N_5O_9$ M_r 467,5
[32986-56-4]

DÉFINITION

4-*O*-(3-Amino-3-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-2-désoxy-6-*O*-(2,6-diamino-2,3,6-tridésoxy-α-D-*ribo*-hexopyranosyl)-L-streptamine.

Substance produite par *Streptomyces tenebrarius* ou obtenue par tout autre moyen.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

PRODUCTION

La tobramycine est produite par des méthodes permettant d'éliminer ou de réduire la présence de substances hypotensives.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (*2.2.33*).

Préparation : solution de tobramycine à 100 g/L dans de l'*oxyde de deutérium R*.

Comparaison : solution de *tobramycine SCR* à 100 g/L dans de l'*oxyde de deutérium R*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de tobramycine dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *tobramycine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 4 mg de *sulfate de néomycine SCR* et 4 mg de *monosulfate de kanamycine SCR* dans 1 mL de solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *chlorure de méthylène R, ammoniaque concentrée R, méthanol R* (17:33:50 *V/V/V*).

Dépôt : 5 μL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : pulvérisez un mélange à volumes égaux d'une solution de *1,3-dihydroxynaphtalène R* à 2 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et d'une solution d'*acide sulfurique R* à 460 g/L. Chauffez à 105 °C pendant 5-10 min.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 3 taches intenses et nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez environ 5 mg de tobramycine dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'une solution de *ninhydrine R* à 1 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et chauffez au bain-marie pendant 3 min. Il se développe une coloration bleu-violet.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 9,0 à 11,0.

Dissolvez 1,0 g de tobramycine dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 138 à + 148 (substance anhydre).

Dissolvez 1,00 g de tobramycine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 25,0 mg de tobramycine dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25,0 mg de *tobramycine SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Dissolvez 10,0 mg de *sulfate de kanamycine B SCR* dans 20,0 mL de phase mobile. A 1,0 mL de solution, ajoutez 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (8 μm) présentant un diamètre de pores de 100 nm,
– *température* : 55 °C.

Phase mobile : mélange préparé avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* contenant 52 g/L de *sulfate de sodium anhydre R,* 1,5 g/L d'*octanesulfonate de sodium R,* 3 mL/L de *tétrahydrofurane R* stabilisé avec du *butylhydroxytoluène R,* 50 mL/L de *solution de phosphate monopotassique 0,2 M R* préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R*. Dégazez.

Débit : 1,0 mL/min.

Solution post-colonne : *solution d'hydroxyde de sodium exempte de carbonate R* diluée au 1/25 avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R,* qui est ajoutée sans pulsations à l'effluent de la colonne, à l'aide d'un serpentin mélangeur polymérique de 375 μL.

Débit : 0,3 mL/min.

Détection : détecteur ampérométrique à pulsations, ou appareil équivalent, doté d'une cellule composée d'une électrode de travail en or, d'une électrode de référence argent-chlorure d'argent et d'une électrode auxiliaire en acier inoxydable maintenues respectivement à des potentiels de détection de + 0,05 V, d'oxydation de + 0,75 V et de réduction de – 0,15 V, avec des pulsations de durée conforme au type d'appareil utilisé. La température du détecteur est fixée à 35 °C.

NOTE : pour éviter des problèmes dus à la précipitation des sels, la cellule électrochimique peut être rincée à l'eau R pendant la nuit.

Injection : 20 μL en utilisant un injecteur réfrigéré (4-8 °C) ; injectez la solution à examiner (a) et les solutions témoins (b), (c) et (d).

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la tobramycine.

Rétention relative par rapport à la tobramycine (temps de rétention = environ 18 min) : impureté C = environ 0,35 ; impureté B = environ 0,40 ; impureté A = environ 0,70.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la tobramycine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d). Si nécessaire, ajustez la concentration de l'octanesulfonate de sodium dans la phase mobile ;
– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *toute impureté* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent), et 1 seul au plus de ces pics présente une surface supérieure à celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent).

2-Méthyl-1-propanol (*2.4.24, Système B*) : au maximum 1,0 pour cent *m/m*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 8,0 pour cent, déterminé sur 0,30 g de tobramycine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 1,0 g de tobramycine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : inférieur à 2,0 UI/mg, si la tobramycine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

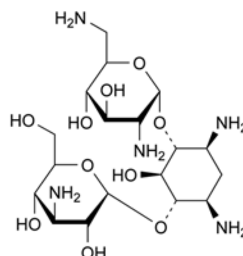
Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (e).

Calculez la teneur pour cent en tobramycine.

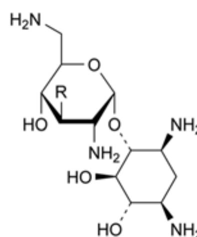
CONSERVATION

Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS



A. 4-*O*-(3-amino-3-désoxy-α-D-glucopyranosyl)-2-désoxy-6-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-α-D-glucopyranosyl)-L-streptamine (kanamycine B),



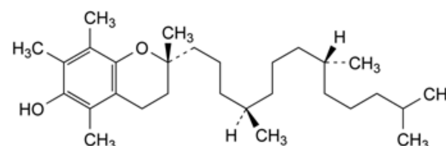
B. R = H : 2-désoxy-4-*O*-(2,6-diamino-2,3,6-tridésoxy-α-D-ribo-hexopyranosyl)-D-streptamine (nébramine),

C. R = OH : 2-désoxy-4-*O*-(2,6-diamino-2,6-didésoxy-α-D-glucopyranosyl)-D-streptamine (néamine).

01/2008:1256

RRR-α-TOCOPHÉROL

RRR-α-Tocopherolum



$C_{29}H_{50}O_2$ M_r 430,7

[59-02-9]

DÉFINITION

(2*R*)-2,5,7,8-Tétraméthyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-triméthyltridécyl]-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-ol.

Teneur : 94,5 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux limpide, incolore ou brun-jaune, visqueux.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, l'éthanol anhydre, le chlorure de méthylène et les huiles grasses.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C.

A. Angle de rotation optique (*2.2.7*) : + 0,05° à + 0,10°.
   Dissolvez 2,50 g de *RRR*-α-tocophérol dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *α-tocophérol SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
   Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de *RRR*-α-tocophérol dans 2 mL de *cyclohexane R*.
   Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*α-tocophérol SCR* dans 2 mL de *cyclohexane R*.
   Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R*.
   Phase mobile : *éther R, cyclohexane R* (20:80 *V/V*).
   Dépôt : 10 µL.
   Développement : sur les 2/3 de la plaque.
   Séchage : dans un courant d'air.
   Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.
   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution d'étalon interne. Dissolvez 1,0 g de *squalane R* dans du *cyclohexane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,100 g de *RRR*-α-tocophérol dans 10,0 mL de solution d'étalon interne.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,100 g de *RRR*-α-tocophérol dans 10 mL de *cyclohexane R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,100 g d'*α-tocophérol SCR* dans 10,0 mL de solution d'étalon interne.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*α-tocophérol R* et 10 mg d'*acétate d'α-tocophéryle R* dans du *cyclohexane R*, puis complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 15	280
Chambre à injection		290
Détecteur		290

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (b).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à l'α-tocophérol et à l'acétate d'α-tocophéryle.

Limites :

– *total* : au maximum 4,0 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,1 pour cent.

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

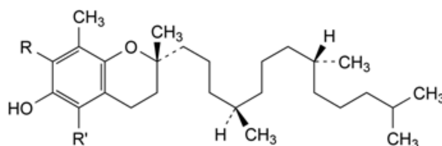
Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{29}H_{50}O_2$ en tenant compte de la teneur déclarée de l'*α-tocophérol SCR*.

CONSERVATION

Sous gaz inerte, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. R = R′ = H : (2*R*)-2,8-diméthyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-triméthyltridécyl]-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-ol (*RRR*-δ-tocophérol),

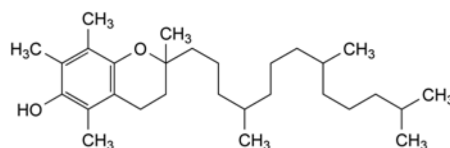
B. R = H, R′ = CH_3 : (2*R*)-2,5,8-triméthyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-triméthyltridécyl]-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-ol (*RRR*-β-tocophérol),

C. R = CH_3, R′ = H : (2*R*)-2,7,8-triméthyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-triméthyltridécyl]-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-ol (*RRR*-γ-tocophérol).

01/2008:0692
corrigé 7.0

tout-*rac*-α-TOCOPHÉROL

int-*rac*-α-Tocopherolum



$C_{29}H_{50}O_2$ M_r 430,7
[10191-41-0]

DÉFINITION

tout-*rac*-2,5,7,8-Tétraméthyl-2-(4,8,12-triméthyltridécyl)-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-ol.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux limpide, incolore ou brun-jaune, visqueux.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre, dans le chlorure de méthylène et dans les huiles grasses.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C.

A. Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,01° à + 0,01°.
   Dissolvez 2,50 g de tout-*rac*-α-tocophérol dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *α-tocophérol SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de tout-*rac*-α-tocophérol dans 2 mL de *cyclohexane R*.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg d'*α-tocophérol SCR* dans 2 mL de *cyclohexane R*.

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R*.

Phase mobile : *éther R, cyclohexane R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution d'étalon interne. Dissolvez 1,0 g de *squalane R* dans du *cyclohexane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,100 g de tout-*rac*-α-tocophérol dans 10,0 mL de solution d'étalon interne.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,100 g de tout-*rac*-α-tocophérol dans 10 mL de *cyclohexane R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,100 g d'*α-tocophérol SCR* dans 10,0 mL de solution d'étalon interne.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de tout-*rac*-α-tocophérol et 10 mg d'*acétate d'α-tocophéryle R* dans du *cyclohexane R*, puis complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *tout-rac-α-tocophérol pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A et B) dans du *cyclohexane R* et complétez à 1 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 100,0 mL avec du *cyclohexane R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *cyclohexane R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

– *colonne* : 280 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 290 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du tout-*rac*-α-tocophérol.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *tout-rac-α-tocophérol pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Rétention relative par rapport au tout-*rac*-α-tocophérol (temps de rétention = environ 13 min) : squalane = environ 0,5 ; impureté A = environ 0,7 ; impureté B = environ 0,8 ; impuretés C et D = environ 1,05 (éluant juste après le pic du tout-*rac*-α-tocophérol).

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus au tout-*rac*-α-tocophérol et à l'acétate d'α-tocophéryle.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 0,5 pour cent,
– *impureté B* : au maximum 1,5 pour cent,
– *somme des impuretés C et D* : au maximum 1,0 pour cent,
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,25 pour cent,
– *total* : au maximum 2,5 pour cent,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent).

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

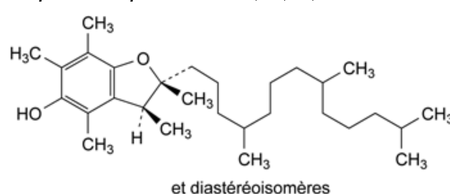
Calculez la teneur pour cent en $C_{29}H_{50}O_2$ en tenant compte de la teneur déclarée de l'*α-tocophérol SCR*.

CONSERVATION

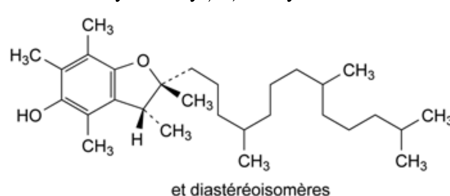
Sous gaz inerte, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

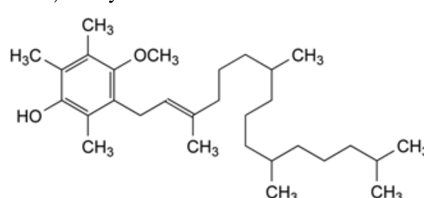
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



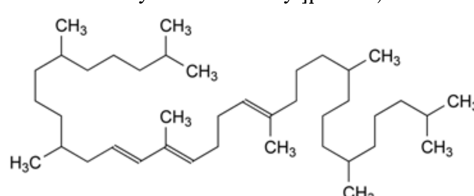
A. tout-*rac*-*trans*-2,3,4,6,7-pentaméthyl-2-(4,8,12-triméthyltridécyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-ol,



B. tout-*rac*-*cis*-2,3,4,6,7-pentaméthyl-2-(4,8,12-triméthyltridécyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-ol.



C. 4-méthoxy-2,3,6-triméthyl-5-[(tout-*RS*,*E*)-3,7,11,15-tétraméthylhexadéc-2-ényl]phénol,



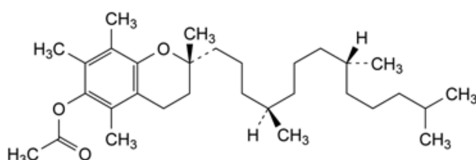
D. (tout-*RS*,tout-*E*)-2,6,10,14,19,23,27,31-octaméthyldotriaconta-12,14,18-triène.

Monographies T-Z

01/2008:1257

RRR-α-TOCOPHÉRYLE (ACÉTATE DE)

RRR-α-Tocopherylis acetas



$C_{31}H_{52}O_3$ M_r 472,7

DÉFINITION

Acétate de (2*R*)-2,5,7,8-tétraméthyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-triméthyltridécyl]-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yle.

Teneur : 95,0 pour cent à 101,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux limpide, incolore ou légèrement jaune-vert, visqueux.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, l'éthanol anhydre et les huiles grasses, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C.

A. Angle de rotation optique (*2.2.7*) : + 0,25° à + 0,35°.

Dissolvez 2,50 g de substance à examiner dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acétate d'α-tocophéryle SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 10 mg de substance à examiner dans 2 mL de *cyclohexane R*.

Solution à examiner (b). Dans un tube à essai à bouchon rodé, dissolvez environ 10 mg de substance à examiner dans 2 mL d'*acide sulfurique alcoolique 2,5 M R*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min, puis refroidissez et ajoutez 2 mL d'*eau R* et 2 mL de *cyclohexane R*. Agitez pendant 1 min. Utilisez la phase supérieure.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*acétate d'α-tocophéryle SCR* dans 2 mL de *cyclohexane R*.

Solution témoin (b). Procédez comme décrit pour la solution à examiner (b), en utilisant de l'*acétate d'α-tocophéryle SCR* au lieu de la substance à examiner.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *éther R, cyclohexane R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). Les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (b) et la solution témoin (b) peuvent présenter 2 taches, selon le degré d'hydrolyse : la tache de R_F le plus élevé est due à l'acétate d'α-tocophéryle et correspond à celle du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) ; la tache de R_F le plus faible est due à l'α-tocophérol.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution d'étalon interne. Dissolvez 1,0 g de *squalane R* dans du *cyclohexane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans 10,0 mL de solution d'étalon interne.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans 10 mL de *cyclohexane R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,100 g d'*acétate d'α-tocophéryle SCR* dans 10,0 mL de solution d'étalon interne.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*α-tocophérol R* et 10 mg d'*acétate d'α-tocophéryle R* dans du *cyclohexane R,* puis complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film 0,25 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 15	280
Chambre à injection		290
Détecteur		290

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (a) et (b). Effectuez l'injection directement sur la colonne ou via une chambre à injection suffisamment inerte, munie d'un insert de verre, en utilisant un injecteur automatique ou une autre méthode d'injection reproductible.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à l'α-tocophérol et à l'acétate d'α-tocophéryle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a), la surface du pic dû à l'α-tocophérol n'est pas supérieure à 0,2 pour cent de la surface du pic dû à l'acétate d'α-tocophéryle.

Limites :

– *total* : au maximum 4,0 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,1 pour cent.

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

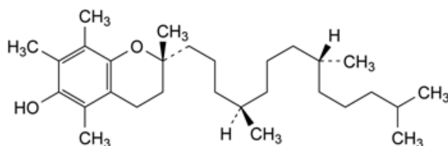
Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{31}H_{52}O_3$ en tenant compte de la teneur déclarée de l'*acétate d'α-tocophéryle SCR*.

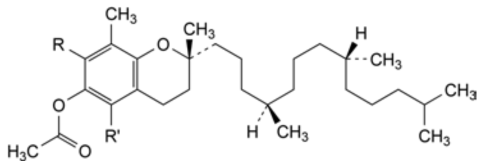
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. (2*R*)-2,5,7,8-tétraméthyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-triméthyltridécyl]-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-ol (*RRR*-α-tocophérol),



B. R = H, R′ = CH_3 : acétate de (2*R*)-2,5,8-triméthyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-triméthyltridécyl]-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yle (acétate de *RRR*-β-tocophéryle),

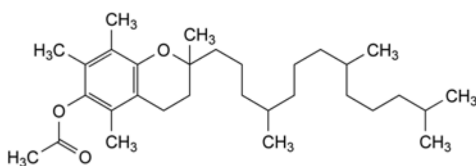
C. R = CH_3, R' = H : acétate de (2*R*)-2,7,8-triméthyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-triméthyltridécyl]-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yle (acétate de *RRR*-γ-tocophéryle),

D. R = R′ = H : acétate de (2*R*)-2,8-diméthyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12–triméthyltridécyl]-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yle (acétate de *RRR*-δ-tocophéryle).

01/2008:0439

tout-*rac*-α-TOCOPHÉRYLE (ACÉTATE DE)

int-*rac*-α-Tocopherylis acetas



$C_{31}H_{52}O_3$ M_r 472,7
[7695-91-2]

DÉFINITION

Acétate de tout-*rac*-2,5,7,8-tétraméthyl-2-(4,8,12-triméthyltridécyl)-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yle.

Teneur : 96,5 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, limpide, incolore ou légèrement jaune-vert, visqueux.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, dans l'éthanol anhydre et dans les huiles grasses.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C.

A. Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,01° à + 0,01°.

Dissolvez 2,50 g de substance à examiner dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acétate d'α-tocophéryle SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez environ 10 mg de substance à examiner dans 2 mL de *cyclohexane R*.

Solution témoin. Dissolvez environ 10 mg d'*acétate d'α-tocophéryle SCR* dans 2 mL de *cyclohexane R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *éther R, cyclohexane R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution d'étalon interne. Dissolvez 1,0 g de *squalane R* dans du *cyclohexane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans 10,0 mL de solution d'étalon interne.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans 10 mL de *cyclohexane R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,100 g d'*acétate d'α-tocophéryle SCR* dans 10,0 mL de solution d'étalon interne.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de substance à examiner et 10 mg d'*α-tocophérol R* dans du *cyclohexane R*, puis complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolve 10 mg d'*acétate de tout-rac-α-tocophéryle pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A et B) dans du *cyclohexane R* et complétez à 1 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 100,0 mL avec du *cyclohexane R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *cyclohexane R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film 0,25 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

– *colonne* : 280 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 290 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (a), (b), (c) et (d). Effectuez l'injection directement sur la colonne ou via une chambre à injection suffisamment inerte, munie d'un insert de verre, en utilisant un injecteur automatique ou une autre méthode d'injection reproductible.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'acétate de tout-*rac*-α-tocophéryle.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*acétate de tout-rac-α-tocophéryle pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Rétention relative par rapport à l'acétate de tout-*rac*-α-tocophéryle (temps de rétention = environ 15 min) : squalane = environ 0,4 ; impureté A = environ 0,7 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté C = environ 0,9 ; impuretés D et E = environ 1,05 (éluant juste après le pic de l'acétate de tout-*rac*-α-tocophéryle).

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à l'impureté C et à l'acétate de tout-*rac*-α-tocophéryle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

– dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a), la surface du pic dû à l'impureté C n'est pas supérieure à 0,2 pour cent de la surface du pic dû à l'acétate de tout-*rac*-α-tocophéryle.

Limites :

– *impuretés A, C* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 pour cent,
– *impureté B* : au maximum 1,5 pour cent,
– *somme des impuretés D et E* : au maximum 1,0 pour cent,
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,25 pour cent,
– *total* : au maximum 2,5 pour cent,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent).

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (a) et solution témoin (a).

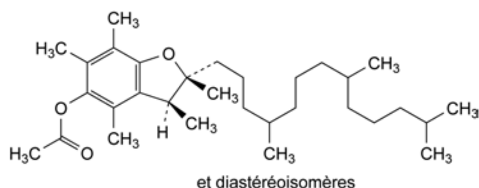
Calculez la teneur pour cent en $C_{31}H_{52}O_3$ en tenant compte de la teneur déclarée de l'*acétate d'α-tocophéryle SCR*.

CONSERVATION

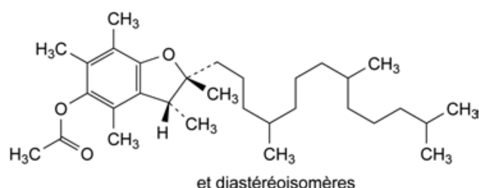
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

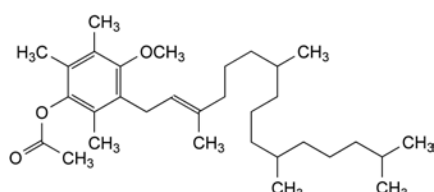


A. acétate de tout-*rac-trans*-2,3,4,6,7-pentaméthyl-2-(4,8,12-triméthyltridécyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yle,

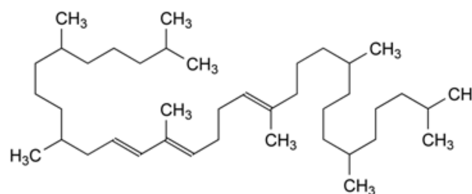


B. acétate de tout-*rac-cis*-2,3,4,6,7-pentaméthyl-2-(4,8,12-triméthyltridécyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yle,

C. tout-*rac*-α-tocophérol,



D. acétate de 4-méthoxy-2,3,6-triméthyl-5-[(tout-*RS,E*)-3,7,11,15-tétraméthylhexadéc-2-ényl]phényle,



E. (tout-*RS*,tout-*E*)-2,6,10,14,19,23,27,31-octaméthyldotriaconta-12,14,18-triène.

01/2011:0691

α-TOCOPHÉRYLE (CONCENTRAT D'ACÉTATE D'), FORME PULVÉRULENTE

α-Tocopherylis acetatis pulvis

DÉFINITION

Préparation obtenue soit par dispersion fine d'*Acétate de tout-rac-α-tocophéryle (0439)* dans un vecteur approprié de qualité convenable (par exemple gélatine, gomme arabique, hydrates de carbone, protéines lactiques, seuls ou mélangés), soit par adsorption d'*Acétate de tout rac-α-tocophéryle (0439)* sur de l'acide silicique de qualité appropriée.

Teneur : 90,0 pour cent à 115,0 pour cent de la teneur en acétate d'α-tocophéryle indiquée sur l'étiquette, teneur qui n'est pas inférieure à 25 g pour 100 g de concentrat.

CARACTÈRES

Aspect : petites particules sensiblement blanches, jaunâtres ou brun clair.

Solubilité : pratiquement insoluble ou gonflant ou se dispersant dans l'eau, selon la formulation.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A.

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. A une quantité de préparation à examiner correspondant à 50 mg d'acétate d'α-tocophéryle, ajoutez 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et traitez aux ultrasons à 60 °C. Ajoutez 5 mL d'*éthanol anhydre R* et 10 mL de *cyclohexane R*. Agitez pendant 1 min et centrifugez pendant 5 min. Utilisez la phase supérieure.

Solution témoin. Dissolvez 50 mg d'*acétate d'α-tocophéryle SCR* dans du *cyclohexane R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *éther R, cyclohexane R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage.

Résultats :

– le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) ne présente pas de pic principal supplémentaire, par rapport au chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Monographies T-Z

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 1,0 g de *squalane R* dans du *cyclohexane R* et complétez à 500,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dans une fiole conique de 250 mL, pesez exactement une quantité de préparation à examiner correspondant à environ 0,100 g d'acétate d'α-tocophéryle. Ajoutez 20 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* et traitez aux ultrasons à 70 °C pendant 20 min. Ajoutez 50 mL d'*éthanol anhydre R* et 50,0 mL de solution d'étalon interne. Mélangez uniformément à l'aide d'un agitateur magnétique pendant 30 min. Laissez les phases se séparer et utilisez la phase supérieure.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,100 g d'*acétate d'α-tocophéryle SCR* dans 50,0 mL de solution d'étalon interne.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*α-tocophérol R* et 10 mg d'*acétate d'α-tocophéryle SCR* dans 5,0 mL de *cyclohexane R*.

Solution témoin (c). Mélangez 1,0 mL de solution à examiner et 1,0 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film 0,25 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:100.

Température :

– *colonne* : 280 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 290 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL ; injectez directement sur la colonne ou via une chambre à injection suffisamment inerte, munie d'un insert de verre.

Enregistrement : 1,1 fois le temps de rétention de l'acétate d'α-tocophéryle.

Rétention relative par rapport à l'acétate d'α-tocophéryle (temps de rétention = environ 12 min) : squalane = environ 0,5 ; α-tocophérol = environ 0,9.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à l'α-tocophérol et à l'acétate d'α-tocophéryle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
– dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a), la surface du pic dû à l'α-tocophérol n'est pas supérieure à 0,002 fois la surface du pic dû à l'acétate d'α-tocophéryle (0,2 pour cent).

Calculez la teneur pour cent en $C_{31}H_{52}O_3$ à l'aide de la teneur déclarée de l'*acétate d'α-tocophéryle SCR*.

CONSERVATION

En récipient étanche, bien rempli, à l'abri de la lumière.

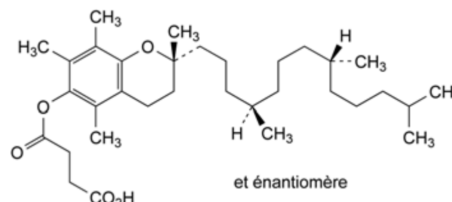
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la teneur en acétate d'α-tocophéryle, exprimée en grammes par 100 g de concentrat.

01/2008:1258

DL-α-TOCOPHÉRYLE (HYDROGÉNOSUCCINATE DE)

DL-α-Tocopherylis hydrogenosuccinas



$C_{33}H_{54}O_5$ M_r 530,8

DÉFINITION

Hydrogénosuccinate de (2*RS*)-2,5,7,8-tétraméthyl-2-[(4*RS*,8*RS*)-4,8,12-triméthyltridécyl]-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yle.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'acétone et dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Absorbance (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *hydrogénosuccinate de RRR-α-tocophéryle SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner (a). Dissolvez 10 mg d'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle dans 2 mL de *cyclohexane R*.
Solution à examiner (b). Dans un tube à essai à bouchon rodé, dissolvez 10 mg d'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle dans 2 mL d'*acide sulfurique alcoolique 2,5 M R*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min. Refroidissez et ajoutez 2 mL d'*eau R* et 2 mL de *cyclohexane R*. Agitez pendant 1 min. Utilisez la phase supérieure.
Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*hydrogénosuccinate de RRR-α-tocophéryle SCR* dans 2 mL de *cyclohexane R*.
Solution témoin (b). Préparez une solution selon les indications données pour la solution à examiner (b) en utilisant l'*hydrogénosuccinate de RRR-α-tocophéryle SCR* au lieu de la substance à examiner.
Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.
Phase mobile : *acide acétique glacial R, éther R, cyclohexane R* (0,2:20:80 *V/V/V*).
Dépôt : 10 μL.
Développement : sur un parcours de 15 cm.
Séchage : dans un courant d'air.
Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.
Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). Les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (b) et la solution témoin (b) présentent 2 taches : la tache de R_F le plus élevé est due à l'α-tocophérol et la tache de R_F le plus faible est due à l'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle et correspond à celle du chromatogramme obtenu avec la

solution témoin (a). En fonction du degré d'hydrolyse, la tache de R_F le plus faible peut être très faible ou même absente.

Détection B : pulvérisez un mélange de 10 volumes d'*acide chlorhydrique R*, de 40 volumes d'une solution de *chlorure ferrique R* à 2,5 g/L dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et de 40 volumes d'une solution de *chlorhydrate de phénanthroline R* à 10 g/L dans de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Résultats B : dans les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (b) et la solution témoin (b), la tache due à l'α-tocophérol est orange.

D. Angle de rotation optique (voir Essai).

ESSAI

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,01° à + 0,01°.

Dissolvez 2,50 g d'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Absorbance (*2.2.25*).

Solution A. Dissolvez 0,150 g d'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Prélevez 10,0 mL de solution A et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 20,0 mL de solution A et complétez à 50,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Maximum d'absorption : à 284 nm pour la solution à examiner (a).

Minimum d'absorption : à 254 nm pour la solution à examiner (b).

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 35 à 38 pour la solution à examiner (a).

Absorbance spécifique au minimum d'absorption : 6,0 à 8,0 pour la solution à examiner (b).

Indice d'acide (*2.5.1*) : 101 à 108, déterminé sur 1,00 g d'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle.

Tocophérol libre : au maximum 1,0 pour cent.

Dissolvez 0,500 g d'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle dans 100 mL d'*acide sulfurique alcoolique 0,25 M R*. Ajoutez 20 mL d'*eau R* et 0,1 mL d'une solution de *diphénylamine R* à 2,5 g/L dans de l'*acide sulfurique R*. Titrez par le *sulfate d'ammonium et de cérium 0,01 M* jusqu'à ce qu'il se développe une coloration bleue qui persiste pendant au moins 5 s. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *sulfate d'ammonium et de cérium 0,01 M* correspond à 2,154 mg de tocophérol libre.

Substances apparentées

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

0,50 g d'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,300 g de *dotriacontane R* dans de l'*hexane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dans une fiole de 20 mL, pesez 30,0 mg d'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle. Introduisez dans cette fiole 2,0 mL de *méthanol R*, 1,0 mL de *diméthoxypropane R* et 0,1 mL d'*acide chlorhydrique R*. Fermez la fiole de manière étanche et traitez l'échantillon aux ultrasons. Laissez reposer à l'obscurité pendant 1 h ± 5 min. Retirez l'échantillon de l'obscurité, ouvrez la fiole et évaporez juste à siccité dans un bain de vapeur à l'aide d'un courant d'azote. Introduisez 10,0 mL de solution d'étalon interne dans la fiole et mélangez énergiquement jusqu'à obtention d'une solution.

Solution témoin. Dans une fiole de 20 mL, pesez 30,0 mg d'*hydrogénosuccinate de RRR-α-tocophéryle SCR*. Introduisez dans cette fiole 2,0 mL de *méthanol R*, 1,0 mL de *diméthoxypropane R* et 0,1 mL d'*acide chlorhydrique R*. Fermez la fiole de manière étanche et traitez la solution témoin aux ultrasons. Laissez reposer à l'obscurité pendant 1 h ± 5 min. Retirez l'échantillon de l'obscurité, ouvrez la fiole et évaporez juste à siccité dans un bain de vapeur à l'aide d'un courant d'azote. Introduisez 10,0 mL de solution d'étalon interne dans la fiole et mélangez énergiquement jusqu'à obtention d'une solution.

Colonne :
- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : l = 15 m, Ø = 0,32 mm,
- *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film 0,25 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 3-6 mL/min.

Rapport de division : 1:10 à 1:20.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 10	200 → 250
	10 - 20	250
Chambre à injection		300
Détecteur		330

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL ; injectez directement sur la colonne ou via une chambre à injection munie d'un insert de verre en utilisant un injecteur automatique ou une autre technique d'injection reproductible.

Conformité du système : solution témoin :
- *résolution* : au minimum 12,0 entre les pics dus au dotriacontane et à l'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle.

Essai d'interférence. Dissolvez 0,100 g d'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle dans de l'*hexane R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Injectez 1 μL de cette solution et enregistrez le chromatogramme. S'il apparaît un pic présentant le même temps de rétention que celui du pic dû au dotriacontane, déterminez la surface relative de ce pic par rapport à celle de l'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle. Si la surface relative du pic est supérieure à 0,5 pour cent, utilisez la surface corrigée du pic $S'_{D(corr)}$ pour le calcul final.

$$S'_{D(corr)} = S'_D - \frac{S_I \times S'_T}{S_{TI}}$$

S'_D = surface du pic dû au dotriacontane dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

S_I = surface du pic présentant le même temps de rétention que celui du pic dû au dotriacontane dans le chromatogramme obtenu lors de l'essai d'interférence,

S'_T = surface du pic dû à l'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

S_{TI} = surface du pic dû à l'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle dans le chromatogramme obtenu lors de l'essai d'interférence.

Mesurez la surface des pics dus à l'*hydrogénosuccinate de RRR-α-tocophéryle SCR* (S_T) et au dotriacontane (S_D) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin et la surface des pics dus à l'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle (S'_T) et au dotriacontane (S'_D) dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Déterminez le facteur de réponse (FR) de l'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle à partir de la surface des pics dus à l'*hydrogénosuccinate de RRR-α-tocophéryle SCR* et au dotriacontane dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{S_D \times m_T}{S_T \times m_D}$$

Calculez la teneur pour cent en hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{100 \times S'_T \times m_D \times FR}{S'_{D(corr)} \times m}$$

S_D = surface du pic dû au dotriacontane dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,

$S'_{D(corr)}$ = surface corrigée du pic dû au dotriacontane dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

S_T = surface du pic dû à l'*hydrogénosuccinate de RRR-α-tocophéryle SCR* dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,

S'_T = surface du pic dû à l'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

m_D = masse du dotriacontane dans la solution à examiner et dans la solution témoin, en milligrammes,

m_T = masse de l'*hydrogénosuccinate de RRR-α-tocophéryle SCR* dans la solution témoin, en milligrammes,

m = masse de l'hydrogénosuccinate de DL-α-tocophéryle dans la solution à examiner, en milligrammes.

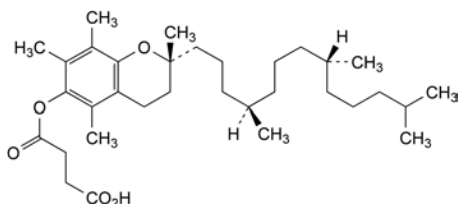
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1259

RRR-α-TOCOPHÉRYLE (HYDROGÉNOSUCCINATE DE)

RRR-α-Tocopherylis hydrogenosuccinas



$C_{33}H_{54}O_5$ M_r 530,8

[4345-03-3]

DÉFINITION

Hydrogénosuccinate de (2*R*)-2,5,7,8-tétraméthyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-triméthyltridécyl]-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yle.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans l'acétone et dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Absorbance (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *hydrogénosuccinate de RRR-α-tocophéryle SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 10 mg d'hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle dans 2 mL de *cyclohexane R*.

Solution à examiner (b). Dans un tube à essai à bouchon rodé, dissolvez 10 mg d'hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle dans 2 mL d'*acide sulfurique alcoolique 2,5 M R*. Chauffez au bain-marie pendant 5 min. Refroidissez et ajoutez 2 mL d'*eau R* et 2 mL de *cyclohexane R*. Agitez pendant 1 min. Utilisez la phase supérieure.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*hydrogénosuccinate de RRR-α-tocophéryle SCR* dans 2 mL de *cyclohexane R*.

Solution témoin (b). Préparez une solution selon les indications données pour la solution à examiner (b) en utilisant de l'*hydrogénosuccinate de RRR-α-tocophéryle SCR* au lieu de la substance à examiner.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, éther R, cyclohexane R* (0,2:20:80 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). Les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (b) et la solution témoin (b) présentent 2 taches : la tache de R_F le plus élevé est due à l'α-tocophérol et la tache de R_F le plus faible est due à l'hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle et correspond à celle du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a). En fonction du degré d'hydrolyse, la tache dont la valeur R_F est la plus faible peut être très faible ou même absente.

Détection B : pulvérisez un mélange de 10 volumes d'*acide chlorhydrique R*, de 40 volumes d'une solution de *chlorure ferrique R* à 2,5 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et de 40 volumes d'une solution de *chlorhydrate de phénanthroline R* à 10 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Résultats B : dans les chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (b) et la solution témoin (b), la tache due à l'α-tocophérol est orange.

D. Le *RRR*-α-tocophérol obtenu après saponification est dextrogyre (*2.2.7*). Le pouvoir rotatoire spécifique après oxydation (forme quinone) est au minimum de + 24.

Effectuez l'essai à l'abri de la lumière actinique. Déposez 1,0 g d'hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle dans un ballon à fond rond de 250 mL à bouchon rodé et dissolvez dans 30 mL d'*éthanol anhydre R*. Chauffez à reflux pendant 3 min. Lorsque la solution est en ébullition, ajoutez, par l'intermédiaire du réfrigérant, 20 mL de *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium 2 M R*. Continuez le chauffage à reflux pendant 20 min et sans refroidir, ajoutez goutte à goutte 4,0 mL d'*acide chlorhydrique R* via le réfrigérant. Refroidissez, rincez le réfrigérant avec 10 mL d'*éthanol anhydre R*, puis transférez le contenu de la fiole dans une ampoule à décantation de 500 mL, rincez la fiole avec 4 fois

25 mL d'*eau R* et 4 fois 25 mL d'*éther R*, puis ajoutez les liquides de rinçage dans l'ampoule à décantation. Agitez fortement pendant 2 min, laissez les phases se séparer puis recueillez les 2 phases, chacune dans une ampoule à décantation. Agitez la phase aqueuse avec 2 fois 50 mL d'*éther R* et ajoutez ces phases à la phase éthérée principale. Lavez les phases éthérées combinées avec 4 fois 100 mL d'*eau R*, puis éliminez les eaux de lavages.

A la solution d'éther, ajoutez 40 mL d'une solution de *ferricyanure de potassium R* à 100 g/L dans une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 8 g/L et agitez pendant 3 min. Lavez la solution éthérée avec 4 fois 50 mL d'*eau R*, puis éliminez les eaux de lavage et séchez la phase éthérée sur du *sulfate de sodium anhydre R*. Evaporez l'éther au bain-marie sous pression réduite ou sous atmosphère d'azote jusqu'à obtention de quelques millilitres, puis complétez l'évaporation en éliminant les dernières traces d'éther sans application de chaleur. Dissolvez immédiatement le résidu dans 25,0 mL de *triméthylpentane R*, puis déterminez l'angle de rotation optique.

Calculez le pouvoir rotatoire spécifique de la substance dans la solution à examiner, *c* étant le nombre de grammes équivalant à l'α-tocophérol (facteur 0,811) dans 1000 mL de solution.

ESSAI

Absorbance (*2.2.25*).

Solution A. Dissolvez 0,150 g d'hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Prélevez 10,0 mL de solution A et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 20,0 mL de solution A et complétez à 50,0 mL avec de l'*éthanol anhydre R*.

Maximum d'absorption : à 284 nm pour la solution à examiner (a).

Minimum d'absorption : à 254 nm pour la solution examiner (b).

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 35 à 38 pour la solution à examiner (a).

Absorbance spécifique au minimum d'absorption : 6,0 à 8,0 pour la solution à examiner (b).

Indice d'acide (*2.5.1*) : 101 à 108, déterminé sur 1,00 g d'hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle.

Tocophérol libre : au maximum 1,0 pour cent.

Dissolvez 0,500 g d'hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle dans 100 mL d'*acide sulfurique alcoolique 0,25 M R*. Ajoutez 20 mL d'*eau R* et 0,1 mL d'une solution de *diphénylamine R* à 2,5 g/L dans de l'*acide sulfurique R*. Titrez par le *sulfate d'ammonium et de cérium 0,01 M* jusqu'à ce qu'il se développe une coloration bleue qui persiste pendant au moins 5 s. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL de *sulfate d'ammonium et de cérium 0,01 M* correspond à 2,154 mg de tocophérol libre.

Substances apparentées

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

0,50 g d'hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,300 g de *dotriacontane R* dans de l'*hexane R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dans une fiole de 20 mL, pesez 30,0 mg d'hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle. Introduisez dans cette fiole 2,0 mL de *méthanol R*, 1,0 mL de *diméthoxypropane R* et 0,1 mL d'*acide chlorhydrique R*. Fermez la fiole de manière étanche et traitez l'échantillon aux ultrasons. Laissez reposer à l'obscurité pendant 1 h ± 5 min. Retirez l'échantillon de l'obscurité, ouvrez la fiole et évaporez juste à siccité dans un bain de vapeur à l'aide d'un courant d'azote. Introduisez 10,0 mL de solution d'étalon interne dans la fiole et mélangez énergiquement jusqu'à obtention d'une solution.

Solution témoin. Dans une fiole de 20 mL, pesez 30,0 mg d'*hydrogénosuccinate de RRR-α-tocophéryle SCR*. Introduisez dans cette fiole 2,0 mL de *méthanol R*, 1,0 mL de *diméthoxypropane R* et 0,1 mL d'*acide chlorhydrique R*. Fermez la fiole de manière étanche et traitez aux ultrasons. Laissez reposer à l'obscurité pendant 1 h ± 5 min. Retirez l'échantillon de l'obscurité, ouvrez la fiole et évaporez juste à siccité dans un bain de vapeur à l'aide d'un courant d'azote. Introduisez 10,0 mL de solution d'étalon interne dans la fiole et mélangez énergiquement jusqu'à obtention d'une solution.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 15 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film 0,25 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 3-6 mL/min.

Rapport de division : 1:10 à 1:20.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 10	200 → 250
	10 - 20	250
Chambre à injection		300
Détecteur		330

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL ; injectez directement sur la colonne ou via une chambre à injection munie d'un insert de verre en utilisant un injecteur automatique ou une autre technique d'injection reproductible.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 12,0 entre les pics dus au dotriacontane et à l'hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle.

Essai d'interférence. Dissolvez 0,100 g d'hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle dans de l'*hexane R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Injectez 1 µL de cette solution et enregistrez le chromatogramme. S'il apparaît un pic présentant le même temps de rétention que celui du pic dû au dotriacontane, déterminez la surface relative de ce pic par rapport à celle du pic de l'hydrogénosuccinate de

RRR-α-tocophéryle. Si la surface relative du pic est supérieure à 0,5 pour cent, utilisez la surface corrigée du pic $S'_{D(corr)}$ pour le calcul final.

$$S'_{\mathrm{D(corr)}} = S'_{\mathrm{D}} - \frac{S_{\mathrm{I}} \times S'_{\mathrm{T}}}{S_{\mathrm{TI}}}$$

S'_D = surface du pic dû au dotriacontane dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

S_I = surface du pic présentant le même temps de rétention que celui du pic dû au dotriacontane dans le chromatogramme obtenu lors de l'essai d'interférence,

S'_T = surface du pic dû à l'hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

S_{TI} = surface du pic dû à l'hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle dans le chromatogramme obtenu lors de l'essai d'interférence.

Mesurez la surface des pics dus à l'*hydrogénosuccinate de RRR-α-tocophéryle SCR* (S_T) et au dotriacontane (S_D) dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, et la surface des pics dus à l'hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle (S'_T) et au dotriacontane (S'_D) dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner.

Déterminez le facteur de réponse (FR) de l'hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle à partir de la surface des pics dus à l'*hydrogénosuccinate de RRR-α-tocophéryle SCR* et au dotriacontane dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{S_{\mathrm{D}} \times m_{\mathrm{T}}}{S_{\mathrm{T}} \times m_{\mathrm{D}}}$$

Calculez la teneur pour cent en hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{100 \times S'_{\mathrm{T}} \times m_{\mathrm{D}} \times \mathrm{FR}}{S'_{\mathrm{D(corr)}} \times m}$$

S_D = surface du pic dû au dotriacontane dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,

$S'_{D(corr)}$ = surface corrigée du pic dû au dotriacontane dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

S_T = surface du pic dû à l'*hydrogénosuccinate de RRR-α-tocophéryle SCR* dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,

S'_T = surface du pic dû à l'hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

m_D = masse du dotriacontane dans la solution à examiner et dans la solution témoin, en milligrammes,

m_T = masse de l'*hydrogénosuccinate de RRR-α-tocophéryle SCR* dans la solution témoin, en milligrammes,

m = masse de l'hydrogénosuccinate de *RRR*-α-tocophéryle dans la solution à examiner, en milligrammes.

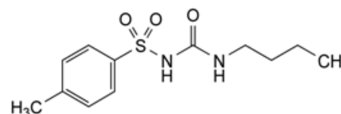
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2011:0304

TOLBUTAMIDE

Tolbutamidum



$C_{12}H_{18}N_2O_3S$ M_r 270,3

[64-77-7]

DÉFINITION

1-Butyl-3-[(4-méthylphényl)sulfonyl]urée.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent. Le tolbutamide se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 126 °C à 130 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 25,0 mg de tolbutamide dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 250,0 mL avec du *méthanol R*.

Région spectrale : 245-300 nm pour la solution à examiner (a) ; 220-235 nm pour la solution à examiner (b).

Maximums d'absorption : à 258 nm, 263 nm et 275 nm pour la solution à examiner (a) ; à 228 nm pour la solution à examiner (b).

Epaulement : à 268 nm pour la solution à examiner (a).

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 480 à 520 pour la solution à examiner (b).

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparison : *tolbutamide SCR*.

D. Chauffez à reflux 0,2 g de tolbutamide dans 8 mL d'une solution d'*acide sulfurique R* à 500 g/L pendant 30 min. Laissez refroidir. Recueillez les cristaux dans de l'*eau R* chaude et laissez cristalliser à nouveau. Desséchez à 105 °C. Le point de fusion des cristaux (*2.2.14*) est de 135 °C à 140 °C.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,2 g de tolbutamide dans 5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et ajoutez 5 mL d'*eau R*.

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 5,5.

Chauffez à 70 °C pendant 5 min 2,0 g de tolbutamide dans 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Refroidissez rapidement et filtrez.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de tolbutamide dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *toluènesulfonamide R* (impureté A) et 10 mg de *toluènesulfonylurée R* (impureté B) dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 35 volumes d'*acétonitrile R1* et 65 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 1,36 g/L ajustée à pH 3,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du tolbutamide.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B.

Rétention relative par rapport au tolbutamide (temps de rétention = environ 18 min) : impureté B = environ 0,2 ; impureté A = environ 0,3.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés A et B.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 1,0 g de tolbutamide dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*acétone R*, puis complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec la solution à 0,5 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*acétone R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de tolbutamide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de tolbutamide.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de tolbutamide dans un mélange de 20 mL d'*eau R* et de 40 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution de phénolphtaléine R*.

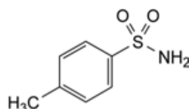
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 27,03 mg de $C_{12}H_{18}N_2O_3S$.

CONSERVATION

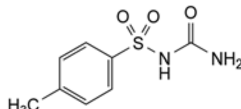
En récipient étanche.

IMPURETÉS

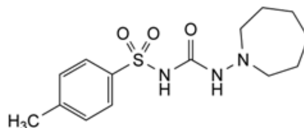
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B, C.*



A. (4-méthylphényl)sulfonamide (toluènesulfonamide),



B. 1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]urée (toluènesulfonylurée),

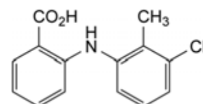


C. 1-azépan-1-yl-3-[(4-méthylphényl)sulfonyl]urée (tolazamide).

01/2008:2039
corrigé 7.0

TOLFÉNAMIQUE (ACIDE)

Acidum tolfenamicum



$C_{14}H_{12}ClNO_2$ M_r 261,7
[13710-19-5]

DÉFINITION

Acide 2-[(3-chloro-2-méthylphényl)amino]benzoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou légèrement jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le diméthylformamide, assez soluble dans l'éthanol et dans le chlorure de méthylène. L'acide tolfénamique se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

F : environ 213 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Dissolvez 20 mg d'acide tolfénamique dans un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 99 volumes de *méthanol R* et complétez à 100 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50 mL avec un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique 1 M* et de 99 volumes de *méthanol R*. Examinée de 250 nm à 380 nm (*2.2.25*), la solution présente 2 maximums d'absorption, à 286 nm et à 345 nm. Le rapport entre les absorbances mesurées aux maximums à 286 nm et à 345 nm est de 1,2 à 1,4.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acide tolfénamique SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg d'acide tolfénamique dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 3 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Monographies T-Z

Solution témoin. Dissolvez 25 mg d'*acide tolfénamique SCR* dans un mélange de 1 volume de *méthanol R* et de 3 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, dioxane R, toluène R* (1:25:90 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg d'acide tolfénamique dans 5 mL d'*éthanol R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg d'*acide 2-chlorobenzoïque R* et 25 mg de *3-chloro-2-méthylaniline R* dans 5 mL d'*éthanol R* et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques, d'une surface spécifique de 450 m^2/g et d'un diamètre de pores de 8 nm.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, éthanol R* (2:350:650 *V/V/V*).

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 232 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'acide tolfénamique.

Rétention relative par rapport à l'acide tolfénamique (temps de rétention = environ 15 min) : impureté A = environ 0,25 ; impureté B = environ 0,34.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté A et à l'impureté B.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la moitié de la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,01 pour cent).

Cuivre : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dans un creuset de silice, humectez 1,00 g d'acide tolfénamique avec de l'*acide sulfurique R*. Chauffez prudemment à feu nu pendant 30 min, puis élevez progressivement la température jusqu'à environ 650 ± 50 °C. Continuez l'incinération jusqu'à disparition complète des particules noires. Laissez refroidir. Dissolvez le résidu dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 0,1 pour cent de cuivre (Cu) R*, diluée si nécessaire avec de l'*acide nitrique 0,1 M.*

Source : lampe à cathode creuse au cuivre.

Longueur d'onde : 324,8 nm.

Flamme : air-acétylène.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acide tolfénamique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide tolfénamique.

DOSAGE

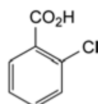
Dissolvez à l'aide d'ultrasons 0,200 g d'acide tolfénamique dans 100 mL d'*éthanol R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de phénol R* et titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M.*

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 26,17 mg de $C_{14}H_{12}ClNO_2$.

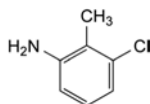
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

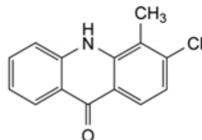
IMPURETÉS



A. acide 2-chlorobenzoïque,



B. 3-chloro-2-méthylaniline,

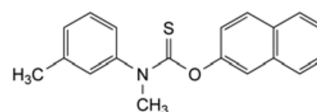


C. 3-chloro-4-méthyl-9-oxo-9,10-dihydroacridine.

07/2009:1158

TOLNAFTATE

Tolnaftatum



$C_{19}H_{17}NOS$ M_r 307,4

[2398-96-1]

DÉFINITION

Méthyl(3-méthylphényl)carbamothioate de *O*-naphtalén-2-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

Monographies T-Z

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone et dans le chlorure de méthylène, très peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *tolnaftate SCR*.

ESSAI

Impureté D. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,400 g de tolnaftate dans 2 mL de *chlorure de méthylène R*. Extrayez avec 3 fois 3 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Réunissez les phases aqueuses et complétez à 10,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *N-méthyl-m-toluidine R* (impureté D) dans 50,0 mL de *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et extrayez avec 3 fois 3 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Réunissez les phases aqueuses et complétez à 10,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de tolnaftate dans 25 mL de *méthanol R*. Ajoutez 2 mL de cette solution à 2 mL de solution témoin (a) et complétez à 25 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acide trifluoracétique R, méthanol R, eau R* (0,1:10:90 *V/V/V*),
– *phase mobile B* : *acide trifluoracétique R, eau R, méthanol R* (0,1:10:90 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	70	30
3 - 8	70 → 0	30 → 100
8 - 20	0	100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 100 µL de solution à examiner et de solution témoin (b), 10 µL de solution témoin (c).

Rétention relative par rapport au tolnaftate (temps de rétention = environ 15 min) : impureté D = environ 0,25.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté D et au tolnaftate.

Limite :

– *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (20 ppm).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de tolnaftate dans 5 mL de *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *tolnaftate pour conformité du système SCR* (contenant le composant A utilisé pour la résolution) dans 5,0 mL de *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acide trifluoracétique R, eau R, méthanol R* (0,1:30:70 *V/V/V*),
– *phase mobile B* : *acide trifluoracétique R, eau R, méthanol R* (0,1:10:90 *V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 12	100	0
12 - 30	100 → 0	0 → 100
30 - 33	0	100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport au tolnaftate (temps de rétention = environ 18 min) : composant A = environ 0,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au composant A et au tolnaftate.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 3 h sur 1,000 g de tolnaftate.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de tolnaftate.

DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg de tolnaftate dans du *méthanol R* et complétez à 250,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 257 nm.

Calculez la teneur en $C_{19}H_{17}NOS$ en prenant 720 comme valeur de l'absorbance spécifique.

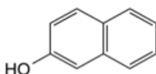
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

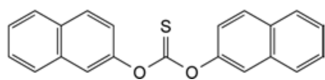
Impuretés spécifiées : D.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A, B.*

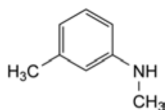


A. naphtalén-2-ol (β-naphtol),

Monographies T-Z



B. carbonothioate de *O,O*-dinaphtalén-2-yle,

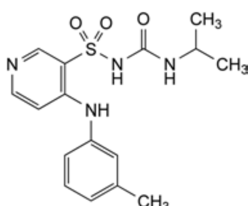


D. *N*,3-diméthylaniline (*N*-méthyl-*m*-toluidine).

01/2008:2132
corrigé 6.0

TORASÉMIDE ANHYDRE

Torasemidum anhydricum



$C_{16}H_{20}N_4O_3S$ M_r 348,4
[56211-40-6]

DÉFINITION

1-(1-Méthyléthyl)-3-[[4-[(3-méthylphényl)amino]pyridin-3-yl]sulfonyl]urée.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. Le torasémide est assez soluble dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins et peu soluble dans les acides dilués.

Le torasémide anhydre présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *torasémide anhydre SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution A. Dissolvez 2,7 g de *phosphate monopotassique R* dans 950 mL d'*eau R,* ajustez à pH 3,5 avec de l'*acide phosphorique R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R.*

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de torasémide anhydre dans 15 mL de *méthanol R,* en traitant aux ultrasons pendant 15 min. Ajoutez 22,5 mL de solution A, refroidissez à température ambiante et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *torasémide pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C et D) dans 0,5 mL de *méthanol R.* Ajoutez 0,5 mL de solution A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : *méthanol R,* solution A (40:60 *V/V*).

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 288 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du torasémide.

Rétention relative par rapport au torasémide (temps de rétention = environ 10 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,4 ; impureté C = environ 0,5 ; impureté D = environ 2,3.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté B et à l'impureté C,
– le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *torasémide pour conformité du système SCR.*

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 5,1 ; impureté B = 0,76 ;
– *impuretés A, C, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *impureté B* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *total* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,6 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de torasémide anhydre satisfont à l'essai limite F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 3 h sur 1,000 g de torasémide anhydre.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de torasémide anhydre.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de torasémide anhydre dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R.* Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* et déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 34,84 mg de $C_{16}H_{20}N_4O_3S$.

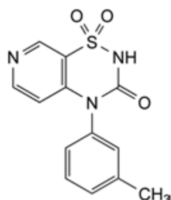
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

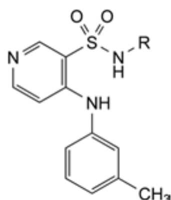
Monographies T-Z

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



A. 1,1-dioxyde de 4-(3-méthylphényl)-2*H*-pyrido[4,3-*e*]-1,2,4-thiadiazin-3(4*H*)-one,



B. R = H : 4-[(3-méthylphényl)amino]pyridine-3-sulfonamide,

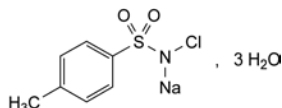
C. R = CO-NH-C_2H_5 : 1-éthyl-3-[[4-[(3-méthylphényl)amino]-pyridin-3-yl]sulfonyl]urée,

D. R = CO-NH-$[CH_2]_3$-CH_3 : 1-butyl-3-[[4-[(3-méthylphényl)amino]pyridin-3-yl]sulfonyl]urée.

01/2008:0381
corrigé 6.0

TOSYLCHLORAMIDE SODIQUE

Tosylchloramidum natricum



$C_7H_7ClNNaO_2S,3H_2O$ M_r 281,7

DÉFINITION

N-Chloro-4-méthylbenzènesulfonimidate de sodium trihydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 103,0 pour cent de $C_7H_7ClNNaO_2S,3H_2O$.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou légèrement jaune.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) colore le *papier tournesol rouge R* en bleu, puis le décolore.

B. A 10 mL de solution S, ajoutez 10 mL de *solution diluée de peroxyde d'hydrogène R*. Il se forme un précipité blanc qui se dissout par chauffage. Filtrez la solution chaude et laissez refroidir. Il se forme des cristaux blancs qui, recueillis, lavés et desséchés à 100-105 °C, présentent un point de fusion (*2.2.14*) de 137 °C à 140 °C.

C. En raison des risques de déflagration, calcinez prudemment 1 g de tosylchloramide sodique. Dissolvez le résidu dans 10 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

D. La solution préparée dans l'identification C donne la réaction (a) des sulfates (*2.3.1*).

E. La solution préparée dans l'identification C donne la réaction (b) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de tosylchloramide sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et elle est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 8,0 à 10,0 pour la solution S.

Composé ortho. Mélangez 2 g de tosylchloramide sodique avec 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 g de *métabisulfite de sodium R* et chauffez à ébullition. Refroidissez à 0 °C, filtrez rapidement et lavez avec 3 fois 5 mL d'*eau R* glacée. Séchez le précipité sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 600 Pa. Le point de fusion (*2.2.14*) est au minimum de 134 °C.

Résidu insoluble dans l'éthanol anhydre : au maximum 2 pour cent.

Agitez 1,00 g de tosylchloramide sodique avec 20 mL d'*éthanol anhydre R* pendant 30 min. Filtrez sur un filtre taré. Lavez le résidu éventuel resté sur le filtre avec 5 mL d'*éthanol anhydre R* et desséchez-le à 100-105 °C. La masse du résidu est au maximum de 20 mg.

DOSAGE

Dans une fiole à bouchon rodé, dissolvez 0,125 g de tosylchloramide sodique dans 100 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 g d'*iodure de potassium R* et 5 mL d'*acide sulfurique dilué R*. Laissez reposer pendant 3 min. Titrez par le *thiosulfate de sodium 0,1 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R*.

1 mL de *thiosulfate de sodium 0,1 M* correspond à 14,08 mg de $C_7H_7ClNNaO_2S,3H_2O$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2010:1371

TOURNESOL (HUILE DE) RAFFINÉE

Helianthi annui oleum raffinatum

DÉFINITION

Huile grasse obtenue à partir de graines de *Helianthus annuus* L. par pression mécanique ou par extraction, suivies d'un raffinage. Un antioxydant approprié peut être ajouté.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaune clair.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, miscible à l'éther de pétrole (Eb : 40-60 °C).

Densité : environ 0,921.

Indice de réfraction : environ 1,474.

IDENTIFICATION

Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (*2.3.2*).

Résultats : le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme correspondant de la figure 2.3.2.-1.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,5, déterminé sur 10,0 g d'huile de tournesol raffinée.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 10,0.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 5,0 g d'huile de tournesol raffinée.

Impuretés à réaction alcaline (*2.4.19*). L'huile de tournesol raffinée satisfait à l'essai.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé A*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-3.

Composition du mélange des acides gras constitutifs de l'huile de tournesol raffinée :

– *acide palmitique* : 4,0 pour cent à 9,0 pour cent,
– *acide stéarique* : 1,0 pour cent à 7,0 pour cent,
– *acide oléique* : 14,0 pour cent à 40,0 pour cent,
– *acide linoléique* : 48,0 pour cent à 74,0 pour cent.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,00 g d'huile de tournesol raffinée.

CONSERVATION

En récipient étanche et bien rempli, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique si l'huile est obtenue par pression mécanique ou par extraction.

01/2008:2113

TOXINE BOTULINIQUE TYPE A POUR PRÉPARATION INJECTABLE

Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile

DÉFINITION

La toxine botulinique type A pour préparation injectable est une préparation desséchée contenant la neurotoxine botulinique type A purifiée, qui peut se présenter sous la forme d'un complexe contenant des hémagglutinines et des protéines non toxiques. La neurotoxine botulinique type A ou le complexe toxine botulinique type A-hémagglutinines sont préparés selon un procédé de purification approprié, à partir du surnageant de cultures en milieu liquide de souches appropriées de *Clostridium botulinum* type A.

Les complexes purifiés sont constitués de plusieurs protéines et peuvent avoir des dimensions variées. Le plus grand complexe (masse moléculaire relative d'environ 900 000) est constitué d'une neurotoxine de masse moléculaire relative de 150 000, d'une protéine non toxique de masse moléculaire relative de 130 000 et de diverses hémagglutinines de masses moléculaires relatives allant de 14 000 à 43 000. La partie toxine purifiée n'est composée que d'une neurotoxine de masse moléculaire relative de 150 000, identique à celle comprise dans le complexe neurotoxinique de masse moléculaire relative de 900 000, initialement produite sous la forme d'une chaîne unique qui évolue, après clivage par des protéases endogènes, en une chaîne légère pleinement active, de masse moléculaire relative de 54 000, liée par des ponts disulfure à une chaîne lourde de masse moléculaire relative de 97 000.

La préparation est reconstituée avant utilisation, comme indiqué sur l'étiquette.

PRODUCTION

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

La production de la toxine est basée sur des cultures de semences organisées dans un système défini de lots de semence où la capacité à produire la toxine est maintenue. Il doit être établi que le procédé de production utilisé donne de façon reproductible des toxines d'activité et de profil comparables à ceux des lots ayant satisfait aux essais cliniques d'efficacité et d'innocuité.

Le procédé de production fait l'objet d'une validation permettant de démontrer que le produit satisferait, s'il lui était appliqué, à l'essai général de toxicité anormale (*2.6.9*) en utilisant une dose au moins égale à la dose clinique humaine maximale, en présence d'une quantité appropriée d'antitoxine botulinique type A spécifique, utilisée pour la neutralisation.

Le procédé de production et la stabilité du produit fini et des substances intermédiaires pertinentes sont évalués au moyen des essais ci-après. Ces essais comprennent l'activité spécifique de la toxine par milligramme de protéine de toxine purifiée dans un modèle fonctionnel approprié d'activité de la toxine et ils peuvent être corroborés par des résultats d'essais confirmant la présence de toxine botulinique type A, et, dans les cas appropriés, de protéines associées non toxiques.

LOTS DE SEMENCE

Une souche de *C. botulinum* hautement toxigène, à toxine type A connue, dont l'origine et l'historique sont connus et dont il est confirmé qu'elle ne contient pas de gènes codant pour d'autres toxines botuliniques (en particulier la toxine botulinique type B), est cultivée à l'aide de milieux appropriés. La souche bactérienne utilisée pour le lot de semence primaire sera identifiée par des données historiques, y compris des informations sur son origine et sur les essais utilisés pour caractériser la souche. Ces données comprendront les propriétés morphologiques, biochimiques, génétiques, sérologiques et de culture de la souche. Il devra être établi que le lot de semence primaire et dans les cas appropriés, le lot de semence de travail présentent un profil identique. Seul un lot de semence qui satisfait aux essais ci-après peut être utilisé.

Identification. Chaque lot de semence est identifié comme contenant des cultures pures de bactéries *C. botulinum* type A, sans contamination bactérienne ou fongique étrangère.

Pureté microbienne. Chaque lot de semence satisfait aux exigences d'absence de microorganismes contaminants. La pureté des cultures microbiennes est vérifiée par des méthodes de sensibilité appropriée ; il peut s'agir de l'ensemencement en milieux appropriés et de l'examen de la morphologie des colonies.

Paramètres phénotypiques. Pour chaque lot de semence, le profil des acides gras, le profil de fermentation des sucres (glucose, maltose, mannose, etc.) et l'activité protéolytique doivent être connus ; l'activité relative à la lipase, à la lécithinase et à la gélatinase doit être établie.

Pureté génétique. Les informations relatives à la séquence du gène de la toxine doivent être disponibles pour chaque lot de semence. Chaque lot de semence doit être conforme aux exigences d'absence de gènes codant pour d'autres sérotypes de la toxine.

Production de la toxine active. Une souche bactérienne permettant une production élevée de toxine active, déterminée par un dosage de la toxicité aiguë, convient. La capacité des lots de semence à produire au minimum un niveau de toxicité approprié au procédé de fabrication et à l'échelle de production doit être établie.

PRÉPARATIONS DE RÉFÉRENCE DU FABRICANT

En cours de développement, des préparations de référence sont établies pour permettre de vérifier ultérieurement la reproductibilité des lots pendant la production et de contrôler la toxine purifiée en vrac et le produit fini. Elles sont dérivées de lots représentatifs de toxine botulinique type A qui sont caractérisés, comme décrit sous Toxine purifiée en vrac.

Les préparations de référence sont caractérisées, de façon appropriée, pour l'utilisation envisagée et sont conservées en aliquots de taille appropriée dans des conditions garantissant leur conformité.

TOXINE PURIFIÉE EN VRAC

La souche de *C. botulinum* type A est cultivée en milieu anaérobie, dans des milieux de culture appropriés à partir desquels sont sélectionnées des cultures pour les étapes d'incubation ultérieures sous atmosphère anaérobie appropriée et contrôlée (culture de semence et fermentation du vrac), afin de permettre une production maximale de toxine. La toxine est ensuite purifiée par des méthodes appropriées éliminant les acides nucléiques et les composants risquant de causer des effets indésirables.

Seule une toxine purifiée qui satisfait aux exigences suivantes peut être utilisée pour la préparation du vrac final. Pour chaque essai et pour chaque produit, des limites d'acceptabilité sont établies et chaque nouvelle toxine purifiée doit être conforme à ces limites.

Réactifs résiduels. L'élimination des réactifs résiduels utilisés lors des étapes de purification est confirmée par des essais limites appropriés ou par validation du procédé.

Acides nucléiques. L'élimination des acides nucléiques est confirmée par des essais appropriés ou par validation du procédé.

Identité immunologique. La présence de toxine type A spécifique est confirmée par une méthode immunochimique appropriée (*2.7.1*).

Activité spécifique. L'activité spécifique est confirmée par un modèle de toxicité chez la souris ou par des méthodes *in vivo* ou *ex vivo* validées par rapport au dosage de la DL50 ; elle est exprimée en DL50-souris par milligramme de protéine. L'activité spécifique est au minimum de 1×10^8 DL50-souris par milligramme de protéine pour la neurotoxine de masse moléculaire relative de 150 000 et au minimum de 1×10^7 DL50-souris par milligramme de protéine pour le complexe neurotoxinique de masse moléculaire relative de 900 000.

Protéines. La concentration en protéines totales est déterminée par une méthode appropriée. Une valeur acceptable est établie pour le produit et il doit être démontré que chaque lot satisfait à ces limites.

Profil protéique. L'identité et la composition protéique sont déterminées par électrophorèse sur gel de polyacrylamide (*2.2.31*), dans des conditions réductrices ou non, ou par d'autres méthodes physicochimiques appropriées, comme la chromatographie d'exclusion (*2.2.30*), en comparaison à des étalons de référence appropriés.

Dénombrement des germes viables totaux. La toxine purifiée satisfait aux limites approuvées pour le produit particulier.

VRAC FINAL

Le vrac final est préparé par addition d'excipients approuvés à la toxine purifiée en vrac. La solution est filtrée sur un filtre retenant les bactéries. Si de l'albumine humaine est ajoutée, le vrac final est conforme à la monographie *Solution d'albumine humaine (0255).*

LOT FINAL

Le vrac final est réparti aseptiquement dans des récipients stériles à fermeture inviolable. L'uniformité de remplissage est vérifiée pendant le remplissage et l'essai d'uniformité de teneur (*2.9.6*) n'est pas exigé. Les récipients sont fermés de façon à prévenir toute contamination.

Seul un lot final qui se situe dans les limites approuvées pour le produit considéré et qui satisfait à chacun des essais décrits ci-après sous Identification, Essai et Activité peut être libéré.

pH (*2.2.3*). Le pH du produit reconstitué ne diffère pas de plus de 0,5 unité pH de la limite approuvée pour le produit considéré.

Eau : au maximum la limite approuvée pour le produit considéré.

IDENTIFICATION

La présence de toxine botulinique type A est confirmée par une méthode immunochimique appropriée (*2.7.1*).

ESSAI

Stérilité (*2.6.1*). La préparation à examiner satisfait à l'essai de stérilité.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 10 UI par ampoule.

ACTIVITÉ

L'activité du produit reconstitué est déterminée par un titrage de la DL50 chez la souris ou par une méthode validée par rapport au titrage de la DL50. L'activité est exprimée soit en termes de DL50-souris, soit par rapport à la préparation de référence.

Pour déterminer la DL50, injectez à des groupes de souris des doses échelonnées de produit par voie intrapéritonéale et calculez la DL50 à l'aide des méthodes statistiques habituelles (*5.3*) à partir de la létalité dans chaque groupe. Parallèlement, une référence appropriée est titrée ; soit l'activité de la toxine est exprimée par rapport à la toxine de référence, soit l'activité trouvée pour la toxine de référence se situe dans les limites appropriées par rapport à la valeur déclarée.

Après validation sur la base du titrage de la DL50 (méthode de référence), la toxine peut également être titrée par une autre méthode préférable en termes de protection des animaux parmi les méthodes suivantes :

1. le dosage *in vitro* de l'endopeptidase ;
2. le titrage *ex vivo* par un essai de contraction sur une préparation diaphragme-nerf phrénique de souris ;
3. le biotitrage chez la souris en utilisant la paralysie comme marqueur de la fin de l'essai.

Pour ces autres méthodes, l'activité est calculée par rapport à une préparation de référence appropriée étalonnée en unités DL50-souris.

L'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent, ni supérieure à 125 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 125 pour cent de l'activité estimée.
L'essai peut être répété mais, dans ce cas, le calcul de l'activité doit inclure les résultats de tous les essais valables.

ÉTIQUETAGE

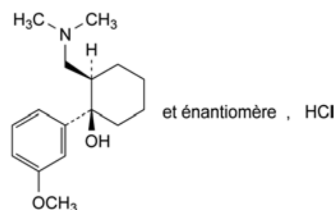
L'étiquette indique :

– le nombre d'unités de toxine par ampoule, en précisant que les unités sont spécifiques au produit et ne sont pas applicables à d'autres préparations contenant de la toxine botulinique type A,
– le nom et le volume du diluant devant être ajouté pour la reconstitution d'un produit desséché.

01/2008:1681
corrigé 6.0

TRAMADOL (CHLORHYDRATE DE)

Tramadoli hydrochloridum



$C_{16}H_{26}ClNO_2$ M_r 299,8
[36282-47-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (1*RS*,2*RS*)-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl)cyclohexanol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, très peu soluble dans l'acétone.

Monographies T-Z

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 180 °C à 184 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *chlorhydrate de tramadol SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'impureté E.
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Le chlorhydrate de tramadol donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de tramadol dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,2 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Impureté E. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de chlorhydrate de tramadol dans du *méthanol R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *chlorhydrate de tramadol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvent.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté E de tramadol SCR* dans 5 mL de *méthanol R*. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg d'*impureté A de tramadol SCR* dans 1 mL de solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R* prélavée avec du *méthanol R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, 2-propanol R, toluène R* (1:19:80 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque. Saturez la plaque avec de l'*ammoniaque concentrée R* pendant 20 min. Introduisez de l'*ammoniaque concentrée R* dans l'un des réservoirs d'une cuve à double bac. Immédiatement avant le développement, introduisez la phase mobile dans l'autre réservoir. Placez la plaque dans la cuve en vous assurant que la couche de gel de silice soit orientée vers le milieu de la cuve.

Séchage : à l'air.

Détection : exposez la plaque aux vapeurs d'iode pendant 1 h ; examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Limite : solution à examiner (a) :

– *impureté E* : s'il apparaît une tache due à l'impureté E, elle n'est pas plus grande ni plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,15 g de chlorhydrate de tramadol dans la phase mobile et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté A de tramadol SCR* dans 4,0 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé désactivé pour les bases postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : 295 volumes d'*acétonitrile R* et 705 volumes d'un mélange de 0,2 mL d'*acide trifluoracétique R* et de 100 mL d'*eau R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 270 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention du tramadol.

Rétention relative par rapport au tramadol (temps de rétention = environ 5 min) : impureté A = environ 0,85.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et au tramadol.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate de tramadol dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,000 g de chlorhydrate de tramadol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de tramadol.

DOSAGE

Dissolvez 0,180 g de chlorhydrate de tramadol dans 25 mL d'*acide acétique anhydre R* et ajoutez 10 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez avec de l'*acide perchlorique 0,1 M* et déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 29,98 mg de $C_{16}H_{26}ClNO_2$.

CONSERVATION

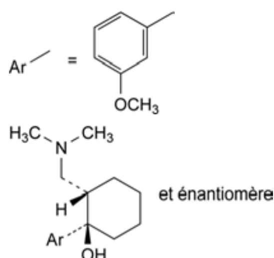
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

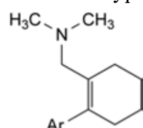
Impuretés spécifiées : A, E.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour

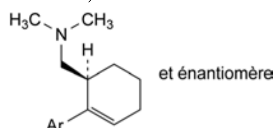
démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, D.*



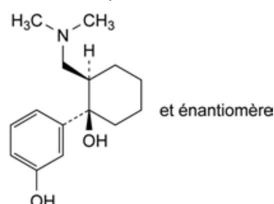
A. (1*RS*,2*SR*)-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl)cyclohexanol,



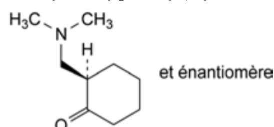
B. [2-(3-méthoxyphényl)cyclohex-1-ényl]-*N*,*N*-diméthylméthanamine,



C. (1*RS*)-[2-(3-méthoxyphényl)cyclohex-2-ényl]-*N*,*N*-diméthylméthanamine,



D. (1*RS*,2*RS*)-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-hydroxyphényl)cyclohexanol,

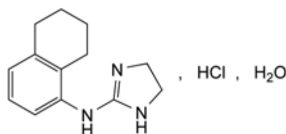


E. (2*RS*)-2-[(diméthylamino)méthyl]cyclohexanone.

01/2008:1597

TRAMAZOLINE (CHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATÉ

Tramazolini hydrochloridum monohydricum



$C_{13}H_{18}ClN_3,H_2O$ M_r 269,8

[74195-73-6]

DÉFINITION

Chlorhydrate de *N*-(5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-amine monohydraté.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate de tramazoline monohydraté SCR*.

B. La substance à examiner donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,9 à 6,3 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans un mélange de 50 volumes d'*acétonitrile R* et de 50 volumes d'*eau R*, puis complétez à 50,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de tramazoline SCR* et 5,0 mg d'*impureté B de tramazoline SCR* dans 5 mL d'un mélange de 50 volumes d'*acétonitrile R* et de 50 volumes d'*eau R*, puis ajoutez 5 mL de solution à examiner.

Solution témoin (b). Prélevez 0,2 mL de solution témoin (a) et complétez à 100 mL avec un mélange de 50 volumes d'*acétonitrile R* et de 50 volumes d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : solution de *dodécylsulfate de sodium R* à 2,0 g/L dans un mélange de 6 volumes de *2-propanol R*, de 42 volumes d'*acétonitrile R* et de 52 volumes d'*eau R*.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 5 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la tramazoline.

Rétention relative par rapport à la tramazoline (temps de rétention = environ 6,5 min) : impureté A = environ 0,71 ; impureté B = environ 0,86.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– le chromatogramme obtenu présente 3 pics nettement séparés,
– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à la tramazoline et à l'impureté B.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 3 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impureté B* : au maximum 3 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *somme des autres impuretés* : au maximum 2 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,02 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : 6,2 pour cent à 7,2 pour cent, déterminé sur 0,500 g de substance à examiner.

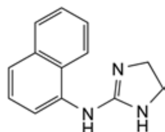
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

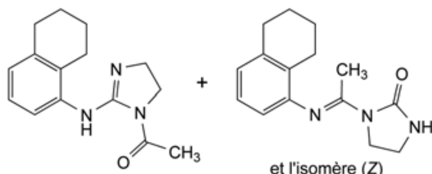
Dissolvez 2,000 g de substance à examiner dans un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* et de 75 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 251,8 mg de $C_{13}H_{18}ClN_3$.

IMPURETÉS



A. *N*-(naphtalén-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-amine,

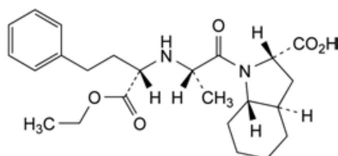


B. mélange de 1-acétyl-*N*-(5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-amine et de 1-[(*EZ*)-1-[(5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-1-yl)imino]éthyl]imidazolidin-2-one.

01/2008:2245
corrigé 7.0

TRANDOLAPRIL

Trandolaprilum



$C_{24}H_{34}N_2O_5$ M_r 430,5

[87679-37-6]

DÉFINITION

Acide (2*S*,3a*R*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indole-2-carboxylique.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *trandolapril SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de trandolapril dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 16,5 à – 18,5 (substance anhydre).

Dissolvez 1,0 g de trandolapril dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de trandolapril dans la phase mobile A et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté C de trandolapril SCR* et 5 mg d'*impureté D de trandolapril SCR* dans la phase mobile A et complétez à 5 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 20 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *polymère d'organosilice amorphe octadécylsilylé à groupement polaire intercalé postgreffé R* (3,5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 25 volumes d'*acétonitrile R* et 75 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L préalablement ajustée à pH 2,5 ± 0,1 avec de l'*acide phosphorique R* ;
– *phase mobile B* : mélangez des volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L préalablement ajustée à pH 2,2 ± 0,1 avec de l'*acide phosphorique R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	95	5
20 - 35	95 → 5	5 → 95
35 - 45	5	95

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport au trandolapril (temps de rétention = environ 14,5 min) : impureté C = environ 2,1 ; impureté D = environ 2,5.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4 entre les pics dus à l'impureté C et à l'impureté D.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté C par 2,2,
– *impureté C* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impureté D* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *somme des impuretés autres que D* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Palladium : au maximum 5 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Mélange de solvants : *acide nitrique R, eau R* (1:99 *V/V*).

Solution à examiner. Ajoutez 3 mL d'*acide chlorhydrique R* et 1 mL d'*acide nitrique fumant R* au résidu obtenu dans l'essai des cendres sulfuriques. Couvrez le creuset avec un verre de

Monographies T-Z

montre et chauffez à 160-170 °C pendant 1 h pour dissoudre le résidu, puis continuez de chauffer le creuset découvert et évaporez la solution. Arrêtez de chauffer avant que le résidu soit complètement sec, ajoutez 1 mL d'*acide nitrique R*, puis chauffez à nouveau à 160-170 °C pendant 10 min. Après refroidissement, complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez des solutions de référence contenant 0,5 µg, 1,0 µg et 1,5 µg de Pd par millilitre en diluant de la *solution à 500 ppm de palladium (Pd) R* avec le mélange de solvants.

Source : lampe à cathode creuse au palladium.

Longueur d'onde : 244,8 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 1,000 g de trandolapril.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 2,0 g de trandolapril dans un creuset en porcelaine ou en quartz.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de trandolapril dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 43,05 mg de $C_{24}H_{34}N_2O_5$.

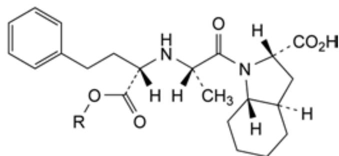
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : C, D.

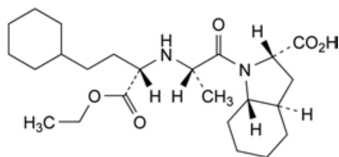
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, E, F.*



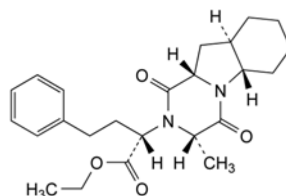
A. R = CH_3 : acide (2*S*,3a*R*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(méthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indole-2-carboxylique (dérivé ester méthylique),

B. R = $CH(CH_3)_2$: acide (2*S*,3a*R*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-[(1-méthyléthoxy)carbonyl]-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]-octahydro-1*H*indole-2-carboxylique (dérivé ester isopropylique),

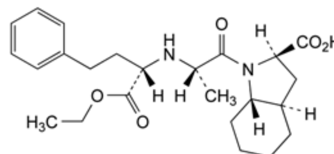
E. R = H : acide (2*S*,3a*R*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-carboxy-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indole-2-carboxylique (trandolaprilate),



C. acide (2*S*,3a*R*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-3-cyclohexyl-1-(éthoxycarbonyl)propyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indole-2-carboxylique (hexahydrotrandolapril),



D. (2*S*)-2-[(3*S*,5a*S*,9a*R*,10a*S*)-3-méthyl-1,4-dioxodécahydro-pyrazino[1,2-*a*]indol-2(1*H*)-yl]-4-phénylbutanoate d'éthyle (dicétopipérazine de trandolapril),

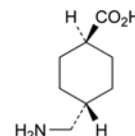


F. acide (2*R*,3a*R*,7a*S*)-1-[(2*S*)-2-[[(1*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indole-2-carboxylique.

01/2008:0875
corrigé 6.0

TRANEXAMIQUE (ACIDE)

Acidum tranexamicum



$C_8H_{15}NO_2$ M_r 157,2
[1197-18-8]

DÉFINITION

Acide *trans*-4-(aminométhyl)cyclohexanecarboxylique.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'acide acétique glacial, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *acide tranexamique SCR*.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 7,0 à 8,0.

Dissolvez 2,5 g d'acide tranexamique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g d'acide tranexamique dans de l'*eau R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg d'*acide tranexamique SCR* (contenant l'impureté C) dans de l'*eau R* et complétez à 2 mL avec le même solvant.

Solution témoin (c). Dissolvez 12 mg d'*acide 4-aminométhylbenzoïque R* (impureté D) dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5 mL de cette solution et complétez à 200 mL avec de l'*eau R*.

Monographies T-Z

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm ou *l* = 0,25 m, Ø = 6,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dissolvez 11,0 g de *phosphate monosodique anhydre R* dans 500 mL d'*eau R*, ajoutez 5 mL de *triéthylamine R* et 1,4 g de *laurilsulfate de sodium R*. Ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique dilué R* et complétez à 600 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 400 mL de *méthanol R*, puis mélangez.

Débit : 0,9 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'acide tranexamique.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*acide tranexamique SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté C. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté D.

Rétention relative par rapport à l'acide tranexamique (temps de rétention = environ 13 min) : impureté C = environ 1,1 ; impureté D = environ 1,3 ; impureté B = environ 1,5 ; impureté A = environ 2,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'acide tranexamique et à l'impureté C.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 1,2 ; impureté C = 0,005 ; impureté D = 0,006 ;
– *impureté A* : au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *impureté B* : au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *somme des impuretés non spécifiées* : au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,025 pour cent).

Halogénures exprimés en chlorures (*2.4.4*) : au maximum 140 ppm.

Dissolvez 1,2 g d'acide tranexamique dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'acide tranexamique dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de cette solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g d'acide tranexamique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide tranexamique.

DOSAGE

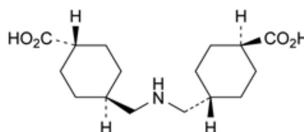
Dissolvez 0,140 g d'acide tranexamique dans 20 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 15,72 mg de $C_8H_{15}NO_2$.

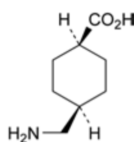
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.

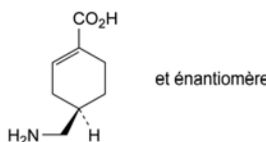
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: C, D.*



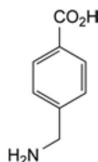
A. acide *trans,trans*-4,4′-(iminodiméthylène)di(cyclohexanecarboxylique),



B. acide *cis*-4-(aminométhyl)cyclohexanecarboxylique,



C. acide (*RS*)-4-(aminométhyl)cyclohex-1-ènecarboxylique,

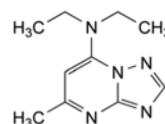


D. acide 4-aminométhylbenzoïque.

01/2008:1576

TRAPIDIL

Trapidilum



$C_{10}H_{15}N_5$ M_r 205,3

[15421-84-8]

DÉFINITION

N,N-Diéthyl-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-amine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol et dans le chlorure de méthylène.

F : environ 102 °C.

Monographies T-Z

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *trapidil SCR.*

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de trapidil dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,2 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,2 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ; la solution est rouge. Ajoutez 0,4 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M* ; la solution est jaune.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de trapidil dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de trapidil SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté B de trapidil SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Mélangez des volumes égaux de la solution témoin (a) et de la solution témoin (b).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases R* (5 µm),

Phase mobile : mélangez 50 mL de *méthanol R,* 75 mL d'*acétonitrile R* et 800 mL d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 1,7 g/L ajustée à pH 2,45 avec de l'*acide phosphorique R* ; complétez à 1000 mL avec de l'*eau R.*

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 205 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du trapidil.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,01 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Dissolvez 0,25 g de trapidil dans 10 mL d'*eau R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R.* La solution satisfait à l'essai limite des chlorures. Préparez le témoin avec 5 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R.*

Ammonium (*2.4.1*) : au maximum 20 ppm.

0,50 g de trapidil satisfait à l'essai limite A. Préparez le témoin en utilisant 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium* (NH_4) *R.*

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de trapidil dans 20 mL d'*eau R.* 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin en utilisant 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 60 °C pendant 3 h sur 1,000 g de trapidil.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de trapidil.

DOSAGE

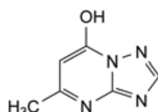
Dissolvez 0,180 g de trapidil dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R.* Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M.* Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,53 mg de $C_{10}H_{15}N_5$.

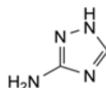
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-ol,

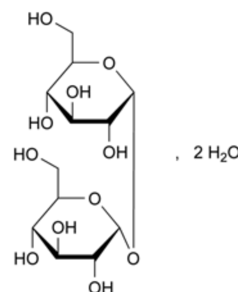


B. 1,2,4-triazol-3-amine.

07/2010:2297

TRÉHALOSE DIHYDRATÉ

Trehalosum dihydricum



$C_{12}H_{22}O_{11},2H_2O$ M_r 378,3

[6138-23-4]

DÉFINITION

α-D-Glucopyranoside de α-D-glucopyranosyle dihydraté (α,α-tréhalose dihydraté). Le tréhalose dihydraté est obtenu par modification enzymatique de l'amidon.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *tréhalose dihydraté SCR.*

Monographies T-Z

B. Dissolvez 2 g de tréhalose dihydraté dans 5 mL d'*eau R*. A 1 mL de solution, ajoutez 0,4 mL d'une solution d'*α-naphtol R* à 50 g/L dans l'*éthanol à 96 pour cent R* et mélangez uniformément. Ajoutez avec précaution 2 mL d'*acide sulfurique R*. A la zone de contact, il se développe une coloration violette.

C. Dissolvez 1 g de tréhalose dihydraté dans 25 mL d'*eau R*. A 2 mL de solution, ajoutez 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et mélangez. Maintenez la solution pendant 20 min à température ambiante. Ajoutez 4 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 40 g/L et 2 mL d'une solution de *glycine R* à 40 g/L et mélangez. Chauffez la solution au bain-marie pendant 10 min. Il ne se développe pas de coloration brune.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de tréhalose dihydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 197 à + 201 (substance anhydre), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de tréhalose dihydraté dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 0,100 g de *tréhalose dihydraté SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (d). Dissolvez 25 mg de *glucose R* (impureté A) et 25 mg de *maltotriose R* dans de l'*eau R*, ajoutez 2,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,3 m, Ø = 8 mm,
– *phase stationnaire* : *résine échangeuse de cations, forte, sous forme sodique R* (6 µm),
– *température* : 80 °C.

Phase mobile : *eau R*.

Débit : 0,4 mL/min.

Détection : réfractomètre maintenu à 40 °C.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du tréhalose.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) pour identifier les pics dus aux impuretés A et B ; l'impureté B a le même temps de rétention que le maltotriose.

Rétention relative par rapport au tréhalose (temps de rétention = environ 15 min) : impureté B = environ 0,9 ; impureté A = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus au maltotriose et au tréhalose.

Limites :

– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,1 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 125 ppm.

Prélevez 4 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 7,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 5 ppm.

Dissolvez 4,0 g de tréhalose dihydraté dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Amidon soluble. Dissolvez 1 g de tréhalose dihydraté dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution d'iode R1*. Il ne se développe pas de coloration bleue.

Eau (*2.5.12*) : 9,0 pour cent à 11,0 pour cent, déterminé sur 0,10 g de tréhalose dihydraté.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de tréhalose dihydraté.

Contamination microbienne

Si le tréhalose dihydraté est destiné à la fabrication de préparations parentérales :

– DGAT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Si le tréhalose dihydraté n'est pas destiné à la fabrication de préparations parentérales :

– DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*),
– DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*),
– absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*),
– absence de salmonelles (*2.6.13*).

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*). Si le tréhalose dihydraté est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes :

– moins de 4 UI/g pour les préparations parentérales dont la concentration en tréhalose dihydraté est inférieure ou égale à 100 g/L,
– moins de 2,5 UI/g pour les préparations parentérales dont la concentration en tréhalose dihydraté est supérieure à 100 g/L.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en tréhalose à partir de la teneur déclarée du *tréhalose dihydraté SCR*.

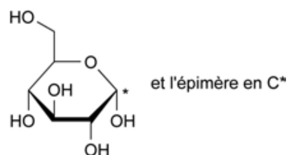
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

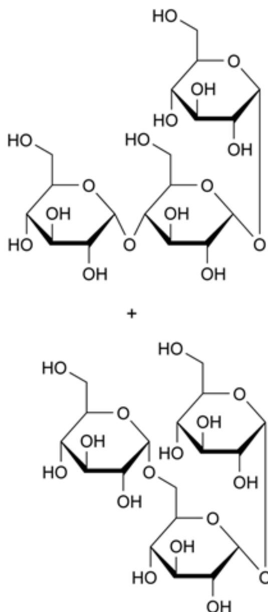
– dans les cas appropriés, la concentration maximale en endotoxines bactériennes,
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. (+)-D-glucopyranose (glucose),

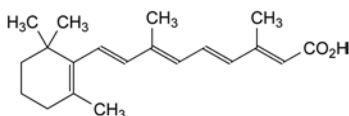


B. oligosaccharides, principalement du glucosyltréhalose : mélange de α-D-glucopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranoside de α-D-glucopyranosyle (4-*O*-glucosyltréhalose ou α-D-glucoside de α-D-maltosyle) et de α-D-glucopyranosyl-(1→6)-α-D-glucopyranoside de α-D-glucopyranosyle (6-*O*-glucosyltréhalose ou α-D-glucoside de α-D-isomaltosyle).

01/2011:0693

TRÉTINOÏNE

Tretinoinum



$C_{20}H_{28}O_2$ M_r 300,4

[302-79-4]

DÉFINITION

Acide (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)nona-2,4,6,8-tétraénoïque.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, jaune ou orange pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 182 °C, avec décomposition.

La trétinoïne est sensible à l'air, à la chaleur et à la lumière, surtout en solution.

Effectuez toutes les opérations aussi rapidement que possible en évitant toute exposition à la lumière actinique ; utilisez des solutions récemment préparées.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *trétinoïne SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de trétinoïne dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *trétinoïne SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acétone R, éther exempt de peroxydes R, cyclohexane R* (2:4:40:54 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dissolvez environ 5 mg de trétinoïne dans 2 mL de *solution de trichlorure d'antimoine R*. Il se développe une coloration rouge intense qui vire au violet.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de trétinoïne dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg d'*isotrétinoïne SCR* (impureté A) dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Mélangez 1,0 mL de solution témoin (a) avec 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 25,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, méthanol R* (5:225:770 *V/V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 355 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,2 fois le temps de rétention de la trétinoïne.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport à la trétinoïne (temps de rétention = environ 29 min) : impureté A = environ 0,75.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la trétinoïne.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

0,5 g de trétinoïne satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide pendant 16 h sur 1,000 g de trétinoïne.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de trétinoïne.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de trétinoïne dans 70 mL d'*acétone R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M* correspond à 30,04 mg de $C_{20}H_{28}O_2$.

CONSERVATION

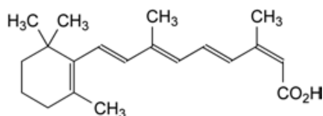
En récipient étanche, sous gaz inerte, à l'abri de la lumière.

Il est recommandé d'utiliser rapidement le contenu d'un récipient entamé et de protéger toute quantité non utilisée par une atmosphère de gaz inerte.

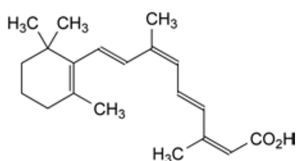
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A*.

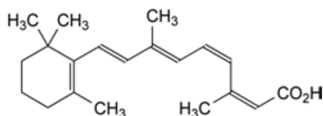
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, D*.



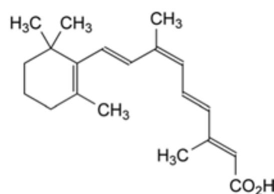
A. acide (2*Z*,4*E*,6*E*,8*E*)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)nona-2,4,6,8-tétraénoïque (isotrétinoïne),



B. acide (2*Z*,4*E*,6*Z*,8*E*)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)nona-2,4,6,8-tétraénoïque (acide 9,13-di*cis*-rétinoïque),



C. acide (2*Z*,4*Z*,6*E*,8*E*)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)nona-2,4,6,8-tétraénoïque (acide 11,13-di*cis*-rétinoïque),

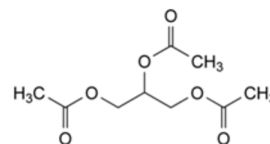


D. acide (2*E*,4*E*,6*Z*,8*E*)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)nona-2,4,6,8-tétraénoïque (acide 9-*cis*-rétinoïque).

01/2008:1106
corrigé 6.0

TRIACÉTINE

Triacetinum



$C_9H_{14}O_6$ M_r 218,2
[102-76-1]

DÉFINITION

Triacétate de propane-1,2,3-triyle.

Teneur : 97,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, légèrement visqueux, limpide, incolore.

Solubilité : soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent et au toluène.

Eb : environ 260 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence de la triacétine de la Ph. Eur.*

ESSAI

Aspect de la substance. La triacétine est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de référence J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. Dissolvez 5,00 g de triacétine dans 25 mL d'*éthanol anhydre R* préalablement neutralisé en présence de 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R* et ajoutez 0,20 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. La coloration rose du mélange persiste pendant 15 s.

Densité (*2.2.5*) : 1,159 à 1,164.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,429 à 1,432.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 5,00 g de triacétine.

DOSAGE

Dans une fiole de 250 mL de verre borosilicaté munie d'un réfrigérant à reflux, introduisez 0,300 g de triacétine. Ajoutez 25,0 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* et quelques billes de verre. Adaptez le réfrigérant et chauffez à reflux pendant 30 min. Ajoutez 1 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et titrez immédiatement par l'*acide chlorhydrique 0,5 M*. Effectuez un essai à blanc dans les mêmes conditions. Calculez la teneur à partir de la différence de quantités d'hydroxyde de potassium consommé pour l'essai et pour le blanc.

1 mL d'*hydroxyde de potassium alcoolique 0,5 M* correspond à 36,37 mg de $C_9H_{14}O_6$.

Monographies T-Z

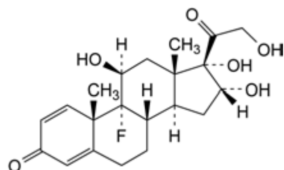
CONSERVATION

En récipient bien rempli.

01/2008:1376

TRIAMCINOLONE

Triamcinolonum



$C_{21}H_{27}FO_6$ M_r 394,4

[124-94-7]

DÉFINITION

9-Fluoro-11β,16α,17,21-tétrahydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

La triamcinolone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *triamcinolone SCR*.

Si les spectres obtenus présentent des différences, dissolvez respectivement la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité, séchez les résidus à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi. Protégez-les de la lumière. Examinez la plaque en lumière ultraviolette immédiatement après le développement.*

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de triamcinolone dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *triamcinolone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *dexaméthasone SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la même solution.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 65 à + 72 (substance anhydre).

Dissolvez 0,100 g de triamcinolone dans du *diméthylformamide R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi. Protégez-les de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de triamcinolone dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de *triamcinolone SCR* et 2 mg d'*impureté C de triamcinolone SCR* dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*, puis complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R*.

Blanc : *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, désactivé pour les bases, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile : un mélange préparé comme suit : dans un flacon jaugé de 1000 mL, mélangez 525 mL de *méthanol R* et 400 mL d'eau R ; laissez s'équilibrer, puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* et mélangez à nouveau.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 238 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 4,5 fois le temps de rétention de la triamcinolone.

Temps de rétention : triamcinolone = environ 11 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,8 entre les pics dus à la triamcinolone et à l'impureté C.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent), et 2 au plus de ces pics présentent une surface supérieure à la moitié de celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de triamcinolone.

DOSAGE

Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi. Protégez-les de la lumière.

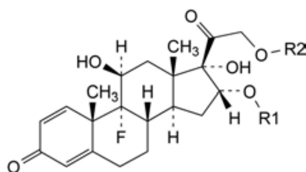
Dissolvez 50,0 mg de triamcinolone dans de l'*alcool R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*alcool R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum à 238 nm.

Calculez la teneur en $C_{21}H_{27}FO_6$ en prenant 389 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

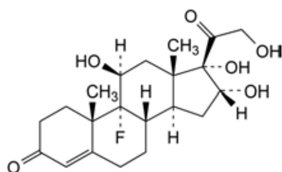
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. R1 = R2 = CO-CH_3 : diacétate de 9-fluoro-11β,17-dihydroxy-3,20-dioxoprégna-1,4-diène-16α,21-diyle (16,21-diacétate de triamcinolone),

B. R1 = H, R2 = CO-CH_3 : acétate de 9-fluoro-11β,16α,17-trihydroxy-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle (21-acétate de triamcinolone),

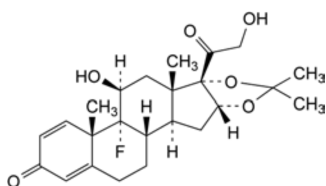


C. 9-fluoro-11β,16α,17,21-tétrahydroxyprégn-4-ène-3,20-dione (prétriamcinolone).

01/2008:0533

TRIAMCINOLONE (ACÉTONIDE DE)

Triamcinoloni acetonidum



$C_{24}H_{31}FO_6$ M_r 434,5
[76-25-5]

DÉFINITION

9-Fluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-méthyléthylidènedioxy)-prégna-1,4-diène-3,20-dione.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

L'acétonide de triamcinolone présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *acétonide de triamcinolone SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal de *méthanol R* et évaporez à siccité. Préparez des pastilles à base d'un sel halogéné ou une pâte à base de *paraffine liquide R,* puis enregistrez de nouveaux spectres.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez les solutions extemporanément et protégez-les de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'acétonide de triamcinolone dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*acétonide de triamcinolone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*hexacétonide de triamcinolone SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R.*

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm, immédiatement après le développement.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez les solutions extemporanément et protégez-les de la lumière.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 10 mg d'acétonide de triamcinolone dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 10 mg d'acétonide de triamcinolone dans 1,5 mL d'*acide acétique glacial R,* ajoutez 0,5 mL d'une solution de *trioxyde de chrome R* à 20 g/L et laissez reposer pendant 60 min. Ajoutez 5 mL d'*eau R* et 2 mL de *chlorure de méthylène R.* Agitez vigoureusement pendant 2 min, puis laissez reposer jusqu'à séparation des phases. Utilisez la phase inférieure.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg d'*acétonide de triamcinolone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 10 mg d'*acétonide de triamcinolone SCR* dans 1,5 mL d'*acide acétique glacial R,* ajoutez 0,5 mL d'une solution de *trioxyde de chrome R* à 20 g/L et laissez reposer pendant 60 min. Ajoutez 5 mL d'*eau R* et 2 mL de *chlorure de méthylène R.* Agitez vigoureusement pendant 2 min, puis laissez reposer jusqu'à séparation des phases. Utilisez la phase inférieure.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R.*

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm, immédiatement après le développement.

Résultats : la tache principale des chromatogrammes obtenus avec chacune des 2 solutions à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin correspondante. La tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (b) et la solution témoin (b) présente un R_F nettement supérieur à celui de la tache principale des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner (a) et la solution témoin (a).

D. Mélangez environ 5 mg d'acétonide de triamcinolone à 45 mg d'*oxyde de magnésium lourd R* et calcinez dans un creuset jusqu'à obtention d'un résidu sensiblement blanc (généralement en moins de 5 min). Laissez refroidir, ajoutez

1 mL d'*eau R*, 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et environ 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* pour rendre la solution incolore. Filtrez. A un mélange récemment préparé de 0,1 mL de *solution d'alizarine S R* et de 0,1 mL de *solution de nitrate de zirconyle R*, ajoutez 1,0 mL du filtrat. Mélangez, laissez reposer pendant 5 min et comparez la couleur de la solution à celle d'une solution à blanc préparée dans les mêmes conditions. La solution à examiner est jaune et la solution à blanc est rouge.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 100 à + 107 (substance anhydre).

Dissolvez 0,100 g d'acétonide de triamcinolone dans du *dioxane R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'acétonide de triamcinolone dans 7 mL de *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'*acétonide de triamcinolone SCR* et 2 mg de *triamcinolone R* (impureté A) dans la phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : dans une fiole jaugée de 1000 mL, mélangez 525 mL de *méthanol R* avec 400 mL d'*eau R.* Laissez reposer, puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* et mélangez à nouveau.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 10 min.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 3,5 fois le temps de rétention de l'acétonide de triamcinolone.

Temps de rétention : impureté A = environ 5 min ; acétonide de triamcinolone = environ 17 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 15 entre les pics dus à l'impureté A et à l'acétonide de triamcinolone ; si nécessaire, ajustez la concentration en méthanol dans la phase mobile.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),
– *total* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g d'acétonide de triamcinolone.

DOSAGE

Effectuez le dosage en maintenant les solutions à l'abri de la lumière.

Dissolvez 50,0 mg d'acétonide de triamcinolone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R.* Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 238,5 nm.

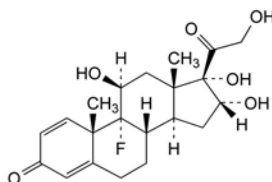
Calculez la teneur en $C_{24}H_{31}FO_6$ en prenant 355 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

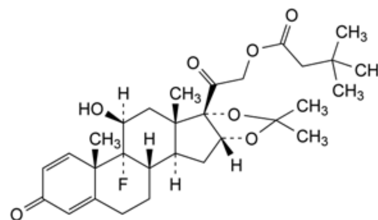


A. 9-fluoro-11β,16α,17,21-tétrahydroxyprégna-1,4-diène-3,20-dione (triamcinolone),

01/2008:0867

TRIAMCINOLONE (HEXACÉTONIDE DE)

Triamcinoloni hexacetonidum



$C_{30}H_{41}FO_7$ M_r 532,6
[5611-51-8]

DÉFINITION

3,3-Diméthylbutanoate de 9-fluoro-11β-hydroxy-16α,17-(1-méthyléthylidènedioxy)-3,20-dioxoprégna-1,4-dién-21-yle.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol anhydre et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *hexacétonide de triamcinolone SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez les solutions extemporanément et protégez-les de la lumière.*
Solution à examiner. Dissolvez 10 mg d'hexacétonide de triamcinolone dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.
Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg d'*hexacétonide de triamcinolone SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.
Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg d'*acétonide de triamcinolone SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la solution témoin (a).
Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R.*
Phase mobile : ajoutez un mélange de 1,2 volume d'*eau R* et de 8 volumes de *méthanol R* à un mélange de 15 volumes d'*éther R* et de 77 volumes de *chlorure de méthylène R.*
Dépôt : 5 μL.
Développement : sur un parcours de 15 cm.
Séchage : à l'air.
Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm, immédiatement après le développement.

Monographies T-Z

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 92 à + 98 (substance anhydre).

Dissolvez 0,100 g d'hexacétonide de triamcinolone dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'hexacétonide de triamcinolone dans du *méthanol R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg d'*hexacétonide de triamcinolone SCR* et 2 mg d'*acétonide de triamcinolone SCR* (impureté A) dans la phase mobile, puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : dans une fiole jaugée de 1000 mL, mélangez 750 mL de *méthanol R* avec 200 mL d'*eau R*. Laissez reposer, puis complétez à 1000 mL avec de l'*eau R* et mélangez à nouveau.

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 10 min.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de l'hexacétonide de triamcinolone.

Temps de rétention : impureté A = environ 3 min ; hexacétonide de triamcinolone = environ 12 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 20,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'hexacétonide de triamcinolone ; si nécessaire, ajustez la concentration en méthanol dans la phase mobile.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g d'hexacétonide de triamcinolone.

DOSAGE

Dissolvez 50,0 mg d'hexacétonide de triamcinolone dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 238 nm.

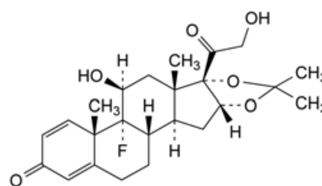
Calculez la teneur en $C_{30}H_{41}FO_7$ en prenant 291 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A.*

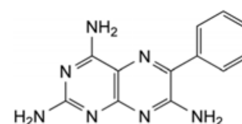


A. 9-fluoro-11β,21-dihydroxy-16α,17-(1-méthyléthylidènedioxy)prégna-1,4-diène-3,20-dione (acétonide de triamcinolone).

04/2008:0058
corrigé 6.3

TRIAMTÉRÈNE

Triamterenum



$C_{12}H_{11}N_7$ M_r 253,3

[396-01-0]

DÉFINITION

6-Phénylptéridine-2,4,7-triamine.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline jaune.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *triamtérène SCR*.

ESSAI

Acidité. Chauffez à ébullition 1,0 g de triamtérène avec 20 mL d'*eau R* pendant 5 min, refroidissez, filtrez, puis lavez le filtre avec 3 fois 10 mL d'*eau R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage, puis ajoutez 0,3 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 1,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Impureté D. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Prélevez 0,1 mL de *nitrobenzène R* et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 50 mL avec du *méthanol R*.

Solution à examiner. Introduisez 0,800 g de triamtérène dans un flacon approprié, ajoutez 5 mL de *diméthylsulfoxyde R* et chauffez jusqu'à dissolution de l'échantillon (ne pas portez à ébullition). Laissez refroidir. Ajoutez 5 mL de *méthanol R* froid pour améliorer la précipitation du triamtérène. Filtrez et rincez le filtre avec 5 mL de *méthanol R*. Combinez le filtrat et l'eau de lavage, ajoutez 2,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin. Dissolvez 20,0 mg de *cyanure de benzyle R* (impureté D) dans du *méthanol R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*. A 2,0 mL de cette solution, ajoutez 2,0 mL de solution d'étalon interne et 5 mL de *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 20,0 mL avec le *méthanol R*.

Solution à blanc. Prélevez 5 mL de *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 20 mL avec du *méthanol R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,

– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,

– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (0,5 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Rapport de division : 1:15.

Température :

– *colonne* : 170 °C,

– *chambre à injection* : 210 °C,

– *détecteur* : 230 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'étalon interne.

Rétention relative par rapport à l'étalon interne (temps de rétention = environ 6 min) : impureté D = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre le pic dû à l'impureté D et le pic le plus proche dû au solvant (solution à blanc),

– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic dû à l'impureté D.

Limite :

– *impureté D* : calculez le rapport *R* de la surface du pic dû à l'impureté D à la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin ; dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, calculez le rapport de la surface du pic dû à l'impureté D à la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à *R* (50 ppm).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de triamtérène dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *nitrosotriaminopyrimidine SCR* (impureté A) dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*impureté B de triamtérène SCR* dans 200 μL de *diméthylsulfoxyde R*. Ajoutez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. Filtrez la solution sur une membrane filtrante (diamètre nominal des pores 0,45 μm) avant injection.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* à particules sphériques (5 μm).

Phase mobile : *butylamine R, acétonitrile R, méthanol R, eau R* (2:200:200:600 *V/V/V/V*), ajusté à pH 5,3 avec de l'*acide acétique R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 320 nm et à 355 nm.

Injection : 50 μL.

Rétention relative par rapport au triamtérène (temps de rétention = environ 5 min) : impureté A = environ 0,6 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté C = environ 1,7.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté B et au triamtérène dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) à 355 nm ; si nécessaire, augmentez la quantité d'*eau R* dans la phase mobile,

– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) à 320 nm.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 1,8 ; impureté C = 1,5 ;

– *impureté A à 320 nm* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (50 ppm) ;

– *impuretés B, C à 355 nm* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;

– *impuretés non spécifiées à 355 nm* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;

– *total à 355 nm* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;

– *limite d'exclusion à 355 nm* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de triamtérène.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de triamtérène.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de triamtérène dans 5 mL d'*acide formique anhydre R* et ajoutez 100 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

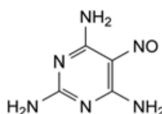
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 25,33 mg de $C_{12}H_{11}N_7$.

CONSERVATION

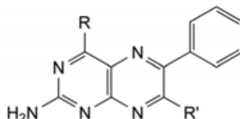
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D.

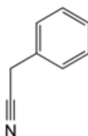


A. 5-nitrosopyrimidine-2,4,6-triamine (nitrosotriaminopyrimidine),



B. R = OH, R′ = NH_2 : 2,7-diamino-6-phénylptéridin-4-ol,

C. R = NH_2, R′ = OH : 2,4-diamino-6-phénylptéridin-7-ol,



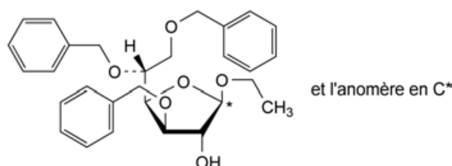
D. phénylacétonitrile (cyanure de benzyle).

Monographies T-Z

01/2008:1740
corrigé 7.0

TRIBÉNOSIDE

Tribenosidum



$C_{29}H_{34}O_6$ M_r 478,6
[10310-32-4]

DÉFINITION

Mélange des anomères α et β du 3,5,6-tri-*O*-benzyl-D-glucofuranoside d'éthyle.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide visqueux, limpide, jaunâtre à jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'acétone, dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *tribénoside SCR*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 4,00 g de tribénoside dans du *méthanol R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 420 nm est au maximum de 0,10.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 31,0 à – 40,0.

Prélevez 2,0 mL de solution S et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 1,000 g de tribénoside dans un mélange de 5 volumes d'*eau R* et de 95 volumes d'*acétonitrile R* et complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Dissolvez 50,0 mg de tribénoside dans un mélange de 5 volumes d'*eau R* et de 95 volumes d'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 25,0 mg de *benzaldéhyde R* et 30,0 mg d'*impureté A de tribénoside SCR* et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. Introduisez 20,0 mL de cette solution dans une fiole jaugée de 50 mL, ajoutez 2,5 mL d'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 50,0 mg de *tribénoside SCR* dans un mélange de 5 volumes d'*eau R* et de 95 volumes d'*acétonitrile R* et complétez à 50,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 12,0 mg d'*éther benzylique R* dans un mélange de 5 volumes d'*eau R* et de 95 volumes d'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*acide phosphorique R* à 0,1 pour cent *V/V*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 40	55 → 10	45 → 90
40 - 55	10	90

Débit : 1,3 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL ; injectez la solution à examiner (a) et les solutions témoins (a), (b) et (c).

Rétention relative par rapport à l'anomère β du tribénoside (temps de rétention = environ 18 min) : anomère α = environ 1,1 ; impureté C = environ 0,2 ; impureté B = environ 0,6 ; impureté D = environ 0,8 ; impureté A = environ 1,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'anomère α et à l'anomère β du tribénoside.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 1,7 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 2 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ; si la surface du pic dû à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est supérieure à celle du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,25 pour cent), diluez la solution à examiner de façon à obtenir une surface égale ou inférieure à celle du pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) ; calculez la teneur en impureté C en tenant compte du facteur de dilution ;
– *impureté D* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *toute autre impureté* : au maximum la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *total* : au maximum 6,7 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,17 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Prélevez 5,0 mL de solution S et complétez à 20,0 mL avec du *méthanol R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite B. Préparez le témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec du *méthanol R*.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

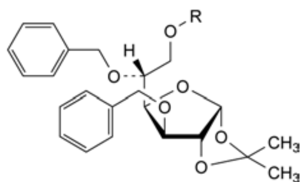
Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (b).

Calculez la somme des teneurs pour cent en anomère α et en anomère β du tribénoside.

CONSERVATION

En récipient étanche, sous azote.

IMPURETÉS



A. R = CH_2-C_6H_5 : 3,5,6-tri-*O*-benzyl-1,2-*O*-(1-méthyléthylidène)-α-D-glucofuranose,

B. R = H : 3,5-di-*O*-benzyl-1,2-*O*-(1-méthyléthylidène)-α-D-glucofuranose,

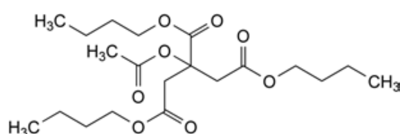
C. C_6H_5-CHO : benzaldéhyde,

D. C_6H_5-CH_2-O-CH_2-C_6H_5 : éther dibenzylique.

01/2009:1770
corrigé 6.6

TRIBUTYLE (ACÉTYLCITRATE DE)

Tributylis acetylcitras



$C_{20}H_{34}O_8$ M_r 402,5
[77-90-7]

DÉFINITION

2-(Acétyloxy)propane-1,2,3-tricarboxylate de tributyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, limpide.

Solubilité : non miscible à l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent et au chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pellicules minces entre 2 plaques de chlorure de sodium.

Comparaison : *acétylcitrate de tributyle SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. L'acétylcitrate de tributyle est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. Diluez 10 g d'acétylcitrate de tributyle avec 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* préalablement neutralisé. Ajoutez 0,5 mL de *solution de bleu de bromothymol R2*. Le virage au bleu de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,3 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,442 à 1,445.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,5 g d'acétylcitrate de tributyle dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg d'acétylcitrate de tributyle et 50 mg de *citrate de tributyle R* (impureté A) dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 25,0 mL avec du *chlorure de méthylène R*.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*acétylcitrate de tributyle pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés B et C) dans 1 mL de *chlorure de méthylène R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0.25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly[(cyanopropyl)(méthyl)]-[(phényl)(méthyl)]siloxane R* (épaisseur du film 0.25 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Vitesse linéaire : 36 cm/s.

Rapport de division : 1:20.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 7	70 → 210
	7 - 50	210
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL ; injectez via une chambre à injection inerte, munie d'un insert de verre, en utilisant un injecteur automatique.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*acétylcitrate de tributyle pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés B et C. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport à l'acétylcitrate de tributyle (temps de rétention = environ 24 min) : impureté B = environ 0,70 ; impureté C = environ 0,83 ; impureté A = environ 0,87.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et à l'acétylcitrate de tributyle dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 5,0 pour cent après 6 injections de la solution témoin (b).

Limites :

– *impureté A* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,6 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,4 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g d'acétylcitrate de tributyle satisfont à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,25 pour cent, déterminé sur 2,00 g d'acétylcitrate de tributyle.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acétylcitrate de tributyle.

DOSAGE

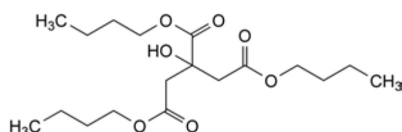
Dans une fiole de verre borosilicaté de 250 mL, introduisez 1,500 g d'acétylcitrate de tributyle. Ajoutez 25 mL de *2-propanol R*, 50 mL d'*eau R*, 25,0 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et quelques billes de verre. Chauffez à reflux pendant 3 h. Laissez refroidir. Ajoutez 1 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et titrez par l'*acide chlorhydrique 1 M*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 100,6 mg de $C_{20}H_{34}O_8$.

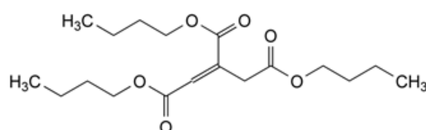
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C.*

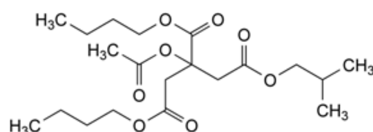
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *D, E.*



A. 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate de tributyle (citrate de tributyle),



B. propène-1,2,3-tricarboxylate de tributyle (aconitate de tributyle),



C. 2-(acétyloxy)propane-1,2,3-tricarboxylate de 1,2-dibutyle et de 3-(2-méthylpropyle),



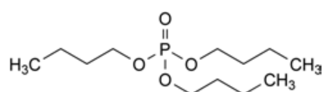
D. R = H : butan-1-ol,

E. R = CO-CH_3 : acétate de butyle.

07/2010:1682

TRI-*n*-BUTYLE (PHOSPHATE DE)

Tri-*n*-butylis phosphas



$C_{12}H_{27}O_4P$ M_r 266,3

[126-73-8]

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore ou jaune pâle.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent.

Eb : environ 289 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : phosphate de tri-n-butyle SCR.

ESSAI

Aspect de la substance. Le phosphate de tri-*n*-butyle est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. Dissolvez 50 mL de phosphate de tri-*n*-butyle dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent V/V R* préalablement ajusté à coloration vert-bleu avec de l'*hydroxyde de potassium 0,02 M* ou de l'*acide chlorhydrique 0,02 M*, en présence de 0,5 mL de *solution de bleu de bromothymol R1*. Titrez par l'*hydroxyde de potassium 0,02 M* jusqu'à rétablissement de la coloration vert-bleu initiale. Le volume d'*hydroxyde de potassium 0,02 M* requis est au maximum de 0,8 mL.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Phosphate de tri-*n*-butyle.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de phosphate de tri-*n*-butyle et 10 mg de *myristate de méthyle R* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Colonne :
- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : l = 30 m, Ø = 0,32 mm,
- *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Vitesse linéaire : 32 cm/s.

Rapport de division : 65:1.

Température :
- *colonne* : 250 °C,
- *chambre à injection et détecteur* : 250 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du phosphate de tri-*n*-butyle.

Conformité du système : solution témoin :
- *résolution* : au minimum 10 entre les pics dus au phosphate de tri-*n*-butyle et au myristate de méthyle.

Limites :
- *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,3 pour cent,
- *total* : au maximum 0,5 pour cent,
- *limite d'exclusion* : 0,01 pour cent.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Dissolvez 0,25 g de phosphate de tri-*n*-butyle dans 15 mL d'*éthanol à 70 pour cent V/V R*. La solution satisfait à l'essai. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 5 ppm de chlorure (Cl) R* et 5 mL d'*éthanol anhydre R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

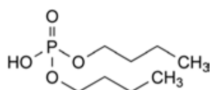
Dissolvez 2,0 g de phosphate de tri-*n*-butyle dans 13 mL d'*éthanol à 96 pour cent V/V R* et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 2 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 5 volumes d'*eau R* et de 13 volumes d'*éthanol à 96 pour cent V/V R*.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de phosphate de tri-*n*-butyle.

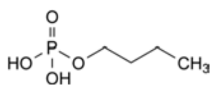
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

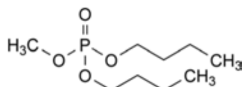


A. hydrogénophosphate de dibutyle,

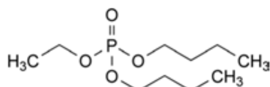


B. dihydrogénophosphate de butyle,

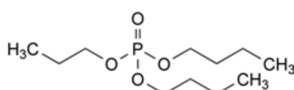
C. H_3C-$[CH_2]_3$-OH : butan-1-ol,



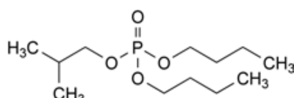
D. phosphate de dibutyle et de méthyle,



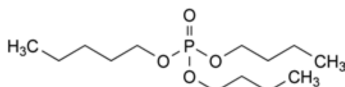
E. phosphate de dibutyle et d'éthyle,



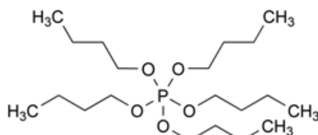
F. phosphate de dibutyle et de propyle,



G. phosphate de dibutyle et de 2-méthylpropyle,



H. phosphate de dibutyle et de pentyle,

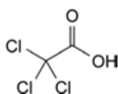


I. phosphate de pentabutyle.

01/2008:1967
corrigé 6.0

TRICHLORACÉTIQUE (ACIDE)

Acidum trichloraceticum



$C_2HCl_3O_2$ M_r 163,4
[76-03-9]

DÉFINITION

Acide 2,2,2-trichloracétique.

Teneur : 98,0 pour cent à 100,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : masse cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores, très déliquescents.

Solubilité : très soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence de l'acide trichloracétique de la Ph. Eur.*

B. A 0,5 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 2 mL de *pyridine R* et 5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. Agitez énergiquement et chauffez dans un bain-marie à 60-70 °C pendant 5 min. La phase supérieure présente une coloration rouge intense.

C. La solution S est fortement acide (*2.2.4*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g d'acide trichloracétique dans de l'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide trichloracétique.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g d'acide trichloracétique dans 20 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 16,34 mg de $C_2HCl_3O_2$.

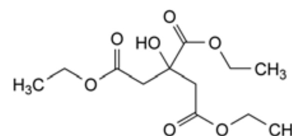
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:1479
corrigé 6.6

TRIÉTHYLE (CITRATE DE)

Triethylis citras



$C_{12}H_{20}O_7$ M_r 276,3
[77-93-0]

DÉFINITION

2-Hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate de triéthyle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, visqueux, incolore ou pratiquement incolore, hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans les huiles grasses.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Indice de réfraction (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *spectre de référence du citrate de triéthyle de la Ph. Eur.*

C. Le citrate de triéthyle donne la réaction des esters (*2.3.1*).

Monographies T-Z

D. A 0,5 mL de citrate de triéthyle, ajoutez 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 4 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Chauffez à reflux pendant environ 10 min. 2 mL de solution donnent la réaction des citrates (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la substance. Le citrate de triéthyle est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement coloré que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité. Diluez 10 g de citrate de triéthyle avec 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* préalablement neutralisé, ajoutez 0,5 mL de *solution de bleu de bromothymol R2*. Le virage au bleu de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,3 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,440 à 1,446.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 1,0 mL de citrate de triéthyle dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 1,0 mL de citrate de triéthyle et 0,5 mL de *tridécanoate de méthyle R* dans du *chlorure de méthylène R*, puis complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Vitesse linéaire : environ 26 cm/s.

Rapport de division : environ 1:50.

Température :

– *colonne* : 200 °C,
– *chambre à injection et détecteur* : 220 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1,0 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du citrate de triéthyle.

Temps de rétention : citrate de triéthyle = environ 13,6 min.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus au citrate de triéthyle et au tridécanoate de méthyle.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 pour cent,
– *total* : au maximum 0,5 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,04 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 5 ppm.

Dissolvez 4,0 g de citrate de triéthyle dans 8 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et d'*eau R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,25 pour cent, déterminé sur 1,000 g de citrate de triéthyle.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de citrate de triéthyle.

DOSAGE

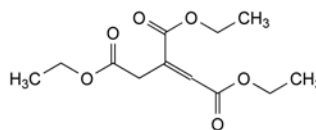
Dans une fiole de verre borosilicaté de 250 mL munie d'un réfrigérant à reflux, introduisez 1,500 g de citrate de triéthyle. Ajoutez 25 mL de *2-propanol R*, 50 mL d'*eau R*, 25,0 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* et quelques billes de verre. Chauffez à reflux pendant 1 h. Laissez refroidir. Ajoutez 1 mL de *solution de phénolphtaléine R1* et titrez par l'*acide chlorhydrique 1 M*. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M* correspond à 92,1 mg de $C_{12}H_{20}O_7$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

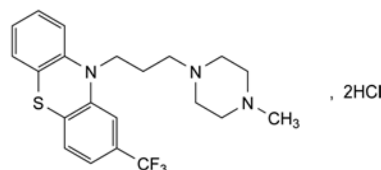


A. propène-1,2,3-tricarboxylate de triéthyle (aconitate de triéthyle).

01/2008:0059
corrigé 6.0

TRIFLUOPÉRAZINE (CHLORHYDRATE DE)

Trifluoperazini hydrochloridum



$C_{21}H_{26}Cl_2F_3N_3S$ M_r 480,4
[440-17-5]

DÉFINITION

Le chlorhydrate de trifluopérazine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de dichlorhydrate de 10-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl]-2-(trifluorométhyl)-10*H*-phénothiazine, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche à jaune pâle, hygroscopique, facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool.

Le chlorhydrate de trifluopérazine fond en se décomposant vers 242 °C.

IDENTIFICATION

A. *Préparez les solutions à l'abri d'une lumière vive et effectuez les mesures immédiatement.* Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de trifluopérazine dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 500 mL avec le même acide. Examinée de 280 nm à 350 nm, la solution présente un maximum d'absorption (*2.2.25*) à 305 nm. Prélevez 5 mL de la solution et complétez à 100 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Examinée de 230 nm à 280 nm, cette solution présente un maximum d'absorption à 255 nm. L'absorbance spécifique à ce maximum est de 650 environ.

B. Le chlorhydrate de trifluopérazine satisfait à l'identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince (*2.3.3*) : utilisez le *chlorhydrate de trifluopérazine SCR* pour préparer la solution témoin.

C. Dans une ampoule à décantation de 100 mL, introduisez 0,25 g de chlorhydrate de trifluopérazine. Ajoutez 5 mL d'*eau R* et 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Agitez énergiquement avec 20 mL d'*éther R*. Lavez la phase éthérée avec 5 mL d'*eau R*, ajoutez 0,15 g d'*acide maléique R* et évaporez l'éther. Laissez cristalliser le résidu dans 30 mL d'*alcool R*, puis séchez les cristaux. Le dérivé obtenu fond (*2.2.14*) vers 192 °C.

D. Dissolvez 0,5 mg environ de chlorhydrate de trifluopérazine dans 1 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,1 mL d'*eau de brome R*, agitez pendant 1 min environ, puis ajoutez goutte à goutte 1 mL d'*acide sulfurique R* sous agitation constante et énergique. Il se développe une coloration rouge.

E. Dissolvez 50 mg environ de chlorhydrate de trifluopérazine dans 5 mL d'*eau R* et ajoutez 2 mL d'*acide nitrique R*. Il se développe une coloration rouge foncé qui vire au jaune pâle. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*). Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate de trifluopérazine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. Le pH de la solution est de 1,6 à 2,5.

Substances apparentées. *Effectuez l'essai à l'abri d'une lumière vive*. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque au *gel de silice GF_{254} pour CCM R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,2 g de chlorhydrate de trifluopérazine dans un mélange de 5 volumes de *diéthylamine R* et de 95 volumes de *méthanol R*, puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants. Préparez extemporanément.

Solution témoin. Prélevez 1 mL de solution à examiner et complétez à 200 mL avec un mélange de 5 volumes de *diéthylamine R* et de 95 volumes de *méthanol R*.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 12 cm avec un mélange de 10 volumes d'*acétone R*, de 10 volumes de *diéthylamine R* et de 80 volumes de *cyclohexane R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de trifluopérazine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de trifluopérazine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de trifluopérazine dans 50 mL d'*alcool R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 48,04 mg de $C_{21}H_{26}Cl_2F_3N_3S$.

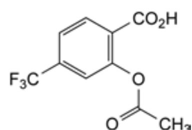
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2011:1377

TRIFLUSAL

Triflusalum



$C_{10}H_7F_3O_4$ M_r 248,2

[322-79-2]

DÉFINITION

Acide 2-(acétyloxy)-4-(trifluorométhyl)benzoïque.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol anhydre, facilement soluble dans le chlorure de méthylène.

F : environ 118 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *triflusal SCR*.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de triflusal dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant. *Préparez la solution immédiatement avant l'emploi.*

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté B de triflusal SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 25,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 2,5 mg de triflusal dans de l'*acétonitrile R*, ajoutez 5 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*acétonitrile R*. *Préparez la solution immédiatement avant l'emploi.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (4-5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution d'*acide phosphorique R* à 0,5 pour cent *V/V*,
– *phase mobile B* : *acétonitrile R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	80 → 30	20 → 70
20 - 25	30	70

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 237 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté B.

Rétention relative par rapport au triflusal (temps de rétention = environ 11 min) : impureté B = environ 1,2.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus au triflusal et à l'impureté B.

Limites :

– *impureté B* : au maximum 1,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *somme des impuretés autres que B* : au maximum 0,5 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),

Monographies T-Z

– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de triflusal dans 12 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 2 volumes d'*eau R* et de 3 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide sur 1,000 g de triflusal.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé dans un creuset de platine sur 1,0 g de triflusal.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de triflusal dans 50 mL d'*éthanol anhydre R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 24,82 mg de $C_{10}H_7F_3O_4$.

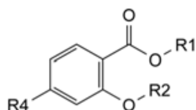
CONSERVATION

En récipient étanche, à une température ne dépassant pas 25 °C.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B.

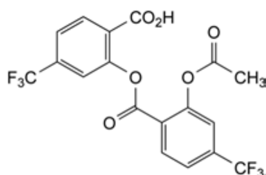
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, C, D.*



A. R1 = H, R2 = CO-CH_3, R4 = CO_2H : acide 2-(acétyloxy)benzène-1,4-dicarboxylique (acide 2-acétoxytéréphtalique),

B. R1 = R2 = H, R4 = CF_3 : acide 2-hydroxy-4-(trifluorométhyl)benzoïque (acide 4-(trifluorométhyl)salicylique),

C. R1 = R2 = CO-CH_3, R4 = CF_3 : anhydride acétique 2-(acétyloxy)-4-(trifluorométhyl)benzoïque,



D. acide 2-[[2-(acétyloxy)-4-(trifluorométhyl)benzoyl]oxy]-4-(trifluorométhyl)benzoïque.

01/2010:0868

TRIGLYCÉRIDES À CHAÎNE MOYENNE

Triglycerida saturata media

DÉFINITION

Mélange de triglycérides d'acides gras saturés, principalement d'acide caprylique (octanoïque) et d'acide caprique (décanoïque). Les acides gras sont obtenus à partir de l'huile extraite de la fraction dure et séchée de l'albumen de *Cocos nucifera* L. ou de l'huile extraite de l'albumen séché d'*Elaeis guineensis* Jacq.

Teneur : au minimum 95,0 pour cent d'acides gras saturés à 8 et 10 atomes de carbone.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, incolore ou légèrement jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent, au chlorure de méthylène, à l'éther de pétrole et aux huiles grasses.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, D.

A. Chauffez à reflux, pendant 30 min, 3,0 g de triglycérides à chaîne moyenne avec 50 mL d'un mélange à volumes égaux d'*éthanol à 96 pour cent R* et de *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium 2 M R*. Conservez 10 mL du mélange pour l'identification D. Prélevez 40 mL du mélange, ajoutez 30 mL d'*eau R*, évaporez l'éthanol et acidifiez la solution chaude avec 25 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Après refroidissement, agitez avec 50 mL d'*éther exempt de peroxydes R*. Lavez la couche éthérée avec 3 fois 10 mL de *solution de chlorure de sodium R*, séchez sur du *sulfate de sodium anhydre R* et filtrez. Evaporez l'éther et déterminez l'indice d'acide (*2.5.1*) sur 0,300 g de résidu. L'indice d'acide est de 350 à 390.

B. Indice de saponification (voir Essai).

C. Composition en acides gras (voir Essai).

D. Evaporez à siccité, au bain-marie, 10 mL du mélange alcoolique obtenu dans l'identification A. Transférez le résidu dans un tube à essai, ajoutez 0,3 mL d'*acide sulfurique R* et fermez le tube à essai à l'aide d'un bouchon traversé par un tube de verre en U, dont l'extrémité plonge dans 3 mL d'une solution de *tryptophane R* à 10 g/L dans un mélange à volumes égaux d'*acide sulfurique R* et d'*eau R*. Chauffez le tube à essai dans un bain d'huile de silicone à 180 °C pendant 10 min et recueillez les vapeurs dégagées dans le réactif au tryptophane. Chauffez le réactif au tryptophane au bain-marie pendant 1 min. Il se développe une coloration violette.

ESSAI

Aspect de la substance. Les triglycérides à chaîne moyenne sont limpides (*2.2.1*) et ne sont pas plus fortement colorés que la solution témoin J_3 (*2.2.2, Procédé I*).

Impuretés à réaction alcaline. Dissolvez 2,00 g de triglycérides à chaîne moyenne dans un mélange de 1,5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et de 3,0 mL d'*éther R*. Ajoutez 0,05 mL de *solution de bleu de bromophénol R*. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,15 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*.

Densité (*2.2.5*) : 0,93 à 0,96.

Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,440 à 1,452.

Viscosité (*2.2.9*) : 25 mPa·s à 33 mPa·s.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 0,2.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : au maximum 10.

Indice d'iode (*2.5.4*) : au maximum 1,0.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 1,0.

Monographies T-Z

Indice de saponification (*2.5.6*) : 310 à 360.

Insaponifiable (*2.5.7*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 5,0 g de triglycérides à chaîne moyenne.

Composition en acides gras. Chromatographie en phase gazeuse (*2.4.22, Procédé C*).

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,5 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,3 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 1	70
	1 - 35	70 → 240
	35 - 50	240
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Rapport de division : 1:100.

Composition du mélange des acides gras constitutifs des triglycérides à chaîne moyenne :

– *acide caproïque* : au maximum 2,0 pour cent,
– *acide caprylique* : 50,0 pour cent à 80,0 pour cent,
– *acide caprique* : 20,0 pour cent à 50,0 pour cent,
– *acide laurique* : au maximum 3,0 pour cent,
– *acide myristique* : au maximum 1,0 pour cent.

Chrome : au maximum 0,05 ppm, si les triglycérides à chaîne moyenne sont destinés à être utilisés en nutrition parentérale.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,0 g de triglycérides à chaîne moyenne dans de la *méthylisobutylcétone R3* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution A. Prélevez 0,100 mL de *solution liposoluble à 1000 ppm de chrome (Cr) R* et complétez à 10,0 mL avec de la *méthylisobutylcétone R3*.

Solution mère. Prélevez 0,100 mL de solution A et complétez à 10,0 mL avec de la *méthylisobutylcétone R3*.

Solutions de référence. Préparez 3 solutions de référence en dissolvant 2,0 g de triglycérides à chaîne moyenne dans un volume minimal de *méthylisobutylcétone R3* et en ajoutant respectivement 0,5 mL, 1,0 mL et 2,0 mL de solution mère, puis en complétant à 10,0 mL avec de la *méthylisobutylcétone R3*.

Source : lampe à cathode creuse au chrome.

Longueur d'onde : 357,8 nm.

Dispositif d'atomisation : four de graphite.

Gaz vecteur : *argon R*.

Cuivre : au maximum 0,1 ppm, si les triglycérides à chaîne moyenne sont destinés à être utilisés en nutrition parentérale.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,0 g de triglycérides à chaîne moyenne dans de la *méthylisobutylcétone R3* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution A. Prélevez 0,100 mL de *solution liposoluble à 1000 ppm de cuivre (Cu) R* et complétez à 10,0 mL avec de la *méthylisobutylcétone R3*.

Solution mère. Prélevez 0,100 mL de solution A et complétez à 10,0 mL avec de la *méthylisobutylcétone R3*.

Solutions de référence. Préparez 3 solutions de référence en dissolvant 2,0 g de triglycérides à chaîne moyenne dans un volume minimal de *méthylisobutylcétone R3* et en ajoutant respectivement 1,0 mL, 2,0 mL et 4,0 mL de solution mère, puis en complétant à 10,0 mL avec de la *méthylisobutylcétone R3*.

Source : lampe à cathode creuse au cuivre.

Longueur d'onde : 324,7 nm.

Dispositif d'atomisation : four de graphite.

Gaz vecteur : *argon R*.

Plomb : au maximum 0,1 ppm, si les triglycérides à chaîne moyenne sont destinés à être utilisés en nutrition parentérale.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,0 g de triglycérides à chaîne moyenne dans de la *méthylisobutylcétone R3* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution A. Prélevez 0,100 mL de *solution liposoluble à 1000 ppm de plomb (Pb) R* et complétez à 10,0 mL avec de la *méthylisobutylcétone R3*.

Solution mère. Prélevez 0,100 mL de solution A et complétez à 10,0 mL avec de la *méthylisobutylcétone R3*.

Solutions de référence. Préparez 3 solutions de référence en dissolvant 2,0 g de triglycérides à chaîne moyenne dans un volume minimal de *méthylisobutylcétone R3* et en ajoutant respectivement 1,0 mL, 2,0 mL et 4,0 mL de solution mère, puis en complétant à 10,0 mL avec de la *méthylisobutylcétone R3*.

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 283,3 nm.

Dispositif d'atomisation : four de graphite revêtu intérieurement de carbure de palladium ; effectuez la calcination à une température inférieure à 800 °C, en présence d'oxygène.

Gaz vecteur : *argon R*.

Nickel : au maximum 0,2 ppm, si les triglycérides à chaîne moyenne sont destinés à être utilisés en nutrition parentérale.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,0 g de triglycérides à chaîne moyenne dans de la *méthylisobutylcétone R3* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution A. Prélevez 0,100 mL de *solution liposoluble à 1000 ppm de nickel (Ni) R* et complétez à 10,0 mL avec de la *méthylisobutylcétone R3*.

Solution mère. Prélevez 0,100 mL de solution A et complétez à 10,0 mL avec de la *méthylisobutylcétone R3*.

Solutions de référence. Préparez 3 solutions de référence en dissolvant 2,0 g de triglycérides à chaîne moyenne dans un volume minimal de *méthylisobutylcétone R3* et en ajoutant respectivement 1,0 mL, 2,0 mL et 4,0 mL de solution mère, puis en complétant à 10,0 mL avec de la *méthylisobutylcétone R3*.

Source : lampe à cathode creuse au nickel.

Longueur d'onde : 232 nm.

Dispositif d'atomisation : four de graphite.

Gaz vecteur : *argon R*.

Etain : au maximum 0,1 ppm, si les triglycérides à chaîne moyenne sont destinés à être utilisés en nutrition parentérale.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,0 g de triglycérides à chaîne moyenne dans de la *méthylisobutylcétone R3* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution A. Prélevez 0,100 mL de *solution liposoluble à 1000 ppm d'étain (Sn) R* et complétez à 10,0 mL avec de la *méthylisobutylcétone R3*.

Solution mère. Prélevez 0,100 mL de solution A et complétez à 10,0 mL avec de la *méthylisobutylcétone R3*.

Solutions de référence. Préparez 3 solutions de référence en dissolvant 2,0 g de triglycérides à chaîne moyenne dans un volume minimal de *méthylisobutylcétone R3* et en ajoutant respectivement 1,0 mL, 2,0 mL et 4,0 mL de solution mère, puis en complétant à 10,0 mL avec de la *méthylisobutylcétone R3*.

Source : lampe à cathode creuse à l'étain.

Longueur d'onde : 286,3 nm.

Dispositif d'atomisation : four de graphite revêtu intérieurement de carbure de palladium.

Gaz vecteur : *argon R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm, si les triglycérides à chaîne moyenne sont destinés à un usage autre que la nutrition parentérale.

2,0 g de triglycérides à chaîne moyenne satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,2 pour cent, déterminé sur 10,00 g de triglycérides à chaîne moyenne.

Cendres totales (*2.4.16*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 2,0 g de triglycérides à chaîne moyenne.

CONSERVATION

En récipient bien rempli, à l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à l'utilisation en nutrition parentérale.

04/2008:2032

TRIGLYCÉROL (DIISOSTÉARATE DE)

Triglyceroli diisostearas

DÉFINITION

Mélange de diesters de polyglycérol, principalement d'acide isostéarique, obtenus par estérification du polyglycérol par l'acide isostéarique. Le polyglycérol est principalement constitué de triglycérol.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, jaunâtre, visqueux.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent et aux huiles grasses.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : film entre 2 plaques de *chlorure de sodium R*.

Comparaison : *diisostéarate de triglycérol SCR*.

B. Composition en acides gras (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_3 (*2.2.2, Procédé I*).

Mélangez 10 mL de diisostéarate de triglycérol avec 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 3,0, déterminé sur 1,0 g de diisostéarate de triglycérol.

Indice d'hydroxyle (*2.5.3, Procédé A*) : 180 à 230, déterminé sur 0,25 g de diisostéarate de triglycérol.

Indice d'iode (*2.5.4, Procédé B*) : au maximum 3,0.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé B*) : au maximum 6,0.

Indice de saponification (*2.5.6*) : 128 à 160.

Composition en acides gras (*2.4.22, Procédé B*). Utilisez le mélange de substances d'étalonnage du tableau 2.4.22.-1.

Composition en acides gras constitutifs du diisostéarate de triglycérol :

- *somme des teneurs des acides gras éluant entre l'acide palmitique et l'acide stéarique* : au minimum 60,0 pour cent,
- *somme des teneurs en acides myristique, palmitique et stéarique* : au maximum 11,0 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 2,00 g de diisostéarate de triglycérol.

Cendres sulfuriques : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de diisostéarate de triglycérol.

Chauffez au rouge un creuset de silice pendant 30 min. Laissez refroidir dans un dessiccateur, puis pesez. Introduisez dans le creuset 1,00 g de substance à examiner. Distribuez uniformément la prise d'essai à l'intérieur du creuset et pesez. Desséchez pendant 1 h à 100-105 °C, puis incinérez dans un four à moufle, à 600 ± 25 °C, jusqu'à ce que la substance soit parfaitement carbonisée. Effectuez l'essai des cendres sulfuriques (*2.4.14*) sur le résidu obtenu, en commençant à « Humectez la substance à examiner... ».

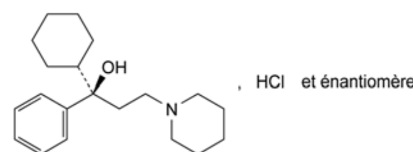
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

01/2008:1626
corrigé 6.0

TRIHEXYPHÉNIDYLE (CHLORHYDRATE DE)

Trihexyphenidyli hydrochloridum



$C_{20}H_{32}ClNO$ M_r 337,9
[52-49-3]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (1*RS*)-1-cyclohexyl-1-phényl-3-(pipéridin-1-yl)propan-1-ol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

F : environ 250 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : *A, D*.

Seconde identification : *B, C, D*.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de trihexyphénidyle SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de chlorhydrate de trihexyphénidyle dans un mélange de 20 volumes de *méthanol R* et de 80 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *chlorhydrate de trihexyphénidyle SCR* dans un mélange de 20 volumes de *méthanol R* et de 80 volumes de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *diéthylamine R, hexane R* (5:95 *V/V*).

Dépôt : 5 μL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez une solution d'*acide chloroplatinique R* à 0,1 g/L dans de l'*acide chlorhydrique R* contenant 0,4 pour cent *V/V* d'*acide iodhydrique R*.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dissolvez 0,5 g de chlorhydrate de trihexyphénidyle dans 5 mL de *méthanol R* chaud et ajoutez de la *solution d'hydroxyde de sodium R* jusqu'à ce que la solution soit tout juste alcaline au *papier tournesol rouge R*. Il se forme un précipité. Après recristallisation dans du *méthanol R*, le point de fusion (*2.2.14*) du précipité est d'environ 113 °C à 115 °C.

D. Le chlorhydrate de trihexyphénidyle donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,2 à 6,2.

Dissolvez, en chauffant, 0,5 g de chlorhydrate de trihexyphénidyle dans 25 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Refroidissez à température ambiante et complétez à 50 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0.10° à + 0.10°.

Dissolvez 1,25 g de chlorhydrate de trihexyphénidyle dans un mélange de 20 volumes de *méthanol R* et de 80 volumes de *chlorure de méthylène R*, puis complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de trihexyphénidyle dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 10,0 mL et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg d'*impureté A de trihexyphénidyle SCR* dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). A 1 mL de solution témoin (b), ajoutez 1 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 200 mL d'*eau R* et 0,2 mL de *triéthylamine R*. Ajustez à pH 4,0 avec de l'*acide phosphorique R* et ajoutez 800 mL d'*acétonitrile R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 μL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du trihexyphénidyle.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus au chlorhydrate de trihexyphénidyle et à l'impureté A.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 0,5 pour cent,
– *limite d'exclusion* : 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de trihexyphénidyle.

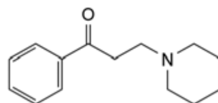
Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de trihexyphénidyle.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de trihexyphénidyle dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 33,79 mg de $C_{20}H_{32}ClNO$.

IMPURETÉS

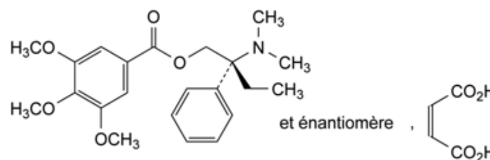


A. 1-phényl-3-(pipéridin-1-yl)propan-1-one.

01/2011:2182

TRIMÉBUTINE (MALÉATE DE)

Trimebutini maleas



$C_{26}H_{33}NO_9$ M_r 503,5

[34140-59-5]

DÉFINITION

(*Z*)-Butènedioate de 3,4,5-triméthoxybenzoate de (2*RS*)-2-(diméthylamino)-2-phénylbutyle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétonitrile, assez soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 133 °C.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *maléate de trimébutine SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,5 g de maléate de trimébutine dans de l'*acétone R*, traitez aux ultrasons et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants. Dissolvez 0,24 g de *phosphate monosodique anhydre R* dans 180 mL d'*eau R* et ajustez

à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique dilué R* ; complétez à 200 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 50 mL d'*acétonitrile R* et mélangez.

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de maléate de trimébutine dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *méthyl 3,4,5-triméthoxybenzoate R* (impureté C) dans 10,0 mL de mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *trimébutine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés D et E) dans 1,0 mL de solution témoin (b).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 25 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : dissolvez 3,6 g de *phosphate monosodique anhydre R* dans 990 mL d'*eau R* et ajustez à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R* ; complétez à 1000 mL avec de l'*eau R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 3	78	22
3 - 6,5	78 → 65	22 → 35
6,5 - 15	65 → 60	35 → 40
15 - 35	60	40

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (a) et (c).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *trimébutine pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés C, D et E.

Rétention relative par rapport à la trimébutine (temps de rétention = environ 12 min) : acide maléique = environ 0,17 ; impureté E = environ 0,9 ; impureté D = environ 1,3 ; impureté C = environ 1,4.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus aux impuretés D et C,
– *rapport pic/vallée* : au minimum 10, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la trimébutine.

Limites :

– *impureté E* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,6 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'acide maléique.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de maléate de trimébutine dans 20 mL d'un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *dioxane R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 1 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes de *dioxane R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de maléate de trimébutine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de maléate de trimébutine.

DOSAGE

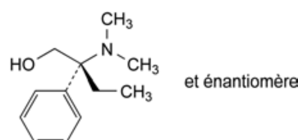
Dissolvez 0,300 g de maléate de trimébutine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 50,35 mg de $C_{26}H_{33}NO_9$.

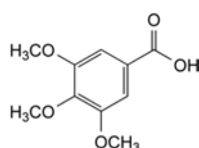
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : E.

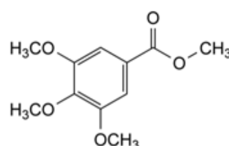
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D.*



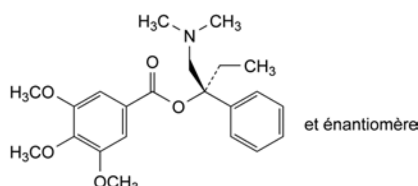
A. (2*RS*)-2-(diméthylamino)-2-phénylbutanol,



B. acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque,

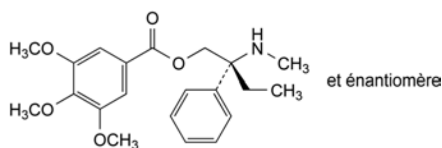


C. 3,4,5-triméthoxybenzoate de méthyle,



D. 3,4,5-triméthoxybenzoate de (1*RS*)-1-[(diméthylamino)-méthyl]-1-phénylpropyle,

Monographies T-Z

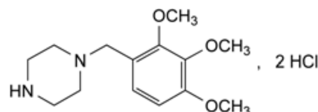


E. 3,4,5-triméthoxybenzoate de (2*RS*)-2-(méthylamino)-2-phénylbutyle.

01/2008:1741
corrigé 6.0

TRIMÉTAZIDINE (DICHLORHYDRATE DE)

Trimetazidini dihydrochloridum



$C_{14}H_{24}Cl_2N_2O_3$ M_r 339,3
[13171-25-0]

DÉFINITION

Dichlorhydrate de 1-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, légèrement hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, assez soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du dichlorhydrate de trimétazidine de la Ph. Eur.*

B. Dissolvez 25 mg de dichlorhydrate de trimétazidine dans 5 mL d'*eau R*. 2 mL de solution donnent la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de dichlorhydrate de trimétazidine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de dichlorhydrate de trimétazidine dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20,0 mg de *trimétazidine pour conformité du système SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 25,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm) à particules sphériques présentant un diamètre de pores de 10 nm,
– *température* : 30 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 357 volumes de *méthanol R* et 643 volumes d'une solution d'*heptanesulfonate de sodium R* à 2,87 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique dilué R*,
– *phase mobile B* : *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 50	95 → 75	5 → 25
50 - 52	75 → 95	25 → 5

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 240 nm.

Equilibrage : pendant au moins 1 h avec la phase mobile à la composition initiale.

Injection : 10 μL.

Rétention relative par rapport à la trimétazidine (temps de rétention = environ 25 min) : impureté D = environ 0,2 ; impureté C = environ 0,4 ; impureté H = environ 0,6 ; impuretés A et I = environ 0,9 ; impureté E = environ 0,95 ; impureté F = environ 1,4 ; impureté B = environ 1,8.

Conformité du système :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 3, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté E et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) ;
– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,55 ; impureté C = 0,37 ; impureté F = 0,71 ;
– *impuretés A, B, C, D, E, F, H, I* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Impureté G. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de dichlorhydrate de trimétazidine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 22,6 mg d'*hydrate de pipérazine R* dans du *méthanol R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 10 mL de solution et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, alcool R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 10 μL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à 100-105 °C pendant 30 min.

Détection : pulvérisez du *réactif à l'iodoplatinate R*.

Limite :

– *impureté G* : s'il apparaît une tache due à l'impureté G, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,1 pour cent, exprimé en pipérazine anhydre).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 2,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 15 kPa sur 1,000 g de dichlorhydrate de trimétazidine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de dichlorhydrate de trimétazidine.

DOSAGE

Dissolvez 0,120 g de dichlorhydrate de trimétazidine dans 50,0 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*acide nitrique R* et titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

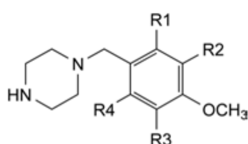
1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 16,96 mg de $C_{14}H_{24}Cl_2N_2O_3$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

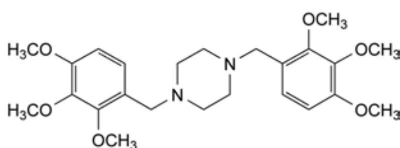
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I.



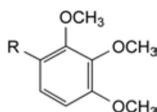
A. R1 = R4 = H, R2 = R3 = OCH_3 : 1-(3,4,5-triméthoxybenzyl)pipérazine,

E. R1 = R3 = OCH_3, R2 = R4 = H : 1-(2,4,5-triméthoxybenzyl)pipérazine,

F. R1 = R4 = OCH_3, R2 = R3 = H : 1-(2,4,6-triméthoxybenzyl)pipérazine,

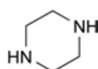


B. 1,4-bis(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazine,

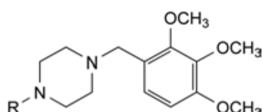


C. R = CHO : 2,3,4-triméthoxybenzaldéhyde,

D. R = CH_2OH : (2,3,4-triméthoxyphényl)méthanol,



G. pipérazine,



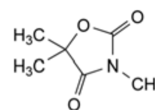
H. R = $COOC_2H_5$: 4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazine-1-carboxylate d'éthyle,

I. R = CH_3 : 1-méthyl-4-(2,3,4-triméthoxybenzyl)pipérazine (*N*-méthyltrimétazidine).

01/2008:0440

TRIMÉTHADIONE

Trimethadionum



$C_6H_9NO_3$ M_r 143,1

[127-48-0]

DÉFINITION

3,5,5-Triméthyloxazolidine-2,4-dione.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : cristaux incolores ou pratiquement incolores.

Solubilité : soluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 45 °C à 47 °C, sans dessiccation préalable.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles préparées à partir de 3 mg de substance dans 0,4 g de *bromure de potassium R*.

Comparaison : *triméthadione SCR*.

C. A 2 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL de *solution d'hydroxyde de baryum R*. Il se forme un précipité blanc qui se dissout par addition de 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*.

D. Dissolvez 0,3 g de triméthadione dans un mélange de 5 mL de *solution alcoolique d'hydroxyde de potassium R* et de 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Laissez reposer pendant 10 min. Ajoutez 0,05 mL de *solution de phénolphtaléine R1*, puis neutralisez exactement avec de l'*acide chlorhydrique R*. Evaporez au bain-marie à siccité et reprenez le résidu avec 4 fois 5 mL d'*éther R*. Réunissez les phases éthérées, filtrez, puis évaporez à siccité. Faites recristalliser le résidu dans 5 mL de *toluène R* et séchez les cristaux. Ils présentent un point de fusion (*2.2.14*) d'environ 80 °C.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,0 g de triméthadione dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 40 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 mL de solution S, ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ou d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé dans un dessiccateur sur du *gel de silice anhydre R* pendant 6 h sur 1,00 g de triméthadione.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de triméthadione.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 0,125 g de *décanol R* dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de triméthadione dans la solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec la même solution.

Solution témoin. Dissolvez 0,100 g de *triméthadione SCR* dans la solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec la même solution.

Colonne :

- *matériau* : acier inoxydable,
- *dimensions* : *l* = 0,75 m, Ø = 3 mm,
- *phase stationnaire* : *copolymère styrène-divinylbenzène R* (125-150 µm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 20 mL/min.

Température :

- *colonne* : 210 °C,
- *chambre à injection* : 240 °C,
- *détecteur* : 270 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Calculez la teneur en $C_6H_9NO_3$ à partir de la teneur déclarée de la *triméthadione SCR*.

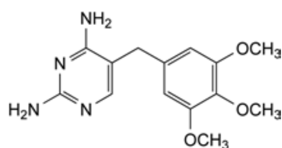
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:0060
corrigé 6.0

TRIMÉTHOPRIME

Trimethoprimum



$C_{14}H_{18}N_4O_3$ M_r 290,3
[738-70-5]

DÉFINITION

5-(3,4,5-Triméthoxybenzyl)pyrimidine-2,4-diamine.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 199 °C à 203 °C.

B. Dissolvez environ 20 mg de triméthoprime dans de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 287 nm. L'absorbance spécifique au maximum d'absorption est de 240 à 250.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Préparation : pastilles.

   Comparaison : *triméthoprime SCR*.

D. Dissolvez, en chauffant si nécessaire, environ 25 mg de triméthoprime dans 5 mL d'*acide sulfurique 0,005 M* et ajoutez 2 mL d'une solution de *permanganate de potassium R* à 16 g/L dans l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Chauffez à ébullition ; à la solution chaude, ajoutez 0,4 mL de *formaldéhyde R* et mélangez. Ajoutez 1 mL d'*acide sulfurique 0,5 M*, mélangez et chauffez à nouveau à ébullition. Refroidissez et filtrez. Au filtrat, ajoutez 2 mL de *chlorure de méthylène R* et agitez vigoureusement. Examinée en lumière ultraviolette à 365 nm, la couche organique présente une fluorescence verte.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,5 g de triméthoprime dans 10 mL d'un mélange de 1 volume d'*eau R*, de 4,5 volumes de *méthanol R* et de 5 volumes de *chlorure de méthylène R*.

Substances apparentées

A. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

   Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de triméthoprime dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

   Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

   Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *triméthoprime pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté E) dans 1 mL de phase mobile.

   Colonne :

   - *dimensions* : *l* = 0,250 m, Ø = 4,0 mm,
   - *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie désactivé pour les bases R* (5 µm).

   Phase mobile : mélangez 30 volumes de *méthanol R* et 70 volumes d'une solution de *perchlorate de sodium R* à 1,4 g/L ajustée à pH 3,6 avec de l'*acide phosphorique R*.

   Débit : 1,3 mL/min.

   Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

   Injection : injecteur à boucle de 20 µL.

   Enregistrement : 11 fois le temps de rétention du triméthoprime.

   Rétention relative par rapport au triméthoprime (temps de rétention = environ 5 min) : impureté C = environ 0,8 ; impureté E = environ 0,9 ; impureté A = environ 1,5 ; impureté D = environ 2,0 ; impureté G = environ 2,1 ; impureté B = environ 2,3 ; impureté J = environ 2,7 ; impureté F = environ 4,0.

   Conformité du système : solution témoin (b) :

   - *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté E et au triméthoprime.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,43 ; impureté E = 0,53 ; impureté J = 0,66 ;
– *toute impureté* : au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *total* : au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,04 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent) ; ne tenez pas compte d'un pic correspondant à l'impureté H (rétention relative = environ 10,3).

B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de triméthoprime dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 200,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *triméthoprime SCR* et 5,0 mg d'*impureté B de triméthoprime SCR* dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé pour chromatographie R* (5 µm) d'une surface spécifique de 350 m^2/g et d'un diamètre de pores de 10 nm.

Phase mobile : dissolvez 1,14 g d'*hexanesulfonate de sodium R* dans 600 mL d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 13,6 g/L ; ajustez à pH 3,1 avec de l'*acide phosphorique R* et mélangez avec 400 mL de *méthanol R*.

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : injecteur à boucle de 20 µL.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention du triméthoprime.

Rétention relative par rapport au triméthoprime (temps de rétention = environ 4 min) : impureté H = environ 1,8 ; impureté I = environ 4,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus au triméthoprime et à l'impureté B.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté H = 0,50 ; impureté I = 0,28 ;
– *toute impureté* : au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ;
– *total* : au maximum 0,4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,04 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,02 pour cent) ; ne tenez pas compte d'un pic dû à l'impureté B (rétention relative = environ 1,3).

Impureté K. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,500 g de triméthoprime dans 35,0 mL de *solution tampon citrate pH 5,0 R*, ajoutez 10,0 mL de *1,1-diméthyléthyl)méthyléther R*, agitez soigneusement et centrifugez pendant 10 min. Utilisez la couche supérieure.

Solution témoin. Prélevez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 12,5 mg d'*aniline R* et agitez soigneusement. Ajoutez 10,0 µL de cette solution et 10,0 ml de *(1,1-diméthyléthyl)méthyléther R* à 35,0 mL de *solution tampon citrate pH 5,0 R*, agitez soigneusement et centrifugez pendant 10 min. Utilisez la couche supérieure.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)siloxane R* (épaisseur du film 3 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 12 mL/min.

Température :

– *colonne* : 80 °C,
– *chambre à injection* : 230 °C,
– *détecteur* : 270 °C.

Détection : détecteur de type azote-phosphore.

Injection : 3 µL.

Enregistrement : 15 min.

Conformité du système : solution témoin :

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 5,0 pour cent après 6 injections.

Limite :

– *impureté K* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (5 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de triméthoprime satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de triméthoprime.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de triméthoprime.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de triméthoprime dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

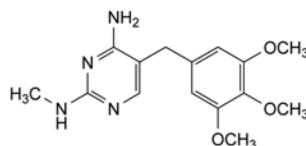
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 29,03 mg de $C_{14}H_{18}N_4O_3$.

IMPURETÉS

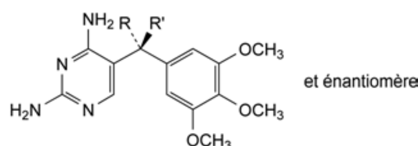
Par chromatographie liquide A : A, B, C, D, E, F, G, H, J.

Par chromatographie liquide B : B, H, I.

Par chromatographie en phase gazeuse : K.



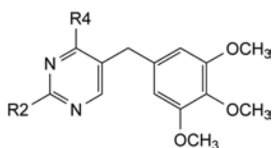
A. N^2-méthyl-5-(3,4,5-triméthoxybenzyl)pyrimidine-2,4-diamine,



B. R + R′ = O : (2,4-diaminopyrimidin-5-yl)(3,4,5-triméthoxyphényl)méthanone,

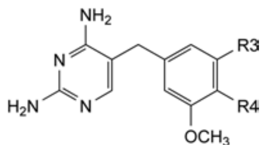
C. R = OH, R′ = H : (*RS*)-(2,4-diaminopyrimidin-5-yl)(3,4,5-triméthoxyphényl)méthanol,

Monographies T-Z



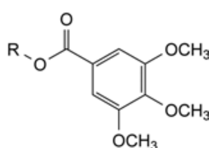
D. R2 = NH_2, R4 = OH : 2-amino-5-(3,4,5-triméthoxybenzyl)pyrimidin-4-ol,

E. R2 = OH, R4 = NH_2 : 4-amino-5-(3,4,5-triméthoxybenzyl)pyrimidin-2-ol,



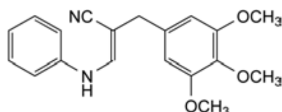
F. R3 = Br, R4 = OCH_3 : 5-(3-bromo-4,5-diméthoxybenzyl)-pyrimidine-2,4-diamine,

G. R3 = OCH_3, R4 = OC_2H_5 : 5-(4-éthoxy-3,5-diméthoxybenzyl)pyrimidine-2,4-diamine,

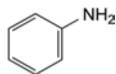


H. R = CH_3 : 3,4,5-triméthoxybenzoate de méthyle,

J. R = H : acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque,



I. 3-(phénylamino)-2-(3,4,5-triméthoxybenzyl)prop-2-ènenitrile,

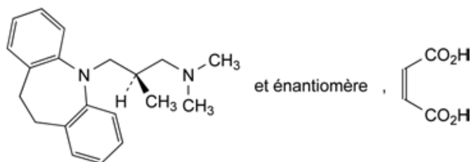


K. aniline.

01/2008:0534

TRIMIPRAMINE (MALÉATE DE)

Trimipramini maleas



$C_{24}H_{30}N_2O_4$ M_r 410,5
[521-78-8]

DÉFINITION

(*Z*)-Butènedioate de (2*RS*)-3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo-[*b,f*]azépin-5-yl)-*N,N*,2-triméthylpropan-1-amine.

Teneur : 98,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 140 °C à 144 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de maléate de trimipramine dans de l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 250 nm.

Epaulement : à 270 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 205 à 235.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *maléate de trimipramine SCR.*

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*). *Préparez les solutions extemporanément.*

Solution à examiner. Dissolvez 0,50 g de maléate de trimipramine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 20 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin. Dissolvez 25 mg de *maléate de trimipramine SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R.*

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, éthanol anhydre R, toluène R* (0,7:10:90 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air pendant 15 min.

Détection : pulvérisez une solution de *dichromate de potassium R* à 5 g/L dans un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique R* et de 4 volumes d'*eau R*. Examinez immédiatement.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

E. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de maléate de trimipramine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 56 mg d'*acide maléique R* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} R.*

Phase mobile : *eau R, acide formique anhydre R, éther isopropylique R* (3:7:90 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL en bandes de 10 mm.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air pendant quelques minutes, puis à 120 °C pendant 10 min.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner présente 2 bandes ; la 1re reste sur la ligne de dépôt et la 2de est semblable quant à sa position et ses dimensions à la bande principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière.*

Tampon pH 7,7 : solution de *phosphate d'ammonium R* à 2,64 g/L dans de l'*eau pour chromatographie R* ; ajustez à pH 7,7 avec de l'*acide phosphorique R.*

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de maléate de trimipramine dans la phase mobile et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de maléate de trimipramine et 5 mg d'*iminodibenzyle R* (impureté F) dans la phase mobile et complétez avec 10 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *trimipramine pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D et E) dans 1 mL d'*acétonitrile R1*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R1*, tampon pH 7,7 (38:62 *V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la trimipramine.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *trimipramine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D et E ; un dédoublement du pic dû à l'impureté E peut être observé.

Rétention relative par rapport à la trimipramine (temps de rétention = environ 27 min) : impureté A = environ 0,1 ; impureté B = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,4 ; impureté D = environ 0,5 ; impureté F = environ 1,4 ; impureté E = environ 1,5.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 3,5 entre les pics dus à la trimipramine et à l'impureté F dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) ;
– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) est semblable au chromatogramme fourni avec la *trimipramine pour identification des pics SCR*.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté F par 0,5 ;
– *impureté E* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent) ;
– *impureté F* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent) ;
– *impuretés A, B, C, D* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

2,0 g de maléate de trimipramine satisfont à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 4 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de maléate de trimipramine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de maléate de trimipramine.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de maléate de trimipramine dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 41,05 mg de $C_{24}H_{30}N_2O_4$.

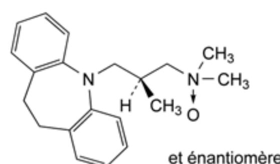
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

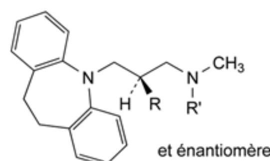
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, E, F.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *G.*

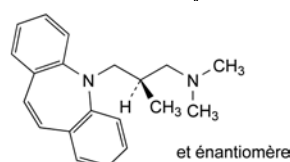


A. *N*-oxyde de (2*RS*)-3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépin-5-yl)-*N,N*,2-triméthylpropan-1-amine,

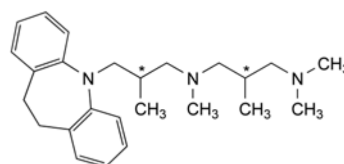


B. R = CH_3, R′ = H : (2*RS*)-3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépin-5-yl)-*N*,2-diméthylpropan-1-amine,

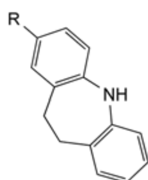
D. R = H, R′ = CH_3 : imipramine,



C. (2*RS*)-3-(5*H*-dibenzo[*b,f*]azépin-5-yl)-*N,N*,2-triméthylpropan-1-amine,



E. mélange des stéréoisomères de *N*-[3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépin-5-yl)-2-méthylpropyl]-*N,N′,N′*,2-tétraméthylpropane-1,3-diamine,



F. R = H : 10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépine,

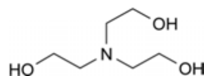
G. R = CH_3 : 2-méthyl-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azépine.

Monographies T-Z

07/2010:1577

TROLAMINE

Trolaminum



$C_6H_{15}NO_3$ M_r 149.2
[102-71-6]

DÉFINITION

2,2′,2″-Nitrilotriéthanol.

Teneur : 99,0 pour cent *m/m* à 103,0 pour cent *m/m* de bases totales (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, visqueux, incolore ou légèrement jaunâtre, très hygroscopique.

Solubilité : miscible à l'eau et à l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. Densité (*2.2.5*) : 1,120 à 1,130.

B. Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,482 à 1,485.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. A 1 mL de trolamine, ajoutez 0,3 mL de *solution de sulfate de cuivre R*. Il se développe une coloration bleue. Ajoutez 2,5 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et chauffez à ébullition. La coloration bleue persiste.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 12 g de trolamine dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 5,0 g de *3-aminopropanol R* dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 g de trolamine dans de l'*eau R*. Ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 1,0 g de *trolamine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 0,1 g d'*impureté A de trolamine SCR*, 0,5 g d'*impureté B de trolamine SCR* et 0,1 g de *trolamine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. A 1,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 25 m, Ø = 0,25 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane R* (épaisseur du film 0,50 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:35.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0	60
	0 - 8,5	60 → 230
	8,5 - 14	230
Chambre à injection		260
Détecteur		280

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 2 µL ; si nécessaire, injectez une solution à blanc.

Ordre d'élution : impureté A, 3-aminopropanol, impureté B, trolamine.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et au 3-aminopropanol.

Limites :

– *impureté A* : calculez le rapport *R1* entre la surface du pic dû à l'impureté A et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) ; s'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, un pic dû à l'impureté A, calculez le rapport entre la surface de ce pic et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à *R1* (0,1 pour cent) ;
– *impureté B* : calculez le rapport *R2* entre la surface du pic dû à l'impureté B et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) : s'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, un pic dû à l'impureté B, calculez le rapport entre la surface de ce pic et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à *R2* (0,5 pour cent) ;
– *total* : calculez le rapport *R4* entre la surface du pic dû à la trolamine et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) : s'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, des pics autres que le pic principal et le pic dû à l'étalon interne, calculez le rapport entre la somme de la surface de ces pics et la surface du pic dû à l'étalon interne : ce rapport n'est pas supérieur à 10 × *R4* (1,0 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois le rapport entre la surface du pic dû à la trolamine et la surface du pic dû à l'étalon interne dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Impureté C. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Mélange de solvants : *acétone R, chloroforme R* (10:50 *V/V*).

Préparation des colonnes d'extraction de la phase solide

Colonne A. Dans une colonne chromatographique en verre (*l* = 400 mm, Ø = 20 mm) munie d'un robinet d'arrêt en téflon et d'un filtre de verre fritté (160) (*2.1.2*), introduisez 3 g de *sulfate de sodium anhydre R* et recouvrez d'un mélange de 17 g de *kieselguhr pour chromatographie R* et de 3 g de *carbonate de potassium R*. Tapotez doucement la colonne pour en stabiliser le lit.

Colonne B. Remplissez une colonne chromatographique en verre (*l* = 400 mm, Ø = 20 mm) munie d'un robinet d'arrêt en téflon et d'un filtre de verre fritté (160) (*2.1.2*) d'une pâte composée de 25 g de *gel de silice pour chromatographie R* (0,063 à 0,200 mm) dans le mélange de solvants. Appliquez une légère pression pour stabiliser la colonne et recouvrez le lit de la colonne avec 5 g de *sulfate de sodium anhydre R*.

Solution de référence (a). Dissolvez 50 µL de *N-nitrosodiéthanolamine R* (impureté C) dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 100 µL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution de référence (b). Prélevez 10,0 mL de solution de référence (a) et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R* .

Solution de référence (c). Dissolvez 50 mg de *N-nitrosodiisopropanolamine R* dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 100 μL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R* .

Solution à examiner. A 2,000 g de trolamine, ajoutez 200 μL de *méthanol R* et 0,5 g d'*acide sulfamique R*. Dissolvez dans 8 mL d'*eau pour chromatographie R* et déposez la solution dans la colonne A. Rincez 2 fois le récipient avec 1,5 mL d'*eau pour chromatographie R* et déposez les liquides de rinçage sur la colonne. Après un temps d'équilibrage de 15 min, éluez la colonne avec 100 mL d'*acétate d'éthyle R* et recueillez l'éluat dans un ballon à distiller de 250 mL. Evaporez l'éluat à siccité. Reprenez le résidu par 1 mL du mélange de solvants, déposez la solution sur la colonne B et laissez reposer. Rincez le ballon avec 2 fois 2 mL de mélange de solvants, déposez les liquides de rinçage sur la colonne et laissez reposer. Lavez la colonne avec 100 mL du mélange de solvants et jetez les liquides de rinçage. Eluez la colonne avec 120 mL d'*acétone R* et recueillez l'éluat dans un ballon à distiller de 250 mL. Evaporez l'éluat à siccité. Transférez le résidu à l'aide d'un petit volume d'*acétone R* dans un flacon et évaporez à nouveau à siccité sous un courant d'*azote R*. Dissolvez le résidu dans 100 μL de *triméthylpentane pour chromatographie R*, ajoutez 100 μL de *N-méthyltriméthylsilyl-trifluoroacétamide R* puis chauffez à 70 °C pendant 1 h.

Solution témoin (a). A 2,000 g de trolamine, ajoutez 200 μL de solution de référence (b) et 0,5 g d'*acide sulfamique R*. Dissolvez dans 8 mL d'*eau pour chromatographie R*. Procédez ensuite exactement comme décrit pour la solution à examiner.

Solution témoin (b). A 1,0 mL de solution de référence (a), ajoutez 4,0 mL de solution de référence (c) et mélangez. Transférez 500 μL de cette solution dans un flacon et évaporez à siccité sous un courant d'*azote R*. Dissolvez le résidu dans 200 μL de *triméthylpentane pour chromatographie R*, ajoutez 200 μL de *N-méthyltriméthylsilyl-trifluoroacétamide R* puis chauffez à 70 °C pendant 1 h.

Solution témoin (c). Dans un flacon, évaporez à siccité 200 μL de solution de référence (b) sous un courant d'*azote R*. Dissolvez le résidu dans 100 μL de *triméthylpentane pour chromatographie R*, ajoutez 100 μL de *N-méthyltriméthylsilyl-trifluoroacétamide R* puis chauffez à 70 °C pendant 1 h.

Solution à blanc. Dans un flacon pour chromatographie en phase gazeuse, évaporez à siccité 200 μL de *méthanol R* sous un courant d'*azote R*. Dissolvez le résidu dans 100 μL de *triméthylpentane pour chromatographie R*, ajoutez 100 μL de *N-méthyltriméthylsilyl-trifluoroacétamide R* puis chauffez à 70 °C pendant 1 h.

Colonne :

- *matériau* : silice fondue,
- *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
- *phase stationnaire* : *poly(diméthyl)(diphényl)siloxane désactivé pour les bases R* (épaisseur du film 1 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 2 mL/min.

Rapport de division : 1:10.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 5	180 → 280
	5 - 10	280
Chambre à injection		220

Détection : chimiluminescence :

- double brûleur plasma en mode nitrosamine,
- température du brûleur : 450 °C,
- débit d'oxygène : 4,4-5,0 mL/min.

Injection : 4 μL.

Conformité du système :

- *résolution* : au minimum 1,3 entre les pics dus à l'impureté C et à la *N*-nitrosodiisopropanolamine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),
- *recouvrement* : au minimum 50 pour cent ; la différence entre la surface du pic dû à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est d'au minimum 0,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Limites :

- *impureté C* : au maximum la différence entre la surface du pic dû à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (24 ppb).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 30 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,000 g de trolamine.

Débouchez la fiole de titrage, introduisez la trolamine directement dans le solvant préalablement titré et rebouchez immédiatement.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de trolamine. Omettez le chauffage initial au bain-marie.

DOSAGE

Dissolvez 1,200 g de trolamine dans 75 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 1 M* en présence de 0,3 mL de *solution de rouge de méthyle R*.

1 mL d'*acide chlorhydrique 1 M* correspond à 0,149 g de $C_6H_{15}NO_3$.

CONSERVATION

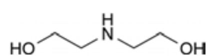
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

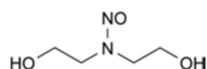
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. 2-aminoéthanol (éthanolamine),



B. 2,2′-iminodiéthanol (diéthanolamine),



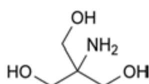
C. 2,2′-(nitrosoimino)diéthanol (*N*-nitrosodiéthanolamine).

Monographies T-Z

01/2008:1053
corrigé 6.0

TROMÉTAMOL

Trometamolum



$C_4H_{11}NO_3$ M_r 121,1
[77-86-1]

DÉFINITION

Le trométamol contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 100,5 pour cent d'aminométhylidynetri(méthanol), calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, facilement solubles dans l'eau, assez solubles dans l'alcool, très peu solubles dans l'acétate d'éthyle.

IDENTIFICATION

Première identification : B, C.

Seconde identification : A, B, D.

A. La solution S (voir Essai) est fortement alcaline (*2.2.4*).

B. Le point de fusion (*2.2.14*) du trométamol est de 168 °C à 174 °C.

C. Examinez le trométamol par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *trométamol SCR*.

D. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de trométamol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S, récemment préparée, est de 10,0 à 11,5.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*. Lavez la plaque avec du *méthanol R* avant de déposer les solutions.

Solution à examiner (a). Dissolvez en chauffant 0,20 g de trométamol dans 1 mL d'*eau R* et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *trométamol SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Déposez sur la plaque 10 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 10 volumes d'*ammoniaque diluée R1* et de 90 volumes de *2-propanol R*. Séchez la plaque à 100-105 °C. Pulvérisez une solution de *permanganate de potassium R* à 5 g/L dans une solution de *carbonate de sodium R* à 10 g/L. Examinez à la lumière du jour, 10 min environ après la pulvérisation. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*). Prélevez 10 mL de solution S, ajoutez 2,5 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (100 ppm).

Fer (*2.4.9*). Dissolvez 1,0 g de trométamol dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. La solution satisfait à l'essai limite du fer (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). Dissolvez 2,0 g de trométamol dans 10 mL d'*eau R*. Neutralisez la solution avec de l'*acide chlorhydrique R1*, puis complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de trométamol, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de trométamol, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

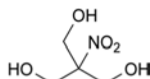
Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,03 UI/mg, si le trométamol est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de trométamol dans 20 mL d'*eau R*. Titrez par l'*acide chlorhydrique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de rouge de méthyle R* jusqu'à virage du jaune au rouge.

1 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* correspond à 12,11 mg de $C_4H_{11}NO_3$.

IMPURETÉS

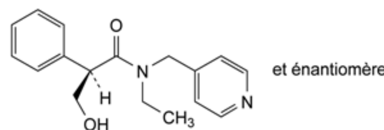


A. nitrométhylidynetri(méthanol).

01/2011:1159

TROPICAMIDE

Tropicamidum



$C_{17}H_{20}N_2O_2$ M_r 284,4
[1508-75-4]

DÉFINITION

(2*RS*)-*N*-Ethyl-3-hydroxy-2-phényl-*N*-(pyridin-4-ylméthyl)propanamide.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : C.

Seconde identification : A, B, D, E.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 95 °C à 98 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de tropicamide dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 50,0 mL avec le même acide. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 20,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Région spectrale : 230-350 nm.

Maximum d'absorption : à 254 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 170 à 190.

C. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *tropicamide SCR*.

D. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de tropicamide dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *tropicamide SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (0,5:5:95 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

E. Dissolvez environ 5 mg de tropicamide dans 3 mL d'un mélange de 9 mL d'*anhydride acétique R*, de 1 mL d'*acide acétique R* et de 0,1 g d'*acide citrique R*. Chauffez au bain-marie pendant 5-10 min. Il apparaît une coloration jaune-rouge.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,1 g de tropicamide dans de l'*éthanol à 96 pour cent R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,1° à + 0,1°.

Dissolvez 2,5 g de tropicamide dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de tropicamide dans 3 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *4-[(éthylamino)méthyl]pyridine R* (impureté A), 5,0 mg d'*impureté C de tropicamide SCR* et 5,0 mg d'*impureté D de tropicamide SCR* dans 2 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg de *tropicamide pour identification des pics SCR* (contenant l'impureté B) dans 1,0 mL d'*acétonitrile R1* et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*.

Solution témoin (d). A 1 mL de solution témoin (b), ajoutez 1 mL de solution témoin (c).

Solution témoin (e). Prélevez 1,5 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile. Dissolvez 0,135 g de *dodécylsulfate de sodium R* et 3,4 mL d'*acide phosphorique R* dans 950 mL d'*eau pour chromatographie R*. Ajustez à pH 3,0 avec de la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau pour chromatographie R*. Mélangez 73 volumes de cette solution avec 27 volumes d'*acétonitrile R1*.

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm et à 254 nm.

Injection : 15 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du tropicamide.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier le pic dû à l'impureté B ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, C et D.

Rétention relative par rapport au tropicamide (temps de rétention = environ 11 min) : impureté C = environ 0,4 ; impureté A = environ 0,5 ; impureté D = environ 0,8 ; impureté B = environ 2,3.

Conformité du système : solution témoin (d) :

– *résolution à 210 nm* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés C et A,
– *résolution à 210 nm* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés A et D.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,8 ; impureté B = 0,6 ;
– *impureté B à 254 nm* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) ;
– *impureté A à 254 nm* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,15 pour cent) ;
– *impureté C à 210 nm* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,15 pour cent) ;
– *impureté D à 210 nm* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,15 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées à 254 nm* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent) ;
– *somme des impuretés autres que C et D à 254 nm* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
– *limite d'exclusion à 254 nm* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 100 ppm.

Dissolvez en chauffant 1,0 g de tropicamide dans 8 mL d'*acide acétique R*, refroidissez et complétez à 10 mL avec le même acide. Prélevez 5 mL de solution et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 80 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 4 h sur 1,000 g de tropicamide.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de tropicamide.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de tropicamide dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,2 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage de l'orange au vert.

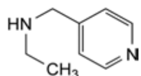
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 28,44 mg de $C_{17}H_{20}N_2O_2$.

CONSERVATION

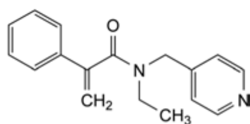
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

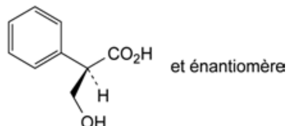
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



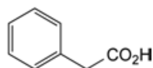
A. *N*-(pyridin-4-ylméthyl)éthanamine,



B. *N*-éthyl-2-phényl-*N*-(pyridin-4-ylméthyl)propénamide,



C. acide (2*RS*)-3-hydroxy-2-phénylpropanoïque (acide tropique),

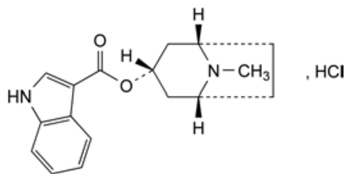


D. acide phénylacétique.

01/2008:2102
corrigé 6.0

TROPISÉTRON (CHLORHYDRATE DE)

Tropisetroni hydrochloridum



$C_{17}H_{21}ClN_2O_2$ M_r 320,8
[105826-92-4]

DÉFINITION

Chlorhydrate du 1*H*-indole-3-carboxylate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble ou soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de chlorhydrate de tropisétron dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R*.

Région spectrale : 220-360 nm.

Maximums d'absorption : à 228 nm et 282 nm.

Rapport d'absorbance : A_{228}/A_{282} = 1,3 à 1,4.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de tropisétron SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de chlorhydrate de tropisétron dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*, puis complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de tropisétron SCR* dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*, puis complétez à 5 mL avec le même mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *acide formique anhydre R, eau R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (2:2:30:70 *V/V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air froid.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Détection B : pulvérisez une solution préparée en dissolvant 0,85 g de *sous-nitrate de bismuth R* dans un mélange de 10 mL d'*acide acétique R* et de 40 mL d'*eau R*, puis en ajoutant à 5 mL de cette solution 5 mL d'une solution d'*iodure de potassium R* à 400 g/L et en complétant à 100 mL avec de l'*eau R*. Pulvérisez ensuite de la *solution concentrée de peroxyde d'hydrogène R*.

Résultats : pour les 2 méthodes de détection, la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. Le chlorhydrate de tropisétron donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,00 g de chlorhydrate de tropisétron dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Impureté A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de tropisétron dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*, puis complétez à 5,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de *tropine SCR* (impureté A) dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*, puis complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*. A 0,1 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (5:40:60 *V/V/V*).

Monographies T-Z

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air froid.

Détection : plongez la plaque dans de la *solution d'iodobismuthate de potassium R1*.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Limite :

– *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de chlorhydrate de tropisétron dans la phase mobile A et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté B de tropisétron SCR* et 5 mg d'*indole-3-carboxylate d'éthyle SCR* dans la phase mobile A et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *triéthylamine R, acétonitrile R, eau R, méthanol R* (0,3:35:400:565 *V/V/V/V*),

– *phase mobile B* : *triéthylamine R, acétonitrile R, eau R, méthanol R* (0,3:100:100:800 *V/V/V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 14	100	0
14 - 32	100 → 0	0 → 100
32 - 36	0	100
36 - 37	0 → 100	100 → 0
37 - 52	100	0

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL.

Rétention relative par rapport au tropisétron (temps de rétention = environ 22 min) : impureté B = environ 0,05 ; indole-3-carboxylate d'éthyle = environ 0,2.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 4 entre les pics dus à l'impureté B et à l'indole-3-carboxylate d'éthyle.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),

– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

***N,N*-Diméthylaniline**. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 250 mg de chlorhydrate de tropisétron dans la phase mobile A et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin. Dissolvez 10,0 mg de *N,N-diméthyaniline R* dans la phase mobile A et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile A.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *triéthylamine R, acétonitrile R, eau R, méthanol R* (0,3:35:400:565 *V/V/V/V*) ;

– *phase mobile B* : *triéthylamine R, acétonitrile R, eau R, méthanol R* (0,3:100:100:800 *V/V/V/V*) ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	100	0
10 - 11	100 → 0	0 → 100
11 - 30	0	100
30 - 31	0 → 100	100 → 0
31 - 50	100	0

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 248 nm.

Injection : 20 µL.

Limite :

– *N,N-diméthylaniline* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (20 ppm).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de tropisétron.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de tropisétron.

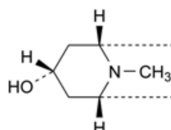
DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de tropisétron dans 10 mL d'*acide acétique anhydre R* et ajoutez 70 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

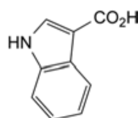
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 32,08 mg de $C_{17}H_{21}ClN_2O_2$.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B.



A. (1*R*,3*r*,5*S*)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (tropine),



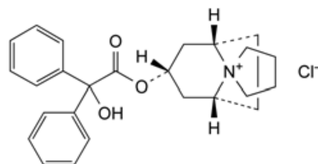
B. acide 1*H*-indole-3-carboxylique.

Monographies T-Z

01/2008:1798
corrigé 6.0

TROSPIUM (CHLORURE DE)

Trospii chloridum



$C_{25}H_{30}ClNO_3$ M_r 428,0
[10405-02-4]

DÉFINITION

Chlorure de (1*R*,3*r*,5*S*)-3-[(hydroxydiphénylacétyl)oxy]spiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octane-8,1′-pyrrolidinium].

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorure de trospium SCR*.

B. Le chlorure de trospium donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 3,0 g de chlorure de trospium dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 30 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_7 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,0.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 50 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Impureté C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de chlorure de trospium dans 2,0 mL de *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 1,0 mg d'*impureté C de trospium SCR* dans 2,0 mL de *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*. A 50 µL de cette solution ajoutez 1 mL de solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acide chlorhydrique R, acétonitrile R* (1:3,5:45 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL, en bandes.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air chaud jusqu'à disparition de l'odeur d'acide acétique.

Détection : pulvérisez de la *solution d'iodobismuthate de potassium R* et ensuite une solution de *nitrite de sodium R* à 5 g/L.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 bandes nettement visibles et séparées.

Limite :

– *impureté C* : s'il apparaît une bande due à l'impureté C, elle n'est pas plus intense que la bande du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 30,0 mg de chlorure de trospium dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 6,0 mg d'*impureté A de trospium SCR* dans la phase mobile et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 7,5 mg d'*impureté B de trospium SCR* dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Mélangez 0,3 mL de solution à examiner, 1,0 mL de solution témoin (a) et 1,0 mL de solution témoin (b), puis complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 1 volume de *triéthylamine R* et 3 volumes d'*acide phosphorique R* avec 700 volumes d'*eau R*, puis ajoutez 300 volumes d'*acétonitrile R*.

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 215 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du trospium.

Rétention relative par rapport au trospium (temps de rétention = environ 10 min) : impureté B = environ 0,7 ; impureté A = environ 1,9.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 3 entre les pics dus à l'impureté B et au trospium.

Limites :

– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *impureté A* : au maximum 3 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû à l'impureté B dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorure de trospium.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorure de trospium.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de chlorure de trospium dans 50 mL d'*eau R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 42,80 mg de $C_{25}H_{30}ClNO_3$.

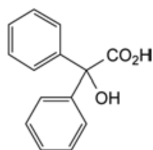
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

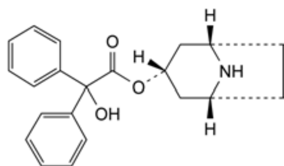
Monographies T-Z

IMPURETÉS

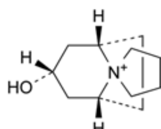
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. acide hydroxydiphénylacétique (acide benzilique),



B. hydroxydiphénylacétate de (1*R*,3*r*,5*S*)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yle,

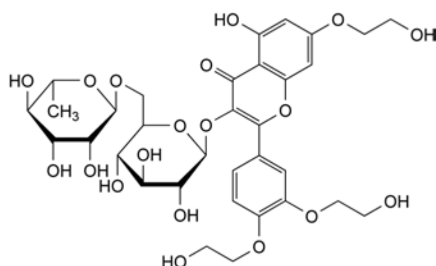


C. (1*R*,3*r*,5*S*)-3-hydroxyspiro[8-azoniabicyclo[3.2.1]octane-8,1′-pyrrolidinium].

01/2008:2133
corrigé 6.0

TROXÉRUTINE

Troxerutinum



$C_{33}H_{42}O_{19}$ M_r 743

DÉFINITION

Mélange de dérivés *O*-hydroxyéthylés de la rutine contenant au minimum 80 pour cent de 2-[3,4-bis(2-hydroxyéthoxy)phényl]-3-[[6-*O*-(6-désoxy-α-L-mannopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-hydroxy-7-(2-hydroxyéthoxy)-4*H*-1-benzopyran-4-one (tris(hydroxyéthyl)rutine).

Teneur : 95,0 pour cent à 105,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, vert-jaune, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *troxérutine SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de composition.
   Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Composition. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de troxérutine dans la phase mobile, en utilisant si nécessaire un bain à ultrasons, et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *troxérutine SCR* dans la phase mobile, en utilisant si nécessaire un bain à ultrasons, et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec la phase mobile. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec la phase mobile.

Colonne :
– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 20 volumes d'*acétonitrile R* et 80 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 15,6 g/L ajustée à pH 4,4 avec de l'*acide phosphorique dilué R* ou de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Débit : 0,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 350 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du composé principal de la troxérutine (tris(hydroxyéthyl)rutine).

Rétention relative par rapport à la tris(hydroxyéthyl)rutine (temps de rétention = environ 25 min) : tétrakis(hydroxyéthyl)rutine = environ 0,5 ; mono(hydroxyéthyl)rutine = environ 0,8 ; bis(hydroxyéthyl)rutine = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (a) :
– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0 avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à la bis(hydroxyéthyl)rutine et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la tris(hydroxyéthyl)rutine ;
– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :
– *pic principal* : au minimum 80 pour cent,
– *tout autre pic* : pour chaque pic, au maximum 5 pour cent, à l'exception de 1 pic qui peut être au maximum de 10 pour cent,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Oxyde d'éthylène. Chromatographie en phase gazeuse à espace de tête (*2.2.28*).

Solution à examiner. Placez dans un flacon 1,00 g de troxérutine et ajoutez 1,0 mL d'*eau R*. Mélangez pour obtenir une solution homogène. Chauffez à 70 °C pendant 45 min.

Solution témoin. Placez dans un flacon 1,00 g de troxérutine, ajoutez 50 µL de *solution d'oxyde d'éthylène R4* et 950 µL d'*eau R*, puis fermez hermétiquement. Mélangez pour obtenir une solution homogène. Chauffez à 70 °C pendant 45 min.

Colonne :
– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,32 mm,
– *phase stationnaire* : *poly(cyanopropyl)(7)(phényl)(7)méthyl(86)siloxane R* (épaisseur du film 1 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 1,1 mL/min.

Conditions d'espace de tête statique pouvant être utilisées :
– *température d'équilibrage* : 80 °C,
– *temps d'équilibrage* : 45 min,
– *température de la ligne de transfert* : 110 °C,
– *durée de pressurisation* : 2 min,
– *durée d'injection* : 12 s.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 5	40
	5 - 18	40 → 200
Chambre à injection		150
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1,0 mL.

Identifiez le pic dû à l'oxyde d'éthylène en injectant des solutions d'oxyde d'éthylène de concentration croissante.

Déterminez la teneur en oxyde d'éthylène (ppm) à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_1 \times m_1}{(A_2 \times m_2) - (A_1 \times m_3)}$$

A_1 = surface du pic dû à l'oxyde d'éthylène dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner,

A_2 = surface du pic dû à l'oxyde d'éthylène dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,

m_1 = masse d'oxyde d'éthylène dans la solution témoin, en microgrammes,

m_2 = masse de troxérutine dans la solution à examiner, en grammes,

m_3 = masse de troxérutine dans la solution témoin, en grammes.

Limite :

– *oxyde d'éthylène* : au maximum 1 ppm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de troxérutine satisfait à l'essai F. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 4 h sur 1,000 g de troxérutine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,4 pour cent, déterminé sur 1,0 g de troxérutine.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de troxérutine dans 100,0 mL d'*eau R*. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 350 nm.

Calculez la teneur pour cent en $C_{33}H_{42}O_{19}$ en prenant 250 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

Monographies T-Z

01/2011:0694

TRYPSINE

Trypsinum

[9002-07-7]

DÉFINITION

La trypsine est une enzyme protéolytique obtenue par activation du trypsinogène extrait du pancréas de mammifères . Son activité n'est pas inférieure à 0,5 microkatals par milligramme, calculé par rapport à la substance desséchée. En solution, l'activité enzymatique est optimale à pH 8 ; à pH 3, l'activité enzymatique est inhibée de façon réversible, mais c'est à ce pH que la trypsine est le plus stable.

PRODUCTION

Les animaux à partir desquels la trypsine est obtenue répondent aux exigences de santé pour les animaux destinés à la consommation humaine.

Le procédé de production fait l'objet d'une validation permettant de démontrer que le produit satisferait à l'essai suivant s'il lui était appliqué.

Histamine (*2.6.10*) : au maximum 1 µg d'histamine base pour 0,2 microkatal d'activité trypsine. Opérez sur une solution de trypsine à 10 g/L dans de la *solution tampon borate pH 8,0 (0,0015 M) R*, inactivée par chauffage au bain-marie pendant 30 min. Effectuez les dilutions avec une solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou amorphe, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique sous forme amorphe.

Solubilité : assez soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Prélevez 1 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*. Dans une cupule d'une plaque à touche blanche, mélangez 0,1 mL de solution avec 0,2 mL de *solution de chlorhydrate de l'ester méthylique de tosylarginine R*. Il se développe une coloration violet-rouge dans les 3 min qui suivent.

B. Prélevez 0,5 mL de solution S et complétez à 5 mL avec de l'*eau R*. Ajoutez 0,1 mL d'une solution de *chlorhydrate de tosyl-lysyl-chlorométhane R* à 20 g/L, ajustez à pH 7,0, agitez pendant 2 h, puis complétez à 50 mL avec de l'*eau R*. Dans une cupule d'une plaque à touche blanche, mélangez 0,1 mL de solution avec 0,2 mL de *solution de chlorhydrate d'ester méthylique de tosylarginine R*. Il ne se développe pas de coloration violet-rouge dans les 3 min qui suivent.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,10 g de trypsine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin III (*2.2.1*).

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 6,0 pour la solution S.

Absorbance spécifique (*2.2.25*) : 13,5 à 16,5, déterminé au maximum d'absorption à 280 nm ; au maximum 7,0, déterminé au minimum d'absorption à 250 nm.

Dissolvez 30,0 mg de trypsine dans de l'*acide chlorhydrique 0,001 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide.

Chymotrypsine.

Solution à examiner. A 1,8 mL de *solution tampon pH 8,0 R*, ajoutez 7,4 mL d'*eau R* et 0,5 mL d'*ester éthylique d'acétyltyrosine 0,2 M R*. En agitant la solution, ajoutez 0,3 mL de solution S et déclenchez un chronomètre. Après 5 min exactement, mesurez le pH (*2.2.3*).

Solution témoin. Préparez une solution témoin dans les mêmes conditions que la solution à examiner mais en remplaçant la solution S par 0,3 mL de solution de *chymotrypsine PBR* à 0,5 g/L et mesurez le pH (*2.2.3*) 5 min exactement après l'addition de la chymotrypsine.

Le pH de la solution à examiner est supérieur à celui de la solution témoin.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminée à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,67 kPa pendant 2 h sur 0,500 g de trypsine.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^4 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

Absence d'*Escherichia coli* (*2.6.13*).

Absence de salmonelles (*2.6.13*).

TITRAGE

L'activité de la trypsine est déterminée par comparaison de la vitesse avec laquelle elle hydrolyse le *chlorhydrate de l'ester éthylique de benzoylarginine R* et de la vitesse avec laquelle la *trypsine PBR* hydrolyse le même substrat dans les mêmes conditions.

Appareillage. Utilisez un vase à réaction d'environ 30 mL muni :

– d'un dispositif permettant de maintenir la température à 25,0 ± 0,1 °C,
– d'un agitateur, par exemple un agitateur magnétique,
– d'un couvercle pourvu d'orifices pour le passage des électrodes, de l'extrémité d'une burette, d'un tube d'adduction d'azote et pour l'introduction des réactifs.

Un appareil à titrage automatique ou manuel peut être utilisé ; dans le second cas, la burette est graduée en 0,005 mL et le pH-mètre est pourvu d'une échelle de lecture étendue et d'électrodes de verre-calomel ou de verre-argent-chlorure d'argent.

Solution à examiner. Dissolvez une quantité appropriée de trypsine dans de l'*acide chlorhydrique 0,001 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide de façon à obtenir une solution contenant environ 700 nanokatals par millilitre.

Solution de référence. Dissolvez 25,0 mg de *trypsine PBR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,001 M* et complétez à 25,0 mL avec le même acide.

Conservez les 2 solutions à une température de 0-5 °C. Ramenez 1 mL de chaque solution à une température d'environ 25 °C en 15 min et utilisez pour chaque titrage 50 µL de chacune d'elles. Effectuez l'essai sous atmosphère d'azote. Dans le vase à réaction, introduisez, sans cesser d'agiter, 10,0 mL de *solution tampon borate pH 8,0 (0,0015 M) R* et 1,0 mL de solution de *chlorhydrate d'ester éthylique de benzoylarginine R* à 6,86 g/L préparée récemment. Lorsque l'équilibre thermique (25,0 ± 0,1 °C) est atteint (en environ 5 min), ajustez exactement à pH 8,0 en ajoutant de l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Ajoutez 50 µL de solution à examiner et déclenchez un chronomètre. Maintenez à pH 8,0 par addition d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. En ayant soin de laisser l'extrémité de la microburette immergée dans la solution, notez les volumes ajoutés toutes les 30 s. Suivez la réaction pendant 8 min. Déterminez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé par seconde. Opérez dans les mêmes conditions avec la solution de référence et déterminez le volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé par seconde.

Calculez l'activité de la trypsine en microkatals par milligramme à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{m' \times V}{m \times V'} \times A$$

m = masse de la substance à examiner, en milligrammes,

m' = masse de la *trypsine PBR*, en milligrammes,

V = volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé par seconde par la solution à examiner,

V' = volume d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* utilisé par seconde par la solution de référence,

A = activité de la *trypsine PBR*, en microkatals par milligramme.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

ÉTIQUETAGE

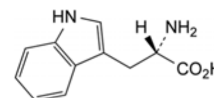
L'étiquette indique :

– l'activité en microkatals par milligramme,
– que la substance amorphe est hygroscopique.

01/2009:1272
corrigé 7.0

TRYPTOPHANE

Tryptophanum



$C_{11}H_{12}N_2O_2$ M_r 204,2

[73-22-3]

DÉFINITION

Acide (*S*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propanoïque.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou amorphe, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent. Le tryptophane se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *tryptophane SCR*.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Dissolvez environ 20 mg de tryptophane dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL de *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R6* et 2 mL d'*acide chlorhydrique R1*. Chauffez au bain-marie. Il se développe une coloration bleu-pourpre.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,1 g de tryptophane dans de l'*acide chlorhydrique 1 M* et complétez à 10 mL avec le même acide.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 30,0 à – 33,0 (substance desséchée).

Dissolvez, en chauffant au bain-marie si nécessaire, 0,25 g de tryptophane dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances décelables par la ninhydrine. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *acide acétique glacial R, eau R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de tryptophane dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *tryptophane SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 50 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *tryptophane SCR* et 10 mg de *tyrosine SCR* dans le mélange de solvants, puis complétez à 25 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Phase mobile : *acide acétique glacial R, eau R, butanol R* (20:20:60 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 100-105 °C pendant 15 min.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Limite : solution à examiner (a) :

– *toute impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Impureté A et autres substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez la solution standard, les solutions à examiner et les solutions témoins extemporanément.*

Solution tampon pH 2,3. Dissolvez 3,90 g de *phosphate monosodique R* dans 1000 mL d'*eau R*. Ajoutez environ 700 mL d'une solution d'*acide phosphorique R* à 2,9 g/L et ajustez à pH 2,3 avec la même solution acide.

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (10:90 *V/V*)

Solution standard. Dissolvez 10,0 mg de *N-acétyltryptophane R* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de tryptophane dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,10 g de tryptophane dans la solution standard et complétez à 10,0 mL avec la solution standard.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *1,1′-éthylidènebistryptophane SCR* (impureté A) dans 1,0 mL du mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *1,1′-éthylidènebistryptophane SCR* (impureté A) dans 1,0 mL de solution standard.

Solution témoin (c). Prélevez 0,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),

– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : *acétonitrile R,* solution tampon pH 2,3 (115:885 *V/V*),

– *phase mobile B* : *acétonitrile R,* solution tampon pH 2,3 (350:650 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 10	100	0
10 - 45	100 → 0	0 → 100
45 - 65	0	100

Débit : 0,7 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 20 µL des solutions à examiner (a) et (b) et des solutions témoins (b) et (c).

Temps de rétention : tryptophane = environ 8 min ; *N*-acétyltryptophane = environ 29 min ; impureté A = environ 34 min.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 8,0 entre les pics dus au *N*-acétyltryptophane et à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) ; si nécessaire, ajustez la durée de l'élution (une augmentation de la durée d'élution avec la phase mobile A allonge les temps de rétention et conduit à une meilleure résolution),

– *rapport signal/bruit* : au minimum 15 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c),

– *facteur de symétrie* : au maximum 3,5 pour le pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

– le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) ne présente pas de pic ayant le même temps de rétention que le *N*-acétyltryptophane (auquel cas corrigez la surface du pic dû au *N*-acétyltryptophane).

Limites : solution à examiner (b) :

– *impureté A* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (10 ppm),

– *somme des impuretés ayant un temps de rétention inférieur à celui du tryptophane* : au maximum 0,6 fois la surface du pic dû au *N*-acétyltryptophane dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (100 ppm),

– *somme des impuretés ayant un temps de rétention supérieur à celui du tryptophane et jusqu'à 1,8 fois le temps de rétention du pic dû au N-acétyltryptophane* : au maximum 1,9 fois la surface du pic dû au *N*-acétyltryptophane dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (300 ppm),

– *limite d'exclusion* : 0,02 fois la surface du pic dû au *N*-acétyltryptophane dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) ; ne tenez pas compte du pic dû au *N*-acétyltryptophane.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 200 ppm.

Dissolvez 0,25 g de tryptophane dans 3 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution, sans addition ultérieure d'acide nitrique, satisfait à l'essai.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 300 ppm.

Dissolvez 0,5 g de tryptophane dans un mélange de 5 volumes d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 25 volumes d'*eau distillée R*, puis complétez à 15 mL avec le même mélange de solvants.

Ammonium (*2.4.1, Procédé B*) : au maximum 200 ppm, déterminé sur 0,10 g de tryptophane.

Préparez le témoin avec 0,2 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R.*

Fer (*2.4.9*) : au maximum 20 ppm.

Dans une ampoule à décantation, dissolvez 0,50 g de tryptophane dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les phases organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. Examinez la phase aqueuse.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

2,0 g de tryptophane satisfont à l'essai D. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de tryptophane.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de tryptophane.

DOSAGE

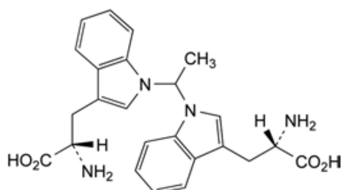
Dissolvez 0,150 g de tryptophane dans 3 mL d'*acide formique anhydre R* et ajoutez 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de naphtolbenzéine R*.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 20,42 mg de $C_{11}H_{12}N_2O_2$.

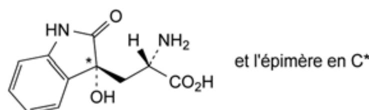
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

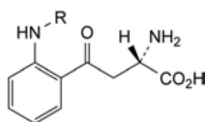
IMPURETÉS



A. acide 3,3′-[éthylidènebis(1*H*-indole-1,3-diyl)]bis[(2*S*)-2-aminopropanoïque] (1,1′-éthylidènebistryptophane),

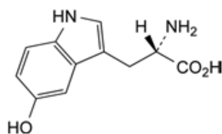


B. acide (*S*)-2-amino-3-[(3*RS*)-3-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl]propanoïque (dioxyindolylalanine),

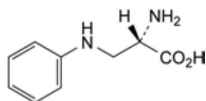


C. R = H : acide (*S*)-2-amino-4-(2-aminophényl)-4-oxobutanoïque (kynurénine),

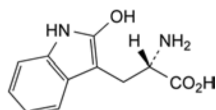
E. R = CHO : acide (*S*)-2-amino-4-[2-(formylamino)phényl]-4-oxobutanoïque (*N*-formylkynurénine),



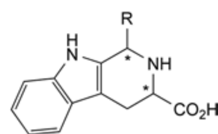
D. acide (*S*)-2-amino-3-(5-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)propanoïque (5-hydroxytryptophane),



F. acide (*S*)-2-amino-3-(phénylamino)propanoïque (3-phénylaminoalanine),

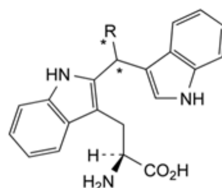


G. acide (*S*)-2-amino-3-(2-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)propanoïque (2-hydroxytryptophane),



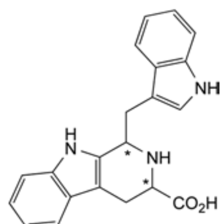
H. R = H : acide (3*RS*)-1,2,3,4-tétrahydro-9*H*-β-carboline-3-carboxylique,

I. R = CH_3 : acide 1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-9*H*-β-carboline-3-carboxylique,



J. R = CHOH-CH_2-OH : acide (*S*)-2-amino-3-[2-[2,3-dihydroxy-1-(1*H*-indol-3-yl)propyl]-1*H*-indol-3-yl]propanoïque,

K. R = H : acide (*S*)-2-amino-3-[2-(1*H*-indol-3-ylméthyl)-1*H*-indol-3-yl]propanoïque,



L. acide 1-(1*H*-indol-3-ylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydro-9*H*-β-carboline-3-carboxylique.

01/2008:0535

TUBERCULINE AVIAIRE (DÉRIVÉ PROTÉINIQUE PURIFIÉ DE)

Tuberculini aviarii derivatum proteinosum purificatum

DÉFINITION

Le dérivé protéinique purifié de tuberculine aviaire (ou DPP de tuberculine aviaire) est une préparation obtenue à partir de produits traités par la chaleur, issus de la croissance et de la lyse de *Mycobacterium avium*, et capable de révéler une hypersensibilité retardée chez les animaux sensibilisés aux microorganismes de la même espèce.

PRODUCTION

Le dérivé protéinique purifié de tuberculine aviaire est préparé à partir des fractions hydrosolubles obtenues par extraction à la vapeur fluente, suivie de filtration, de cultures de *M. avium* en milieu synthétique liquide. La fraction active du filtrat, en majeure partie protéique, est isolée par précipitation, lavée et remise en solution. La préparation peut être additionnée d'un agent antimicrobien tel que le phénol ou une autre substance qui ne provoque pas l'apparition de réactions faussement positives. La préparation finale stérile, exempte de mycobactéries, est répartie aseptiquement dans des récipients stériles en verre à fermeture inviolable qui sont ensuite fermés de façon à prévenir toute contamination. La préparation peut être cryodesséchée.

L'identification et les essais suivants, ainsi que le titrage de l'activité, s'appliquent à la préparation liquide et à la préparation cryodesséchée reconstituée d'après les indications figurant sur l'étiquette.

IDENTIFICATION

Injectez en divers points, par voie intradermique, des doses progressives de la préparation à examiner à des cobayes albinos, convenablement sensibilisés, pesant chacun au moins 250 g. Après 24-28 h, il apparaît aux points d'injection une réaction sous forme d'enflures oedémateuses avec érythème qui peut aller jusqu'à la nécrose. L'importance et la gravité des réactions dépendent de la dose. Des injections similaires ne provoquent aucune réaction chez des cobayes non sensibilisés.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 7,5 pour la préparation à examiner.

Phénol (*2.5.15*) : au maximum 5 g/L, si la préparation à examiner contient du phénol.

Sensibilisation. Utilisez un groupe de 3 cobayes qui n'ont subi aucun traitement susceptible de fausser l'essai. Injectez à chacun d'eux, par voie intradermique, 3 fois à 5 jours d'intervalle, une dose de la préparation à examiner contenant 500 UI dans 0,1 mL. 15-21 jours après la 3e injection, injectez par voie intradermique la même dose, soit 500 UI aux mêmes animaux et à un groupe témoin de 3 cobayes de même masse qui n'ont pas subi auparavant d'injection de tuberculine. 24-28 h après les dernières injections, les réactions des 2 groupes ne présentent pas de différences significatives.

Toxicité. Utilisez 2 cobayes pesant chacun au moins 250 g, qui n'ont subi aucun traitement susceptible de fausser l'essai. Injectez par voie sous-cutanée à chacun d'eux 0,5 mL de la préparation à examiner. Mettez les animaux en observation pendant 7 jours. Il ne se produit aucune réaction anormale pendant la période d'observation.

Stérilité. La préparation à examiner satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)*.

ACTIVITÉ

L'activité du dérivé protéinique purifié de tuberculine aviaire est évaluée sur des cobayes sensibilisés par comparaison des réactions produites par injection intradermique d'une série de dilutions de la préparation à examiner et des réactions produites par des concentrations connues d'une préparation de référence étalonnée en Unités Internationales.

L'Unité Internationale correspond à l'activité d'une quantité donnée de l'étalon international. La correspondance entre l'Unité Internationale et l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Sensibilisez au moins 8 cobayes albinos, pesant chacun 400-600 g, par une injection intramusculaire profonde d'une dose appropriée de *M. avium* vivant ou inactivé. Au moins 4 semaines après la sensibilisation des cobayes, rasez les flancs des animaux sur une surface permettant d'effectuer au maximum 4 injections, de chaque côté. Préparez les dilutions de la préparation à examiner et de la préparation de référence à l'aide d'une solution saline tamponnée phosphate isotonique (pH 6,5-7,5), contenant 0,005 g/L de *polysorbate 80 R*. Utilisez au moins 3 doses de la préparation de référence et 3 doses de la préparation à examiner. Etablissez les doses de façon que le diamètre des lésions produites ne soit ni inférieur à 8 mm, ni supérieur à 25 mm. Répartissez les dilutions au hasard, par exemple sous forme de carré latin. Injectez chaque dose par voie intradermique sous un volume constant de 0,1 mL ou 0,2 mL. Mesurez les diamètres des lésions après 24-28 h et calculez le résultat de l'essai par les méthodes statistiques habituelles (par exemple *5.3*) sur la base de la proportionnalité directe du diamètre des lésions au logarithme de la concentration des tuberculines.

L'essai n'est significatif que si les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 50 pour cent ni supérieures à 200 pour cent de l'activité estimée. L'activité estimée est au minimum de 75 pour cent et au maximum de 133 pour cent de l'activité indiquée. L'activité indiquée est au minimum de 20 000 UI/mL.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière, à une température de 5 ± 3 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- le nombre d'Unités Internationales par millilitre,
- le nom et la quantité de tout excipient,
- dans le cas de la préparation cryodesséchée :
  - le nom et le volume du liquide à ajouter,
  - la mention « à utiliser immédiatement après reconstitution ».

01/2008:0536

TUBERCULINE BOVINE (DÉRIVÉ PROTÉINIQUE PURIFIÉ DE)

Tuberculini bovini derivatum proteinosum purificatum

DÉFINITION

Le dérivé protéinique purifié de tuberculine bovine (ou DPP de tuberculine bovine) est une préparation obtenue à partir de produits traités par la chaleur, issus de la croissance et de la lyse de *Mycobacterium bovis*, et capable de révéler une hypersensibilité retardée chez les animaux sensibilisés aux microorganismes de la même espèce.

PRODUCTION

Le dérivé protéinique purifié de tuberculine bovine est préparé à partir des fractions hydrosolubles, obtenues par extraction à la vapeur fluente suivie de filtration, de cultures de *M. bovis* en milieu synthétique liquide. La fraction active du filtrat, en majeure partie protéique, est isolée par précipitation, lavée et remise en solution. La préparation peut être additionnée d'un agent antimicrobien tel que le phénol ou une autre substance qui ne provoque pas l'apparition de réactions faussement positives. La préparation finale stérile, exempte de mycobactéries, est répartie aseptiquement dans des récipients stériles en verre à fermeture inviolable qui sont ensuite fermés de façon à prévenir toute contamination. La préparation peut être cryodesséchée.

L'identification et les essais suivants, ainsi que le titrage de l'activité, s'appliquent à la préparation liquide et à la préparation cryodesséchée reconstituée d'après les indications figurant sur l'étiquette.

IDENTIFICATION

Injectez en divers points, par voie intradermique, des doses progressives de la préparation à examiner, à des cobayes albinos convenablement sensibilisés, pesant chacun au moins 250 g. Après 24-28 h, il apparaît aux points d'injection une réaction sous forme d'enflures oedémateuses avec érythème qui peut aller jusqu'à la nécrose. L'importance et la gravité des réactions dépendent de la dose. Des injections similaires ne provoquent aucune réaction chez des cobayes non sensibilisés.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 6,5 à 7,5 pour la préparation à examiner.

Phénol (*2.5.15*) : au maximum 5 g/L, si la préparation à examiner contient du phénol.

Sensibilisation. Utilisez un groupe de 3 cobayes qui n'ont subi aucun traitement susceptible de fausser l'essai. Injectez à chacun d'eux, par voie intradermique, 3 fois à 5 jours d'intervalle, une dose de la préparation à examiner contenant 500 UI dans 0,1 mL. 15-21 jours après la 3e injection, injectez par voie intradermique la même dose, soit 500 UI, aux mêmes animaux et à un groupe témoin de 3 cobayes de même masse qui n'ont pas subi auparavant d'injection de tuberculine. 24-28 h après les dernières injections, les réactions des 2 groupes ne présentent pas de différences significatives.

Toxicité. Utilisez 2 cobayes pesant chacun au moins 250 g, qui n'ont subi aucun traitement susceptible de fausser l'essai. Injectez à chacun d'eux, par voie sous-cutanée, 0,5 mL de la préparation à examiner. Mettez les animaux en observation pendant 7 jours. Il ne se produit aucune réaction anormale pendant la période d'observation.

Stérilité. La préparation à examiner satisfait à l'essai de stérilité prescrit dans la monographie *Vaccins pour usage vétérinaire (0062)*.

ACTIVITÉ

L'activité du dérivé protéinique purifié de tuberculine bovine est évaluée sur des cobayes sensibilisés par comparaison des réactions produites par injection intradermique d'une série de dilutions de la préparation à examiner et des réactions produites par des concentrations connues d'une préparation de référence étalonnée en Unités Internationales.

L'Unité Internationale correspond à l'activité d'une quantité donnée de l'étalon international. La correspondance entre l'Unité Internationale et l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Sensibilisez au moins 8 cobayes albinos, pesant chacun 400-600 g, par une injection intramusculaire profonde de 0,0001 mg de masse humide de *M. bovis* vivant provenant de la souche AN5 mis en suspension dans 0,5 mL de solution de *chlorure de sodium R* à 9 g/L. Au moins 4 semaines après la sensibilisation des cobayes, rasez les flancs des animaux sur une surface permettant d'effectuer au maximum 4 injections, de chaque côté. Préparez les dilutions de la préparation à examiner et de la préparation de référence à l'aide d'une solution saline tamponnée phosphate isotonique (pH 6,5-7,5) contenant 0,005 g/L de *polysorbate 80 R*. Utilisez au moins 3 doses de la préparation de référence et 3 doses de la préparation à examiner. Etablissez les doses de façon que le diamètre des lésions produites ne soit ni inférieur à 8 mm, ni supérieur à 25 mm. Répartissez les dilutions au hasard, par exemple sous forme de carré latin. Injectez chaque dose par voie intradermique sous un volume constant de 0,1 mL ou 0,2 mL. Mesurez les diamètres des lésions après 24-28 h et calculez le résultat de l'essai, par les méthodes statistiques habituelles (par exemple *5.3*), sur la base de la proportionnalité directe du diamètre des lésions au logarithme de la concentration des tuberculines.

L'essai n'est significatif que si les limites de confiance ($P = 0,95$) ne sont pas inférieures à 50 pour cent ni supérieures à 200 pour cent de l'activité estimée. L'activité estimée est au minimum de 66 pour cent et au maximum de 150 pour cent de l'activité indiquée. L'activité indiquée est au minimum de 20 000 UI/mL.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière, à une température de 5 ± 3 °C.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le nombre d'Unités Internationales par millilitre,

– le nom et la quantité de tout excipient,

– dans le cas de la préparation cryodesséchée :

  – le nom et le volume du liquide à ajouter,

  – la mention « à utiliser immédiatement après reconstitution ».

01/2008:0151

TUBERCULINE (DÉRIVÉ PROTÉINIQUE PURIFIÉ DE) POUR USAGE HUMAIN

Tuberculini derivatum proteinosum purificatum ad usum humanum

DÉFINITION

Le dérivé protéinique purifié (DPP) de tuberculine pour usage humain est une préparation obtenue par précipitation à partir de produits chauffés de la culture et de la lyse de *Mycobacterium bovis* ou de *Mycobacterium tuberculosis*, capable de révéler une hypersensibilité retardée chez un animal sensibilisé par des microorganismes de la même espèce.

Le DPP de tuberculine est un liquide incolore ou jaune pâle ; la préparation diluée peut être une poudre cryodesséchée qui après dissolution donne un liquide incolore ou jaune pâle.

PRODUCTION

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Le DPP de tuberculine est produit selon un système de lot de semence. Il doit être établi que le procédé de production utilisé donne de façon constante du DPP de tuberculine d'activité et d'innocuité acceptables pour l'homme. Un lot de DPP de tuberculine, étalonné en Unités Internationales par la méthode A décrite sous Activité et pour lequel on dispose d'informations cliniques adéquates relatives à son activité chez l'homme, est réservé comme préparation de référence.

L'Unité Internationale est définie comme l'activité d'une quantité donnée de l'étalon international. La correspondance entre l'Unité Internationale et l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

LOTS DE SEMENCE

L'identité des souches de mycobactéries utilisées doit être attestée par des documents indiquant notamment leur origine et les manipulations qu'elles ont subies par la suite.

Les lots de semence de travail utilisés pour ensemencer les milieux de production servant à la préparation de récoltes concentrées ne doivent pas être éloignés du lot de semence primaire par plus de 4 subcultures.

Seuls des lots de semence qui satisfont aux essais ci-après peuvent être utilisés pour la multiplication.

Identification. L'espèce à laquelle appartiennent les mycobactéries constituant le lot de semence primaire et les lots de semence de travail est identifiée.

Contamination bactérienne et fongique. Effectuez l'essai de stérilité (*2.6.1*) en utilisant 10 mL pour chaque milieu. Abstraction faite de la présence de mycobactéries, le lot de semence de travail satisfait à l'essai de stérilité.

MULTIPLICATION ET RÉCOLTE

Les bactéries sont cultivées dans un milieu liquide synthétique. La croissance doit être typique pour la souche. La culture est inactivée par un procédé approprié, tel qu'un passage à l'autoclave (121 °C pendant au moins 30 min) ou dans un courant de vapeur à une température égale ou supérieure à 100 °C pendant au moins 1 h puis filtrée. La fraction active du filtrat, qui se compose principalement de protéines, est isolée par précipitation, lavée et remise en solution. La préparation obtenue ne contient pas de mycobactéries. Il doit être démontré que la récolte concentrée satisfait à l'essai des mycobactéries (*2.6.2*) avant toute addition d'un conservateur antimicrobien ou d'une autre substance susceptible d'interférer dans l'essai. Du phénol (5 g/L), ou un autre conservateur antimicrobien approprié non susceptible de provoquer de fausses réactions positives, peut être ajouté. Un stabilisateur approprié destiné à empêcher l'adsorption sur les surfaces de verre ou de plastique

peut également être ajouté. La récolte concentrée peut être cryodesséchée. Il n'y a pas d'adjonction de phénol dans le cas des préparations devant être cryodesséchées.

Seule une récolte concentrée qui satisfait aux essais ci-après peut être utilisée dans la préparation du vrac final.

Conservateur antimicrobien. Déterminez, s'il y a lieu, la teneur en conservateur antimicrobien par une méthode chimique ou physicochimique appropriée. La valeur obtenue n'est pas inférieure à 85 pour cent ni supérieure à 115 pour cent de la teneur voulue. Si du phénol a été ajouté à la préparation, sa concentration n'est pas supérieure à 5 g/L (*2.5.15*).

Sensibilisation. Procédez selon les indications données sous Essai.

Stérilité (*2.6.1*). La récolte concentrée, reconstituée si nécessaire, satisfait à l'essai de stérilité. Utilisez 10 mL de préparation pour chaque milieu.

Activité. Procédez selon les indications données sous Activité.

VRAC FINAL

La récolte concentrée est diluée dans des conditions d'asepsie, après reconstitution si nécessaire.

Seul un vrac final qui satisfait à l'essai ci-après peut être utilisé pour préparer le lot final.

Stérilité (*2.6.1*). Le vrac final satisfait à l'essai de stérilité. Utilisez 10 mL de préparation pour chaque milieu.

LOT FINAL

Le vrac final est réparti dans des conditions d'asepsie en récipients stériles, qui sont ensuite fermés de façon à éviter tout risque de contamination. Il peut être cryodesséché.

Seul peut être libéré pour emploi un lot final qui satisfait à l'ensemble des essais spécifiés ci-après sous Identification, Essai et Activité.

Les essais suivants peuvent ne pas être effectués sur le lot final s'ils ont déjà été effectués au stade indiqué :

- mycobactéries vivantes : récolte concentrée,
- sensibilisation : récolte concentrée,
- toxicité : récolte concentrée ou vrac final,
- conservateur antimicrobien : vrac final.

IDENTIFICATION

Injectez par voie intradermique des doses croissantes de la préparation à examiner à des cobayes sains de couleur blanche ou claire spécifiquement sensibilisés (par exemple, comme décrit sous Activité). Une réaction allant de l'érythème à la nécrose est observée au point d'injection. L'injection des mêmes doses à des cobayes non sensibilisés n'induit pas de réaction. L'essai d'activité peut également servir d'identification.

ESSAI

Le DPP de tuberculine à usage humain sous forme concentrée (≥ 100 000 UI/mL) satisfait à l'ensemble des essais spécifiés ci-après. Le produit dilué satisfait aux essais de détermination du pH, de conservateur antimicrobien et de stérilité.

pH (*2.2.3*). Le pH de la préparation, reconstituée si nécessaire comme indiqué sur l'étiquette, est de 6,5 à 7,5.

Toxicité. Injectez par voie sous-cutanée 50 000 UI de DPP de tuberculine à chacun de 2 cobayes sains pesant de 250 g à 350 g et n'ayant subi aucun traitement susceptible d'interférer dans l'essai. Mettez les animaux en observation pendant 7 jours. Aucun effet indésirable n'est observé.

Sensibilisation. Utilisez 3 cobayes n'ayant subi aucun traitement susceptible d'interférer dans l'essai. A 3 reprises et à intervalles de 5 jours, injectez à chacun d'eux par voie intradermique une dose de la préparation à examiner d'environ 500 UI dans un volume de 0,1 mL. 2 à 3 semaines après la 3e injection, administrez par voie intradermique la même dose à ces animaux et à un groupe de 3 cobayes témoins de même masse n'ayant subi auparavant aucune injection de tuberculine. Après 24 h à 72 h, il n'est observé aucune différence sensible entre les réactions des 2 groupes d'animaux.

Conservateur antimicrobien. Déterminez, s'il y a lieu, la teneur en conservateur antimicrobien par une méthode chimique ou physicochimique appropriée. La valeur obtenue n'est pas inférieure à la valeur établie comme seuil d'efficacité ni supérieure à 115 pour cent de la teneur indiquée sur l'étiquette. Si du phénol a été ajouté à la préparation, sa concentration n'est pas supérieure à 5 g/L (*2.5.15*).

Mycobactéries vivantes (*2.6.2*). Le DPP de tuberculine satisfait à l'essai des mycobactéries.

Stérilité (*2.6.1*). Le DPP de tuberculine satisfait à l'essai de stérilité.

ACTIVITÉ

Utilisez la méthode A ou, pour les préparations qui contiennent 1 UI ou 2 UI, utilisez la méthode B.

MÉTHODE A

L'activité du DPP de tuberculine est évaluée par comparaison des réactions respectivement produites, chez des cobayes sensibilisés, par l'injection intradermique de doses croissantes de la préparation à examiner et de doses connues de la préparation de référence.

Avec des mycobactéries inactivées par chauffage et desséchées provenant d'une souche du même type que celle utilisée pour la préparation à examiner, préparez une suspension contenant une quantité appropriée (0,1 mg/mL à 0,4 mg/mL) de mycobactéries dans une huile minérale, additionnée ou non d'un agent émulsionnant. Sensibilisez au moins 6 cobayes de couleur claire et d'un poids minimum de 300 g, en injectant à chacun d'eux, par voie intramusculaire ou intradermique, un volume total d'environ 0,5 mL de cette suspension, si nécessaire réparti en plusieurs points. Avant d'effectuer l'épreuve, attendez pendant la période de temps nécessaire pour une sensibilisation optimale qui est généralement de 4 à 8 semaines. Epilez les flancs des animaux de façon à pouvoir effectuer au moins 3 injections sur chaque côté, avec un maximum de 12 points d'injection par animal. Préparez des dilutions de la préparation à examiner et de la préparation de référence à l'aide d'une solution saline isotonique tamponnée au phosphate (pH 6,5 à 7,5) contenant 50 mg/L de *polysorbate 80 R*. Si la préparation à examiner est cryodesséchée et ne contient pas de stabilisateur, reconstituez-la avec la solution décrite ci-dessus. Utilisez au minimum 3 doses différentes de la préparation de référence et 3 doses différentes de la préparation à examiner. La dose la plus forte utilisée dans chaque cas est environ 10 fois supérieure à la dose la moins forte. Choisissez les doses de telle sorte que le diamètre des lésions induites soit compris entre 8 mm et 25 mm. Pour un essai donné, l'ordre d'injection des différentes doses aux différents points est choisi au hasard selon un carré latin. Administrez toutes les doses par voie intradermique dans un volume constant de 0,1 mL ou 0,2 mL. Mesurez le diamètre des lésions 24 h à 48 h plus tard et déterminez le résultat de l'essai par les méthodes statistiques habituelles, en supposant le diamètre des lésions directement proportionnel au logarithme de la concentration de la préparation.

L'activité estimée est au minimum de 80 pour cent et au maximum de 125 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 64 pour cent ni supérieures à 156 pour cent de l'activité indiquée.

MÉTHODE B

L'activité du DPP de tuberculine est évaluée par comparaison des réactions respectivement produites, chez des cobayes sensibilisés, par l'injection intradermique de la préparation à examiner et de doses connues de la préparation de référence.

Avec des mycobactéries inactivées par chauffage et desséchées provenant d'une souche de la même espèce que celle utilisée pour la préparation à examiner, préparez une suspension contenant une quantité appropriée (0,1 mg/mL à 0,4 mg/mL) de mycobactéries dans une huile minérale, additionnée ou non d'un agent émulsionnant. Sensibilisez au moins 6 cobayes de couleur claire et d'un poids minimum de 300 g, en injectant à chacun d'eux, par voie intramusculaire ou intradermique, un volume total d'environ 0,5 mL de cette suspension, si nécessaire réparti en plusieurs points. Avant d'effectuer l'épreuve, attendez pendant la période de temps nécessaire pour une sensibilisation optimale qui est généralement de 4 à 8 semaines. Epilez les flancs des animaux de façon à pouvoir effectuer 3 injections au moins sur chaque côté, avec un maximum de 12 points d'injection par animal. Préparez des dilutions de la préparation de référence à l'aide d'une solution saline isotonique tamponnée au phosphate (pH 6,5 à 7,5) contenant 50 mg/L de *polysorbate 80 R*. Utilisez au minimum 3 doses différentes de la préparation de référence. La dose la plus forte utilisée est environ 10 fois supérieure à la dose la moins forte et la dose médiane est à peu près égale à la dose de la préparation à examiner. Pour un essai donné, l'ordre d'injection des différentes doses aux différents points est choisi au hasard selon un carré latin. Administrez la préparation à examiner et les dilutions de la préparation de référence par voie intradermique dans un volume constant de 0,1 mL ou 0,2 mL. Mesurez le diamètre des lésions 24 h à 48 h plus tard et déterminez le résultat de l'essai par les méthodes statistiques habituelles, en supposant l'aire de surface des lésions directement proportionnelle au logarithme de la concentration de la préparation. (Cette relation s'applique dans le cas de ce dosage mais pas nécessairement dans d'autres conditions d'essai.)

L'activité estimée est au minimum de 80 pour cent et au maximum de 125 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 64 pour cent ni supérieures à 156 pour cent de l'activité indiquée.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- le nombre d'Unités Internationales par récipient,
- l'espèce ou les espèces de mycobactéries utilisées pour préparer le produit,
- le nom et la quantité de tout agent antimicrobien ou de tout autre excipient,
- la date de péremption,
- pour les produits cryodesséchés, que le produit doit être reconstitué avec la solution fournie par le fabricant,
- dans les cas appropriés, que le dérivé protéinique purifié de tuberculine ne doit pas être injecté sous sa forme concentrée, mais sous forme de dilutions contenant au maximum 100 UI par dose.

Si l'emballage ne contient pas de notice indiquant que l'inhalation du dérivé protéinique purifié de tuberculine concentré peut avoir des effets toxiques, l'étiquette du récipient doit porter cet avertissement et indiquer que la poudre est à manipuler avec précaution.

01/2008:0152

TUBERCULINE (VIEILLE) POUR USAGE HUMAIN

Tuberculinum pristinum ad usum humanum

DÉFINITION

La vieille tuberculine pour usage humain est un filtrat, concentré par chauffage, contenant les produits solubles de la culture et de la lyse d'une ou de plusieurs souches de *Mycobacterium bovis* ou de *Mycobacterium tuberculosis*, capable de révéler une hypersensibilité retardée chez un animal sensibilisé par des microorganismes de la même espèce.

La vieille tuberculine pour usage humain sous forme concentrée est un liquide transparent, visqueux, jaune à brun.

PRODUCTION

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

La vieille tuberculine est préparée selon un système de lot de semence. Il doit être établi que le procédé utilisé donne de façon constante de la vieille tuberculine d'activité et d'innocuité acceptables pour l'homme. Un lot de vieille tuberculine, étalonné en Unités Internationales par la méthode décrite sous Activité et pour lequel on dispose d'informations cliniques adéquates relatives à son activité chez l'homme, est réservé comme préparation de référence.

L'Unité Internationale est définie comme l'activité d'une quantité donnée de l'étalon international. La correspondance entre l'Unité Internationale et l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

LOTS DE SEMENCE

L'identité des souches de mycobactéries utilisées doit être attestée par des documents indiquant notamment leur origine et les manipulations qu'elles ont subies par la suite.

Les lots de semence de travail utilisés pour ensemencer les milieux de production servant à la préparation de récoltes concentrées ne doivent pas être éloignés du lot de semence primaire par plus de 4 subcultures.

Seuls des lots de semence qui satisfont aux essais ci-après peuvent être utilisés pour la multiplication.

Identification. L'espèce à laquelle appartiennent les mycobactéries constituant le lot de semence primaire et les lots de semence de travail est identifiée.

Contamination bactérienne et fongique. Effectuez l'essai de stérilité (*2.6.1*) en utilisant 10 mL pour chaque milieu. Abstraction faite de la présence de mycobactéries, le lot de semence de travail satisfait à l'essai de stérilité.

MULTIPLICATION ET RÉCOLTE

Les bactéries sont cultivées dans un milieu liquide, qui peut être un bouillon glycérolé ou un milieu synthétique. La croissance doit être typique pour la souche. La culture est inactivée par un procédé approprié, tel qu'un passage à l'autoclave (121 °C pendant au moins 30 min) ou dans un courant de vapeur à une température égale ou supérieure à 100 °C pendant au moins 1 h. Le milieu liquide, dont les microorganismes peuvent ou non avoir été séparés par filtration, est concentré par évaporation, généralement jusqu'au dixième de son volume initial. La préparation obtenue ne contient pas de mycobactéries vivantes. Il doit être démontré que la récolte concentrée satisfait à l'essai des mycobactéries (*2.6.2*) avant toute addition d'un conservateur antimicrobien ou d'une autre substance susceptible d'interférer dans l'essai. Du phénol (5 g/L), ou un autre conservateur antimicrobien approprié non susceptible de provoquer de fausses réactions positives, peut être ajouté.

Seule une récolte concentrée qui satisfait aux essais ci-après peut être utilisée dans la préparation du vrac final.

pH (*2.2.3*). Le pH de la récolte concentrée est de 6,5 à 8.

Glycérol. Dans les cas appropriés, déterminez la teneur en glycérol de la récolte concentrée. La teneur se situe dans les limites approuvées pour le produit particulier.

Conservateur antimicrobien. Déterminez, s'il y a lieu, la teneur en conservateur antimicrobien par une méthode chimique ou physicochimique appropriée. La valeur obtenue n'est pas inférieure à 85 pour cent ni supérieure à 115 pour cent de la teneur voulue. Si du phénol a été ajouté à la préparation, sa concentration n'est pas supérieure à 5 g/L (*2.5.15*).

Sensibilisation. Procédez selon les indications données sous Essai.

Stérilité (*2.6.1*). La récolte concentrée satisfait à l'essai de stérilité. Utilisez 10 mL de préparation pour chaque milieu.

Activité. Procédez selon les indications données sous Activité.

VRAC FINAL

La récolte concentrée est diluée dans des conditions aseptiques.

Seul un vrac final qui satisfait à l'essai ci-après peut être utilisé pour préparer le lot final.

Stérilité (*2.6.1*). Le vrac final satisfait à l'essai de stérilité. Utilisez 10 mL de préparation pour chaque milieu.

LOT FINAL

Le vrac final est réparti dans des conditions d'asepsie en récipients stériles, qui sont ensuite fermés de façon à éviter tout risque de contamination.

Seul peut être libéré pour emploi un lot final qui satisfait à l'ensemble des essais spécifiés ci-après sous Identification, Essai et Activité.

Les essais suivants peuvent ne pas être effectués sur le lot final s'ils ont déjà été effectués au stade indiqué :

– mycobactéries vivantes : récolte concentrée,
– sensibilisation : récolte concentrée,
– toxicité : récolte concentrée ou vrac final,
– conservateur antimicrobien : vrac final.

IDENTIFICATION

Injectez par voie intradermique des doses croissantes de la préparation à examiner à des cobayes sains de couleur blanche ou claire spécifiquement sensibilisés (par exemple, comme décrit sous Activité). Une réaction allant de l'érythème à la nécrose est observée au point d'injection. L'injection des mêmes doses à des cobayes non sensibilisés n'induit pas de réaction. L'essai d'activité peut également servir d'identification.

ESSAI

La vieille tuberculine à usage humain sous forme concentrée (≥ 100 000 UI/mL) satisfait à l'ensemble des essais spécifiés ci-après. Le produit dilué satisfait aux essais de conservateur antimicrobien et de stérilité.

Toxicité. Utilisez 2 cobayes sains pesant de 250 g à 350 g et n'ayant subi aucun traitement susceptible d'interférer dans l'essai. Injectez par voie sous-cutanée une quantité de vieille tuberculine équivalant à 50 000 UI à chacun d'eux. Mettez les animaux en observation pendant 7 jours. Aucun effet indésirable n'est observé.

Sensibilisation. Utilisez 3 cobayes n'ayant subi aucun traitement susceptible d'interférer dans l'essai. A 3 reprises et à intervalles de 5 jours, injectez à chacun d'eux par voie intradermique une dose de la préparation à examiner d'environ 500 UI dans un volume de 0,1 mL. 2 à 3 semaines après la 3e injection, administrez par voie intradermique la même dose à ces animaux et à un groupe de 3 cobayes témoins de même masse n'ayant subi auparavant aucune injection de tuberculine. Après 24 h à 72 h, il n'est observé aucune différence sensible entre les réactions des 2 groupes d'animaux.

Conservateur antimicrobien. Déterminez, s'il y a lieu, la teneur en conservateur antimicrobien par une méthode chimique ou physicochimique appropriée. La valeur obtenue n'est pas inférieure à la valeur établie comme seuil d'efficacité ni supérieure à 115 pour cent de la teneur indiquée sur l'étiquette. Si du phénol a été ajouté à la préparation, sa concentration n'est pas supérieure à 5 g/L (*2.5.15*).

Mycobactéries vivantes (*2.6.2*). La vieille tuberculine satisfait à l'essai des mycobactéries.

Stérilité (*2.6.1*). La vieille tuberculine satisfait à l'essai de stérilité.

ACTIVITÉ

L'activité de la vieille tuberculine est évaluée par comparaison des réactions respectivement produites, chez des cobayes sensibilisés, par l'injection intradermique de doses croissantes de la préparation à examiner et de doses connues de la préparation de référence.

Avec des mycobactéries inactivées par chauffage et desséchées provenant d'une souche de la même espèce que celle utilisée pour la préparation à examiner, préparez une suspension contenant une quantité appropriée (0,1 mg à 0,4 mg/mL) de mycobactéries dans une huile minérale, additionnée ou non d'un agent émulsionnant. Sensibilisez au moins 6 cobayes de couleur claire et d'un poids minimum de 300 g, en injectant à chacun d'eux, par voie intramusculaire ou intradermique, un volume total d'environ 0,5 mL de cette suspension, si nécessaire réparti en plusieurs points. Avant d'effectuer l'épreuve, attendez pendant la période de temps nécessaire pour une sensibilisation optimale qui est généralement de 4 à 8 semaines. Epilez les flancs des animaux de façon à pouvoir effectuer 3 injections au moins sur chaque côté, avec un maximum de 12 points d'injection par animal. Utilisez au minimum 3 doses différentes de la préparation de référence et 3 doses différentes de la préparation à examiner. La dose la plus forte utilisée dans chaque cas est environ 10 fois supérieure à la dose la moins forte. Choisissez les doses de telle sorte que le diamètre des lésions induites soit compris entre 8 mm et 25 mm. Pour un essai donné, l'ordre d'injection des différentes doses aux différents points est choisi au hasard selon un carré latin. Administrez toutes les doses par voie intradermique dans un volume constant de 0,1 mL ou 0,2 mL. Mesurez le diamètre des lésions 24 h à 48 h plus tard et déterminez le résultat de l'essai par les méthodes statistiques habituelles, en supposant le diamètre des lésions directement proportionnel au logarithme de la concentration de la préparation.

L'activité estimée est au minimum de 80 pour cent et au maximum de 125 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 64 pour cent ni supérieures à 156 pour cent de l'activité indiquée.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

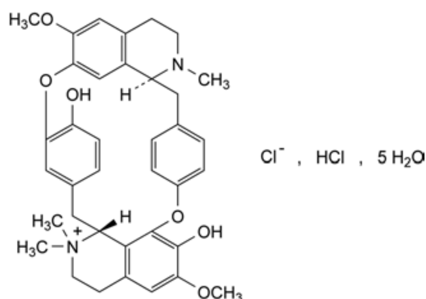
L'étiquette indique :

– le nombre d'Unités Internationales par millilitre,
– l'espèce ou les espèces de mycobactéries utilisées pour préparer le produit,
– le nom et la quantité de tout agent antimicrobien ou de tout autre excipient,
– la date de péremption,
– dans les cas appropriés, que la vieille tuberculine ne doit pas être injectée sous sa forme concentrée, mais sous forme de dilutions contenant au maximum 100 UI par dose.

01/2008:0305

TUBOCURARINE (CHLORURE DE)

Tubocurarini chloridum



$C_{37}H_{42}Cl_2N_2O_6,5H_2O$ M_r 772
[6989-98-6]

DÉFINITION

Le chlorure de tubocurarine contient au minimum 98,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 102,0 pour cent de chlorhydrate de chlorure de (3a*R*,16a*S*)-8,23-dihydroxy-24,29-diméthoxy-3,3,16-triméthyl-2,3,3a,4,15,16,16a,17-octahydro-1*H*-11,13:18,21-diéthéno-5,9-méthéno-14*H*-pyrido[3′,2′:14,15][1,11]dioxacycloicoséno[2,3,4-*ij*]isoquinoléinium, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou légèrement jaunâtre, soluble dans l'eau et dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'acétone. Le chlorure de tubocurarine se dissout dans les solutions d'hydroxydes alcalins.

Le chlorure de tubocurarine fond en se décomposant vers 270 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : B, E.

Seconde identification : A, C, D, E, F.

A. Dissolvez 50,0 mg de chlorure de tubocurarine dans de l'*eau R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Examinée de 230 nm à 350 nm (*2.2.25*), la solution présente un maximum d'absorption à 280 nm et un minimum à 255 nm. Calculée par rapport à la substance anhydre, l'absorbance spécifique au maximum est de 113 à 123.

B. Examinez le chlorure de tubocurarine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec le *chlorure de tubocurarine SCR*.

C. Dissolvez 25 mg environ de chlorure de tubocurarine dans 1 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,2 mL de *solution de chlorure ferrique R2*. Chauffez au bain-marie pendant 1 min. La solution est colorée en vert. Effectuez un essai à blanc ; après chauffage au bain-marie, la coloration est brune.

D. A 1 mL de solution S (voir Essai), ajoutez 1 mL de *solution nitrique de mercure R*. Il se développe lentement une coloration rouge.

E. Le chlorure de tubocurarine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

F. Le chlorure de tubocurarine donne la réaction des alcaloïdes (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,25 g de chlorure de tubocurarine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*). Le pH de la solution S est de 4,0 à 6,0.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Déterminé avec la solution S 3 h après sa préparation et calculé par rapport à la substance anhydre, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 210 à + 222.

Substances solubles dans le chloroforme. Dissolvez 0,25 g de chlorure de tubocurarine dans 150 mL d'*eau R*. Ajoutez 5 mL d'une solution saturée de *bicarbonate de sodium R* et agitez le mélange avec 3 fois 20 mL de *chloroforme R*. Réunissez les couches chloroformiques et lavez avec 10 mL d'*eau R*. Filtrez dans un récipient taré. Lavez le filtre avec 2 fois 5 mL de *chloroforme R*. Au filtrat, ajoutez les liquides de lavage. Evaporez à siccité au bain-marie, puis desséchez à 100-105 °C pendant 1 h. La masse du résidu n'est pas supérieure à 5 mg. Le résidu ne se dissout pas dans 10 mL d'*eau R*, mais se dissout après addition de 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*.

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice G R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,25 g de chlorure de tubocurarine dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,5 mL de solution à examiner et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez dans une cuve non saturée sur un parcours de 15 cm avec la couche inférieure d'un mélange à volumes égaux de *chloroforme R*, de *méthanol R* et d'une solution d'*acide trichloracétique R* à 125 g/L. Faites sécher la plaque dans un courant d'air froid. Pulvérisez un mélange extemporané de 1 volume d'*eau R*, de 1 volume de *solution de ferricyanure de potassium R* et de 2 volumes de *solution de chlorure ferrique R1*. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent) et une seule d'entre elles peut être plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,75 pour cent).

Eau (*2.5.12*). Déterminée par semi-microdosage sur 0,30 g de chlorure de tubocurarine, la teneur en eau est de 9,0 pour cent à 12,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 0,2 g de chlorure de tubocurarine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,25 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 25,0 mg de chlorure de tubocurarine dans de l'*eau R* et complétez à 500,0 mL avec le même solvant. Préparez dans les mêmes conditions une solution témoin avec 25,0 mg de *chlorure de tubocurarine SCR*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) des 2 solutions au maximum d'absorption à 280 nm. En tenant compte des absorbances mesurées et de la concentration des solutions, calculez la teneur en $C_{37}H_{42}Cl_2N_2O_6$ de la substance à examiner par rapport à la teneur indiquée, en substance anhydre, du *chlorure de tubocurarine SCR*.

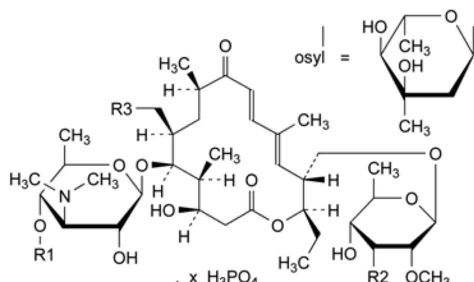
CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:1661

TYLOSINE (PHOSPHATE DE) POUR USAGE VÉTÉRINAIRE, SOLUTION EN VRAC DE

Tylosini phosphatis solutio ad usum veterinarium



Tylosine	R1	R2	R3	Formule brute	M_r
A	osyl	OCH_3	CHO	$C_{46}H_{77}NO_{17}$	916
B	H	OCH_3	CHO	$C_{39}H_{65}NO_{14}$	772
C	osyl	OH	CHO	$C_{45}H_{75}NO_{17}$	902
D	osyl	OCH_3	CH_2OH	$C_{46}H_{79}NO_{17}$	918

DÉFINITION

Solution de dihydrogénophosphate d'un mélange de macrolides antibiotiques élaboré par une souche de *Streptomyces fradiae* ou produit par tout autre moyen.

Le composant principal est le phosphate de (4*R*,5*S*,6*S*, 7*R*,9*R*,11*E*,13*E*,15*R*,16*R*)-15-[[(6-désoxy-2,3-di-*O*-méthy-β-D-allopyranosyl)oxy]méthyl]-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-16-éthyl-4-hydroxy-5,9,13-triméthyl-7-(2-oxoéthyl)oxacyclohexadéca-11,13-diène-2,10-dione (phosphate de tylosine A). Les phosphates de tylosine B (phosphate de desmycosine), de tylosine C (phosphate de macrocine) et de tylosine D (phosphate de rélomycine) peuvent également être présents. La solution contient également du phosphate monosodique.

Activité : au minimum 800 UI par milligramme de résidu sec. Les tylosines A, B, C et D contribuent à l'activité.

CARACTÈRES

Aspect : liquide visqueux, jaune ou jaune-brun.

Solubilité : miscible à l'eau.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

   Solution à examiner. Diluez une quantité de préparation à examiner équivalente à 400 000 UI de phosphate de tylosine dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

   Région spectrale : 230-350 nm.

   Maximum d'absorption : à 290 nm.

   Absorbance au maximum d'absorption : au minimum 0,70.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de composition.

   Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Diluez une quantité de préparation à examiner équivalente à 400 000 UI de phosphate de tylosine dans 10 mL d'*eau R*. La solution donne la réaction (a) des phosphates (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,5 à 6,5.

Diluez 1,0 g de préparation à examiner dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Composition. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation. *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Diluez une quantité de préparation à examiner équivalente à 50 000 UI de phosphate de tylosine dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R* puis complétez à 200 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de *phosphate de tylosine pour identification des pics SCR* (contenant les tylosines A, B, C et D) dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R* puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de *tylosine SCR* et 2 mg de *tylosine D SCR* dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R* puis complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R* et d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,20 m, Ø = 4,6 mm ;
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) ;
– *température* : 35 °C.

Phase mobile : mélangez 40 volumes d'*acétonitrile R* et 60 volumes d'une solution de *perchlorate de sodium R* à 200 g/L préalablement ajustée à pH 2,5 avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 36,5 g/L.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 290 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,8 fois le temps de rétention de la tylosine A.

Identification des tylosines : utilisez le chromatogramme fourni avec le *phosphate de tylosine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux tylosines A, B, C et D.

Rétention relative par rapport à la tylosine A (temps de rétention = environ 12 min) : impureté A = environ 0,35 ; tylosine C = environ 0,5 ; tylosine B = environ 0,6 ; tylosine D = environ 0,85 ; impureté B = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la tylosine D et à la tylosine A.

Limites :

– *tylosine A* : au minimum 80,0 pour cent ;
– *somme des teneurs en tylosine A, tylosine B, tylosine C et tylosine D* : au minimum 95,0 pour cent ;
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c).

Tyramine. Dans une fiole jaugée de 25,0 mL, dissolvez une quantité de préparation à examiner équivalente à 50 000 UI de phosphate de tylosine dans 5,0 mL d'une solution d'*acide phosphorique R* à 3,4 g/L. Ajoutez 1,0 mL de *pyridine R* et 2,0 mL d'une solution saturée de *ninhydrine R* (environ 40 g/L). Fermez la fiole en couvrant l'ouverture avec du papier d'aluminium et chauffez au bain-marie à 85 °C pendant 20-30 min. Refroidissez rapidement la solution, puis complétez

à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Mélangez. Mesurez immédiatement l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à 570 nm, en utilisant une solution à blanc comme liquide de compensation.

L'absorbance n'est pas supérieure à celle d'un témoin préparé simultanément et de la même manière avec 5,0 mL d'une solution de *tyramine R* à 35 mg/L dans une solution d'*acide phosphorique R* à 3,4 g/L.

Phosphate : 8,5 pour cent à 10,0 pour cent de PO_4, calculé par rapport à la masse du résidu sec (voir Dosage).

Solution à examiner. Dissolvez une quantité de préparation à examiner équivalente à 200 000 UI de phosphate de tylosine dans 50 mL d'*eau R*. Ajoutez 5,0 mL d'*acide sulfurique dilué R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et ajoutez successivement en mélangeant après chaque addition, 10,0 mL d'*eau R*, 5,0 mL de *réactif au molybdate d'ammonium R2*, 1,0 mL de *solution d'hydroquinone R* et 1,0 mL d'une solution de *métabisulfite de sodium R* à 200 g/L. Laissez reposer pendant au moins 20 min et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Mélangez soigneusement.

Solution témoin (a). A 1,0 mL d'une solution étalon à 0,430 g/L de *phosphate monopotassique R* (correspondant à 300 ppm de PO_4) ajoutez successivement en mélangeant après chaque addition, 10,0 mL d'*eau R*, 5,0 mL de *réactif au molybdate d'ammonium R2*, 1,0 mL de *solution d'hydroquinone R* et 1,0 mL d'une solution de *métabisulfite de sodium R* à 200 g/L. Laissez reposer pendant au moins 20 min et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*. Mélangez soigneusement.

Solution témoin (b). Préparez comme la solution témoin (a) mais en utilisant 2,0 mL de la solution étalon.

Solution témoin (c). Préparez comme la solution témoin (a) mais en utilisant 5,0 mL de la solution étalon.

Liquide de compensation. Préparez comme la solution témoin (a) mais en omettant la solution étalon.

Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à examiner et des solutions témoins à 650 nm. Tracez la courbe d'étalonnage représentant les absorbances des 3 solutions de référence en fonction des quantités de phosphate qui y sont contenues, puis lisez la quantité de phosphate correspondant à la solution à examiner. Déterminez la teneur pour cent en PO_4, calculée par rapport à la masse du résidu sec (voir Dosage).

DOSAGE

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*).

Utilisez la *tylosine SCR* comme substance de référence. Calculez l'activité à partir de la masse du résidu sec et de l'activité de la solution.

Résidu sec. Evaporez 3,0 g de solution à examiner sous vide à 60 °C pendant 3 h puis pesez.

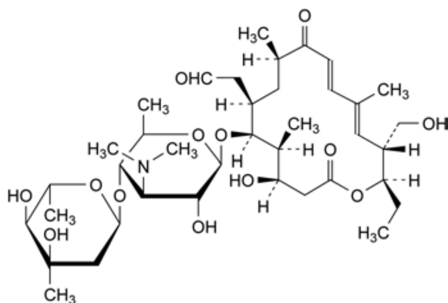
CONSERVATION

A l'abri de la lumière, à une température de 2 °C à 8 °C.

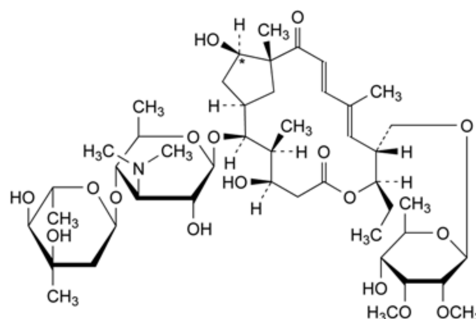
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique la concentration de la solution en Unités Internationales par milligramme de préparation.

IMPURETÉS



A. desmycinosyltylosine A,



B. (1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,8*R*,9*R*,10*E*,12*E*,15*R*,16*RS*)-9-[[(6-désoxy-2,3-di-*O*-méthy-β-D-allopyranosyl)oxy]méthyl]-2-[[3,6-didésoxy-4-*O*-(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-8-éthyl-4,16-dihydroxy-3,11,15-triméthyl-7-oxabicyclo[13.2.1]octadéca-10,12-diène-6,14-dione (aldol de tylosine A).

01/2008:1273

TYLOSINE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Tylosinum ad usum veterinarium

Nom	Formule brute	R1	R2	R3
tylosine A	$C_{46}H_{77}NO_{17}$	osyl	OCH_3	CHO
tylosine B	$C_{39}H_{65}NO_{14}$	H	OCH_3	CHO
tylosine C	$C_{45}H_{75}NO_{17}$	osyl	OH	CHO
tylosine D	$C_{46}H_{79}NO_{17}$	osyl	OCH_3	CH_2OH

DÉFINITION

Mélange d'antibiotiques macrolides élaboré par une souche de *Streptomyces fradiae* ou produit par tout autre moyen. Le principal composant de ce mélange est le (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,11*E*,13*E*,15*R*,16*R*)-15-[[(6-désoxy-2,3-di-*O*-méthyl-β-D-allopyranosyl)oxy]méthyl]-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-16-éthyl-4-hydroxy-5,9,13-triméthyl-7-(2-oxoéthyl)oxacyclohexadéca-11,13-diène-2,10-dione (tylosine A, M_r 916). Les tylosine B (desmycosine, M_r 772), tylosine C (macrocine, M_r 902) et tylosine D (rélomycine, M_r 918) peuvent également être présentes ; elles contribuent à l'activité de la substance à examiner.

Activité : au minimum 900 UI/mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre sensiblement blanche ou légèrement jaune.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène. La substance à examiner se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *tylosine SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de composition.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez environ 30 mg de substance à examiner dans un mélange de 0,15 mL d'*eau R*, de 2,5 mL d'*anhydride acétique R* et de 7,5 mL de *pyridine R*. Laissez reposer pendant environ 10 min. Il ne se développe pas de coloration verte.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 8,5 à 10,5.

Mettez en suspension 0,25 g de substance à examiner dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Composition. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation. *Préparez les solutions extemporanément.*

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de *phosphate de tylosine pour identification des pics SCR* (contenant les tylosines A, B, C et D) dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de *tylosine SCR* et 2 mg de *tylosine D SCR* dans le mélange de solvants, puis complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,20 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),

– *température* : 35 °C.

Phase mobile : mélangez 40 volumes d'*acétonitrile R* et 60 volumes d'une solution de *perchlorate de sodium R* à 200 g/L préalablement ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide chlorhydrique 1 M*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 290 nm.

Injection : 20 µL.

Temps de rétention : tylosine A = environ 12 min.

Identification des pics : utilisez le chromatogramme fourni avec le *phosphate de tylosine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux tylosines A, B, C et D.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux tylosines A et D.

Limites :

– *tylosine A* : au minimum 80,0 pour cent,

– *somme des tylosines A, B, C et D* : au minimum 95,0 pour cent.

Tyramine : au maximum 0,35 pour cent et au maximum 0,15 pour cent, si la substance à examiner est destinée à la fabrication de préparations parentérales.

Dans une fiole jaugée de 25,0 mL, dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans 5,0 mL d'une solution d'*acide phosphorique R* à 3,4 g/L. Ajoutez 1,0 mL de *pyridine R* et 2,0 mL d'une solution saturée de *ninhydrine R* (environ 40 g/L). Fermez la fiole en couvrant l'ouverture avec du papier d'aluminium et chauffez dans un bain-marie à 85 °C pendant 30 min. Refroidissez rapidement la solution, puis complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Mélangez. Mesurez immédiatement l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à 570 nm, en utilisant une solution à blanc comme liquide de compensation. L'absorbance n'est pas supérieure à celle d'un témoin préparé simultanément et de la même manière avec 5,0 mL d'une solution de *tyramine R* à 35 mg/L dans une solution d'*acide phosphorique R* à 3,4 g/L. Si la tylosine pour usage vétérinaire est destinée à la fabrication de préparations parentérales, l'absorbance n'est pas supérieure à celle d'un témoin préparé simultanément et de la même manière avec 5,0 mL d'une solution de *tyramine R* à 15 mg/L dans une solution d'*acide phosphorique R* à 3,4 g/L.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 3 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

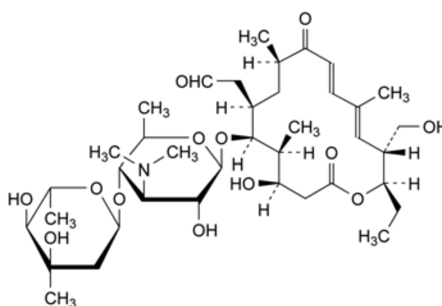
TITRAGE

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*). Utilisez la *tylosine SCR* comme substance chimique de référence.

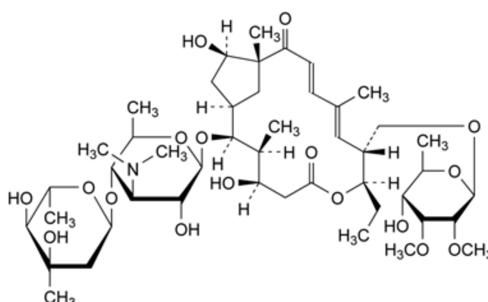
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. desmycinosyltylosine,

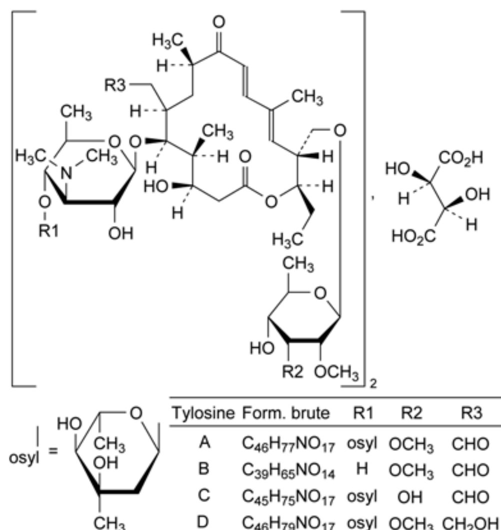


B. tylosine A aldol.

01/2008:1274

TYLOSINE (TARTRATE DE) POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Tylosini tartras ad usum veterinarium



Tylosine	Form. brute	R1	R2	R3
A	$C_{46}H_{77}NO_{17}$	osyl	OCH_3	CHO
B	$C_{39}H_{65}NO_{14}$	H	OCH_3	CHO
C	$C_{45}H_{75}NO_{17}$	osyl	OH	CHO
D	$C_{46}H_{79}NO_{17}$	osyl	OCH_3	CH_2OH

DÉFINITION

Tartrate d'un mélange d'antibiotiques macrolides élaboré par une souche de *Streptomyces fradiae* ou produit par tout autre moyen. Le principal composant de ce mélange est le (4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,11*E*,13*E*,15*R*,16*R*)-15-[[(6-désoxy-2,3-di-*O*-méthyl-β-D-allopyranosyl)oxy]méthyl]-6-[[3,6-didésoxy-4-*O*-(2,6-didésoxy-3-*C*-méthyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)-3-(diméthylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-16-éthyl-4-hydroxy-5,9,13-triméthyl-7-(2-oxoéthyl)oxacyclohexadéca-11,13-diène-2,10-dione (tylosine A, M_r du tartrate 1982). Les tylosine B (desmycosine, M_r du tartrate 1694), tylosine C (macrocine, M_r du tartrate 1954) et tylosine D (rélomycine, M_r du tartrate 1986) peuvent également être présentes ; elles contribuent à l'activité de la substance à examiner.

Activité : au minimum 800 UI/mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre sensiblement blanche ou légèrement jaune, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol anhydre. La substance à examiner se dissout dans les solutions diluées d'acides minéraux.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du tartrate de tylosine de la Ph. Eur.*

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de composition.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention et ses dimensions au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez environ 30 mg de substance à examiner dans un mélange de 0,15 mL d'*eau R*, de 2,5 mL d'*anhydride acétique R* et de 7,5 mL de *pyridine R*. Laissez reposer pendant environ 10 min. Il se développe une coloration verte.

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,2.

Dissolvez 0,25 g de substance à examiner dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Composition. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation. *Préparez les solutions extemporanément.*

Mélange de solvants : *acétonitrile R, eau R* (50:50 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de *phosphate de tylosine pour identification des pics SCR* (contenant les tylosines A, B, C et D) dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg de *tylosine SCR* et 2 mg de *tylosine D SCR* dans le mélange de solvants, puis complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,20 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile : mélangez 40 volumes d'*acétonitrile R* et 60 volumes d'une solution de *perchlorate de sodium R* à 200 g/L préalablement ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide chlorhydrique 1 M.*

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 290 nm.

Injection : 20 µL.

Temps de rétention : tylosine A = environ 12 min.

Identification des pics : utilisez le chromatogramme fourni avec le *phosphate de tylosine pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux tylosines A, B, C et D.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux tylosines A et D.

Limites :

– *tylosine A* : au minimum 80,0 pour cent,
– *somme des tylosines A, B, C et D* : au minimum 95,0 pour cent.

Tyramine : au maximum 0,35 pour cent et au maximum 0,15 pour cent, si la substance à examiner est destinée à la fabrication de préparations parentérales.

Dans une fiole jaugée de 25,0 mL, dissolvez 50,0 mg de substance à examiner dans 5,0 mL d'une solution d'*acide phosphorique R* à 3,4 g/L. Ajoutez 1,0 mL de *pyridine R* et 2,0 mL d'une solution saturée de *ninhydrine R* (environ 40 g/L). Fermez la fiole en couvrant l'ouverture avec du papier d'aluminium et chauffez dans un bain-marie à 85 °C pendant 30 min. Refroidissez rapidement la solution, puis complétez à 25,0 mL avec de l'*eau R*. Mélangez. Mesurez immédiatement l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à 570 nm, en utilisant une solution à blanc comme liquide de compensation. L'absorbance n'est pas supérieure à celle d'un témoin préparé simultanément et de la même manière avec 5,0 mL d'une solution de *tyramine R* à 35 mg/L dans une solution d'*acide phosphorique R* à 3,4 g/L. Si le tartrate de tylosine pour usage vétérinaire est destiné à la fabrication de préparations parentérales, l'absorbance n'est pas supérieure à celle d'un témoin préparé simultanément et de la même manière avec 5,0 mL d'une solution de *tyramine R* à 15 mg/L dans une solution d'*acide phosphorique R* à 3,4 g/L.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 4,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 3 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 2,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

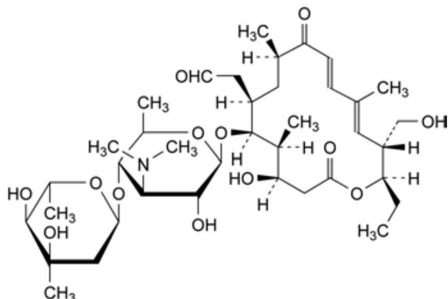
TITRAGE

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*). Utilisez la *tylosine SCR* comme substance chimique de référence.

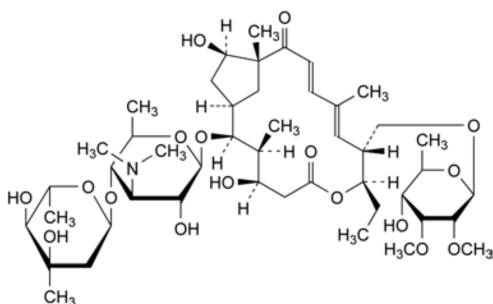
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. desmycinosyltylosine,

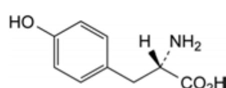


B. tylosine A aldol.

01/2008:1161
corrigé 6.0

TYROSINE

Tyrosinum



$C_9H_{11}NO_3$ M_r 181,2
[60-18-4]

DÉFINITION

La tyrosine contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide (*S*)-2-amino-3-(4-hydroxyphényl)propanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, très peu soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool. La tyrosine se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins et dans les acides minéraux dilués.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D, E.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez la tyrosine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *tyrosine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. A 50 mg environ de tyrosine, ajoutez 1 mL d'*acide nitrique dilué R*. Il se développe une coloration rouge foncé dans les 15 min.

E. Dissolvez 30 mg environ de tyrosine dans 2 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Ajoutez 3 mL d'un mélange extemporané à volumes égaux d'une solution de *nitrite de sodium R* à 100 g/L et d'une solution de 0,5 g d'*acide sulfanilique R* dans un mélange de 6 mL d'*acide chlorhydrique R1* et de 94 mL d'*eau R*. Il apparaît une coloration rouge-orange.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 0,5 g de tyrosine dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 20 mL avec le même acide. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 1,25 g de tyrosine dans un mélange à volumes égaux d'*acide chlorhydrique dilué R* et d'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même mélange de solvants. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de – 11,0 à – 12,3.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de tyrosine dans de l'*ammoniaque diluée R2* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *tyrosine SCR* dans 1 mL d'*ammoniaque diluée R2* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *tyrosine SCR* et 10 mg de *phénylalanine SCR* dans 1 mL d'*ammoniaque diluée R2* et complétez à 25 mL avec de l'*eau R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 30 volumes d'*ammoniaque concentrée R1* et de 70 volumes de *propanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Dissolvez 0,25 g de tyrosine dans 3 mL d'*acide nitrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution, sans addition ultérieure d'acide nitrique, satisfait à l'essai limite des chlorures (200 ppm).

Sulfates (*2.4.13*). Dissolvez en chauffant doucement 0,5 g de tyrosine dans 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Ammonium (*2.4.1*). 0,10 g de tyrosine satisfait à l'essai limite B de l'ammonium (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,2 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R*. Remplacez l'*oxyde de magnésium lourd R* par 2,0 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*.

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,0 g de tyrosine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 2,0 g de tyrosine satisfont à l'essai limite C des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de tyrosine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de tyrosine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g de tyrosine dans 5 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 18,12 mg de $C_9H_{11}NO_3$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:1662

TYROTHRICINE

Tyrothricinum

HCO-X-Gly-L-Ala-D-Leu-L-Ala-D-Val-L-Val-D-Val-L-Trp-D-Leu-Y-D-Leu-L-Trp-D-Leu-L-Trp-NH-CH2-CH2-OH

Gramicidine	Formule brute	M_r	X	Y
A1	$C_{99}H_{140}N_{20}O_{17}$	1882	L-Val	L-Trp
A2	$C_{100}H_{142}N_{20}O_{17}$	1896	L-Ile	L-Trp
C1	$C_{97}H_{139}N_{19}O_{18}$	1859	L-Val	L-Tyr
C2	$C_{98}H_{141}N_{19}O_{18}$	1873	L-Ile	L-Tyr

cyclo(D-Phe-L-Pro-X-Y-L-Asn-L-Gln-Z-L-Val-L-Orn-L-Leu)

Tyrocidine	Formule brute	M_r	X	Y	Z
A	$C_{66}H_{88}N_{13}O_{13}$	1271	L-Phe	D-Phe	L-Tyr
B	$C_{68}H_{89}N_{14}O_{13}$	1311	L-Trp	D-Phe	L-Tyr
C	$C_{70}H_{90}N_{15}O_{13}$	1350	L-Trp	D-Trp	L-Tyr
D	$C_{72}H_{91}N_{16}O_{12}$	1373	L-Trp	D-Trp	L-Trp
E	$C_{66}H_{88}N_{13}O_{12}$	1255	L-Phe	D-Phe	L-Phe

DÉFINITION

Mélange de polypeptides antimicrobiens linéaires et cycliques, isolés à partir du milieu de fermentation de *Brevibacillus brevis* Dubos. Le mélange est principalement composé des gramicidines et tyrocidines décrites ci-dessus ; d'autres composés apparentés peuvent être présents en plus faibles quantités.

Activité : 180 UI/mg à 280 UI/mg (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A.

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de tyrothricine dans 4,0 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Solution témoin. Dissolvez 5 mg de *tyrothricine SCR* dans 4,0 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *méthanol R, butanol R, eau R, acide acétique R, acétate de butyle R* (2,5:7,5:12:20:40 *V/V/V/V/V*).

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats A : les taches principales ou groupes de taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position et leurs dimensions aux taches principales ou groupes de taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Le groupe supérieur correspond aux gramicidines, le groupe inférieur aux tyrocidines.

Détection B : pulvérisez de la *solution de diméthylaminobenzaldéhyde R2* ; chauffez la plaque dans un courant d'air chaud jusqu'à apparition des taches.

Conformité du système : solution témoin :

– le chromatogramme présente 2 taches ou groupes de taches nettement séparés.

Résultats B : les taches principales ou groupes de taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner sont semblables quant à leur position, leur coloration et leurs dimensions aux taches principales ou groupes de taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution témoin. Le groupe supérieur correspond aux gramicidines, le groupe inférieur aux tyrocidines.

B. Composition (voir Essai).

ESSAI

Composition. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation. *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 5 mg de tyrothricine dans 2 mL de *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *tyrothricine SCR* dans 2 mL de *méthanol R* et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 60 °C.

Phase mobile : solution de *sulfate d'ammonium R* à 0,79 g/L, *méthanol R* (25:75 *V/V*).

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 25 µL.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention de la gramicidine A1. Utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et le chromatogramme fourni avec la *tyrothricine SCR* pour identifier les pics dus à la gramicidine A1, à la gramicidine A2 et aux tyrocidines.

Rétention relative par rapport à la gramicidine A1 (temps de rétention = environ 10 min) : gramicidine C1 = environ 0,8 ; gramicidine C2 = environ 0,9 ; gramicidine A2 = environ 1,1 ; tyrocidines = environ 1,5 à 6.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *rapport pic/vallée* : au minimum 3,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à la gramicidine A2 et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé séparant ce pic et celui dû à la gramicidine A1.

Composition :

- *somme des gramicidines* : 25 pour cent à 50 pour cent,
- *somme des tyrocidines* : 50 pour cent à 70 pour cent,
- *total* : au minimum 85 pour cent,
- *limite d'exclusion* : la somme des surfaces des pics dus aux gramicidines dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sous vide poussé à 60 °C pendant 3 h sur 1,000 g de tyrothricine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé sur 1,0 g de tyrothricine.

DOSAGE

Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*) en utilisant la méthode par turbidimétrie. Utilisez la *gramicidine SCR* comme substance de référence.

Solution à examiner. Préparez une solution de tyrothricine contenant sensiblement la même quantité de gramicidine que la solution correspondante de *gramicidine SCR*, c'est-à-dire 5 fois plus concentrée.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

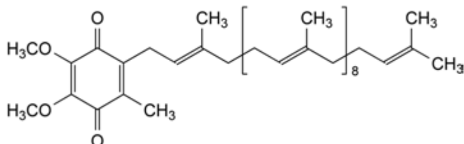
U

Ubidécarénone..........3405
Undécylénique (acide)..........3406
Urée..........3406
Urofollitropine..........3407
Urokinase..........3409
Ursodésoxycholique (acide)..........3410

01/2008:1578
corrigé 6.0

UBIDÉCARÉNONE

Ubidecarenonum



$C_{59}H_{90}O_4$ M_r 863
[303-98-0]

DÉFINITION

2-[(tout-*E*)-3,7,11,15,19,23,27,31,35,39-Décaméthyltétraconta-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-décaényl]-5,6-diméthoxy-3-méthylbenzène-1,4-dione.

Teneur : 97,0 pour cent à 103,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline jaune ou orangé.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, très peu soluble dans l'éthanol.

Exposée à la lumière, l'ubidécarénone se décompose et fonce graduellement.

F : environ 48 °C.

Effectuez toutes les opérations en évitant l'exposition à la lumière.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *ubidécarénone SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées.

Résultat : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'ubidécarénone dans 25,0 mL d'*éthanol R*, en chauffant à environ 50 °C pendant 2 min. Laissez refroidir.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*ubidécarénone SCR* dans 5 mL d'*éthanol R*, en chauffant à environ 50 °C pendant 2 min. Laissez refroidir.

Solution témoin (b). Dissolvez 2 mg d'*impureté D d'ubidécarénone SCR* dans 2 mL de solution à examiner, en chauffant à environ 50 °C pendant 2 min. Laissez refroidir. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 50 mL avec de l'*éthanol R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*éthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *éthanol R, méthanol R2* (20:80 *V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 275 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de l'ubidécarénone.

Rétention relative par rapport à l'ubidécarénone (temps de rétention = environ 12 min) : impureté D = environ 0,67.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 6,5 entre les pics dus à l'impureté D et à l'ubidécarénone.

Limites :

– *toute impureté* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Impureté F. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg d'ubidécarénone dans 25,0 mL d'*hexane R*.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*ubidécarénone pour conformité du système SCR* dans 1 mL d'*hexane R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*hexane R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice pour chromatographie R* (7 µm).

Phase mobile : *acétate d'éthyle R, hexane R* (3:97 *V/V*).

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 275 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,2 fois le temps de rétention de l'ubidécarénone.

Rétention relative par rapport à l'ubidécarénone (temps de rétention = environ 10 min) : impureté F = environ 0,85.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté F et à l'ubidécarénone.

Limite :

– *impureté F* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'ubidécarénone.

DOSAGE

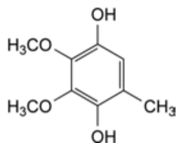
Dissolvez 50,0 mg d'ubidécarénone dans 1,0 mL d'*hexane R* et complétez à 50,0 mL avec de l'*éthanol R*. Prélevez 2,0 mL de solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*éthanol R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum à 275 nm. Calculez la teneur en $C_{59}H_{90}O_4$ en prenant 169 comme valeur de l'absorbance spécifique.

CONSERVATION

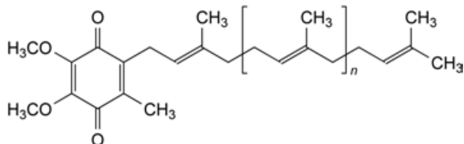
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F.



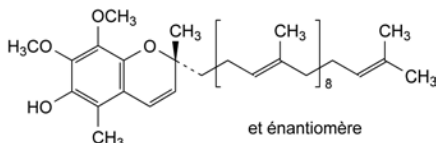
A. 2,3-diméthoxy-5-méthylbenzène-1,4-diol,



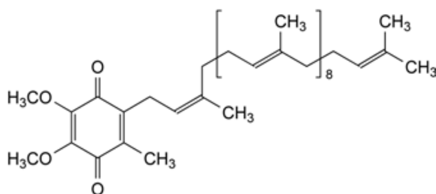
B. *n* = 5 : 2-[(tout-*E*)-3,7,11,15,19,23,27-heptaméthyloctadocosa-2,6,10,14,18,22,26-heptaényl]-5,6-diméthoxy-3-méthylbenzène-1,4-dione (ubiquinone-7),

C. *n* = 6 : 5,6-diméthoxy-3-méthyl-2-[(tout-*E*)-3,7,11,15,19,23,27,31-octaméthyldotriaconta-2,6,10,14,18,22,26,30-octaényl]benzène-1,4-dione (ubiquinone-8),

D. *n* = 7 : 5,6-diméthoxy-3-méthyl-2-[(tout-*E*)-3,7,11,15,19,23,27,31,35-nonaméthylhexatriaconta-2,6,10,14,18,22,26,30,34-nonaényl]benzène-1,4-dione (ubiquinone-9),



E. (2*RS*)-7,8-diméthoxy-2,5-diméthyl-2-[(tout-*E*)-4,8,12,16,20,24,28,32,36-nonaméthylheptatriaconta-3,7,11,15,19,23,27,31,35-nonaényl]-2*H*-1-benzopyran-6-ol (ubicroménol),



F. 2-[(2*Z*,6*E*,10*E*,14*E*,18*E*,22*E*,26*E*,30*E*,34*E*,38*E*)-3,7,11,15,19,23,27,31,35,39-décaméthyl-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-tétracontadécaényl]-5,6-diméthoxy-3-méthylbenzène-1,4-dione (isomère (*Z*) de l'ubidécarénone).

01/2008:0461

UNDÉCYLÉNIQUE (ACIDE)

Acidum undecylenicum



$C_{11}H_{20}O_2$ M_r 184,3

[112-38-9]

DÉFINITION

Acide undéc-10-énoïque.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : masse cristalline blanche ou jaune très pâle ou liquide incolore ou jaune pâle.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, dans les huiles grasses et dans les huiles essentielles.

IDENTIFICATION

A. Indice de réfraction (*2.2.6*) : 1,447 à 1,450, déterminé à 25 ± 0,5 °C.

B. Point de solidification (*2.2.18*) : 21 °C à 24 °C.

C. Chauffez à reflux pendant 10 min 2,0 g d'acide undécylénique dans 2 mL d'*aniline R* récemment distillée. Laissez refroidir et ajoutez 30 mL d'*éther R*. Agitez avec 3 fois 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, puis avec 20 mL d'*eau R*. Evaporez la phase organique à siccité au bain-marie. Faites cristalliser le résidu à 2 reprises dans l'*éthanol à 70 pour cent V/V R* et séchez les cristaux sous vide pendant 3 h. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 66 °C à 68 °C.

D. Dissolvez 0,1 g d'acide undécylénique dans un mélange de 2 mL d'*acide sulfurique dilué R* et de 5 mL d'*acide acétique glacial R*. Ajoutez, goutte à goutte, 0,25 mL de *solution de permanganate de potassium R*. La solution de permanganate de potassium se décolore.

ESSAI

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 10.

Graisses, huiles minérales. A 1,0 g d'acide undécylénique, ajoutez 5 mL de *solution de carbonate de sodium R* et 25 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition pendant 3 min. La solution chaude n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*).

Acides hydrosolubles. Agitez pendant 2 min 1,0 g d'acide undécylénique avec 20 mL d'*eau R* chauffée à 35-45 °C. Refroidissez et filtrez la phase aqueuse sur un filtre mouillé. A 10 mL du filtrat, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Degré d'insaturation. Dissolvez 85,0 mg d'acide undécylénique dans un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 30 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez par le *bromure-bromate 0,0167 M* en présence de 0,05 mL de *solution de carmin d'indigo R1* ajouté en fin de titrage, jusqu'à virage du bleu au jaune. Le titrage nécessite 8,9 mL à 9,4 mL de *bromure-bromate 0,0167 M*. Effectuez un titrage à blanc.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 0,50 g d'acide undécylénique.

DOSAGE

Dissolvez 0,750 g d'acide undécylénique dans 10 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,5 M* en présence de 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* jusqu'à coloration rose.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,5 M* correspond à 92,14 mg de $C_{11}H_{20}O_2$.

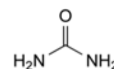
CONSERVATION

En récipient non métallique, à l'abri de la lumière.

01/2008:0743
corrigé 6.0

URÉE

Ureum



CH_4N_2O M_r 60,1

[57-13-6]

DÉFINITION

Carbamide.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux transparents, légèrement hygroscopiques.

Solubilité : très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 132 °C à 135 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *urée SCR.*

C. Dissolvez 0,1 g d'urée dans 1 mL d'*eau R*. Ajoutez 1 mL d'*acide nitrique R*. Il se forme un précipité cristallin blanc.

D. Chauffez 0,5 g d'urée dans un tube à essai jusqu'à liquéfaction et opalescence du liquide obtenu. Refroidissez puis dissolvez dans un mélange de 1 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et de 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,05 mL de *solution de sulfate de cuivre R*. Il apparaît une coloration violet-rouge.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g d'urée dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

A 2,5 mL de solution S, ajoutez 7,5 mL d'*eau R*.

Alcalinité. A 2,5 mL de solution S, ajoutez 7,5 mL d'*eau R*, 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,4 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rouge à orangé.

Biuret : au maximum 0,1 pour cent.

A 10 mL de solution S, ajoutez 5 mL d'*eau R*, 0,5 mL d'une solution de *sulfate de cuivre R* à 5 g/L et 0,5 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. Laissez reposer pendant 5 min. S'il se développe une coloration violet-rouge, elle n'est pas plus intense que celle d'une solution témoin préparée simultanément et dans les mêmes conditions avec 10 mL d'une solution de *biuret R* à 0,2 g/L.

Ammonium (*2.4.1*) : au maximum 500 ppm, déterminé sur 0,1 mL de solution S.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai limite A. Préparez le témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 1 h sur 1,000 g d'urée.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'urée.

DOSAGE

Dissolvez 0,2000 g d'urée dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Introduisez 1,0 mL de cette solution dans un matras à minéralisation. Ajoutez 4 g d'un mélange pulvérisé de 100 g de *sulfate dipotassique R*, de 5 g de *sulfate de cuivre R* et de 2,5 g de *sélénium R* et 3 billes de verre. Entraînez les particules solides adhérant au col du matras par lavage avec 5 mL d'*acide sulfurique R* versés le long des parois. Mélangez le contenu par un mouvement circulaire. Obturez le matras de façon non hermétique, par exemple à l'aide d'une ampoule piriforme de verre soufflé, pour éviter une perte excessive d'acide sulfurique. Chauffez d'abord progressivement, puis augmentez la température jusqu'à forte ébullition avec condensation de l'acide sulfurique sur le col du matras ; prenez des précautions pour éviter que la partie supérieure du matras soit surchauffée. Continuez à chauffer pendant 30 min. Laissez refroidir, dissolvez la partie solide en ajoutant avec précaution 25 mL d'*eau R* au mélange, refroidissez de nouveau et placez dans un appareil à distiller par entraînement à la vapeur. Ajoutez 30 mL de *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R* et distillez immédiatement en faisant passer la vapeur dans le mélange. Recueillez le distillat dans 15 mL d'une solution d'*acide borique R* à 40 g/L auxquels ont été ajoutés 0,2 mL d'*indicateur mixte au rouge de méthyle R* et un volume d'*eau R* suffisant pour que la partie terminale du réfrigérant plonge dans le mélange. Vers la fin de la distillation, abaissez le récipient collecteur afin que la partie terminale du réfrigérant soit au-dessus de la surface du mélange. Veillez à ce que l'eau condensée sur la surface extérieure du réfrigérant ne se mélange pas au contenu du récipient collecteur. Titrez le distillat par l'*acide sulfurique 0,01 M*.

1 mL d'*acide sulfurique 0,01 M* correspond à 0,6006 mg de CH_4N_2O.

CONSERVATION

En récipient étanche.

01/2008:0958

UROFOLLITROPINE

Urofollitropinum

[97048-13-0]

DÉFINITION

L'urofollitropine est une préparation sèche contenant des gonadotropines ménopausiques obtenues à partir de l'urine de femmes ménopausées. Elle possède une activité folliculo-stimulante et ne possède pas ou pratiquement pas d'activité lutéinisante. L'activité de l'urofollitropine est au minimum de 90 Unités Internationales d'hormone folliculo-stimulante (hFSH) par milligramme. Le rapport entre le nombre d'unités d'hormone lutéinisante stimulatrice des cellules interstitielles [hLH(ICSH)] et le nombre d'unités d'hormone folliculo-stimulante n'est pas supérieur à 1/60.

PRODUCTION

L'urofollitropine peut être préparée par un procédé approprié de fractionnement comprenant une chromatographie d'immunoaffinité.

CARACTÈRES

Aspect : poudre sensiblement blanche ou faiblement jaunâtre.

Solubilité : soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

L'urofollitropine provoque l'hypertrophie des ovaires chez les rates impubères lorsqu'elle est injectée selon les indications du titrage.

ESSAI

Antigènes de virus de l'hépatite. Examinez l'urofollitropine par une technique immunochimique de sensibilité appropriée (*2.7.1*). Aucun antigène de virus de l'hépatite n'est décelé.

Antigène du VIH. Examinez l'urofollitropine par une technique immunochimique de sensibilité appropriée (*2.7.1*). L'antigène du VIH n'est pas décelé.

Activité lutéinisante résiduelle. Les Unités Internationales d'activité FSH et LH correspondent respectivement à l'activité FSH et à l'activité LH de quantités données de l'étalon international d'hormone folliculo-stimulante et d'hormone lutéinisante (hormone de stimulation des cellules interstitielles) humaines, qui est constitué par un mélange d'extrait cryodesséché d'urine de femmes ménopausées et de lactose. La correspondance entre les Unités Internationales et l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé. Utilisez des rates impubères âgées d'environ 21 jours en veillant à ce que la différence de masse entre l'animal le plus lourd et l'animal le plus léger ne dépasse pas 10 g. Répartissez les rates au hasard en 4 groupes égaux d'au moins 6 animaux. Si des nichées de 4 sont disponibles, placez au hasard une rate de chaque nichée dans chaque groupe en ayant soin de marquer l'origine de l'animal.

A chacune des rates, administrez par voie sous-cutanée, dans 0,5 mL de *solution saline tamponnée phosphate-albumine*

pH 7,2 R, 50 UI de *gonadotropine sérique R* le premier jour et 25 UI de *gonadotropine chorionique R* le quatrième jour.

Choisissez 3 doses de la préparation de référence telles que la plus faible produise une certaine diminution de la teneur en acide ascorbique ovarien chez toutes les rates et que la plus forte ne produise pas la diminution maximale de la teneur en acide ascorbique ovarien chez la totalité des rates. Utilisez des doses en progression géométrique. Il est possible, en première approximation, d'essayer des doses globales de 0,5 UI, 1,0 UI et 2,0 UI, mais les doses à utiliser dépendent de la sensibilité des animaux.

Choisissez une dose de la préparation à examiner dont l'activité folliculo-stimulante (hFSH) attendue soit de 60 *X* UI, *X* étant le nombre d' UI d'activité lutéinisante (hLH) contenues dans la dose médiane de la préparation de référence.

Dissolvez respectivement les quantités totales de la préparation à examiner et de la préparation de référence dans 1,0 mL de *solution saline tamponnée phosphate-albumine pH 7,2 R*. Administrez-les par voie intraveineuse caudale aux différents groupes de rates, 6 jours après l'injection de gonadotropine chorionique. Exactement 4 h après l'injection, euthanasiez les rates et prélevez leurs ovaires. Eliminez éventuellement les liquides et tissus étrangers et pesez les ovaires immédiatement.

Traitez séparément les 2 ovaires combinés de chaque rate comme suit : broyez et homogénéisez dans les 2 min, dans une solution récemment préparée d'*acide métaphosphorique R* à 25 g/L, à une température de 4 °C et complétez à 7 mL avec la même solution. Laissez reposer pendant 30 min à 4 °C, puis centrifugez à la même température à 2500 *g*, et filtrez si nécessaire le surnageant à travers un filtre de 0,22 µm.

Préparez extemporanément un mélange de 2 mL d'une solution d'*acétate de sodium R* à 45,3 g/L ajustée à pH 7 avec de l'*acide acétique R*, de 3 mL d'*eau R* et de 2 mL de *solution étalon de dichlorophénolindophénol R*. Mélangez 2 mL de cette solution avec 2 mL du surnageant limpide. 30 s après avoir mélangé, mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution au maximum à environ 520 nm. Utilisez comme témoin, une solution d'une teneur connue en *acide L-ascorbique SCR* dans une solution d'*acide métaphosphorique R* à 25 g/L, traité de la même façon.

Calculez la quantité d'acide ascorbique à partir de la droite d'étalonnage de l'acide ascorbique obtenue, et exprimez-la en milligrammes pour 0,1 g d'ovaire pour obtenir la teneur en acide ascorbique des ovaires. Calculez la moyenne et la variance des teneurs obtenues pour chacune des rates traitées avec la préparation à examiner.

Pour chacun des groupes traités avec des doses différentes de la préparation de référence, portez sur un graphique la teneur moyenne en acide ascorbique des ovaires en fonction du logarithme de la dose injectée et effectuez une analyse de régression de la teneur en acide ascorbique par rapport au logarithme de la dose, par les méthodes d'analyse usuelles (moindres carrés).

L'essai n'est valable que si :

– la pente *b* de la droite de régression est significative à un niveau de probabilité de 5 pour cent,

– pour les groupes traités par la préparation de référence la somme des carrés due à la régression linéaire est égale ou supérieure à 95 pour cent de la somme des carrés de la teneur en acide ascorbique,

– la variance de la teneur en acide ascorbique au sein du groupe traité par la préparation à examiner ne présente pas de différence significative à un niveau de probabilité de 5 pour cent, par rapport à la variance de la teneur en acide ascorbique au sein des groupes traités par la préparation de référence.

La teneur en acide ascorbique moyenne des ovaires des rates traitées avec la préparation à examiner n'est pas significativement plus basse, à un niveau de probabilité de 5 pour cent, que la teneur en acide ascorbique attendue (calculée d'après l'équation de régression) des ovaires des rates traitées avec la dose médiane de la préparation de référence.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 5,0 pour cent.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14, Méthode C*) : moins de 0,40 UI par UI d'urofollitropine, si l'urofollitropine est destinée à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

TITRAGE

L'activité folliculo-stimulante de l'urofollitropine est évaluée par comparaison, dans des conditions données, de sa capacité d'induire une hypertrophie de la masse des ovaires de rates impubères traitées par la gonadotropine chorionique et de la capacité de l'étalon international d'hormone humaine folliculo-stimulante et d'hormone humaine lutéinisante, obtenues à partir d'urine ou d'une préparation de référence titrée en Unités Internationales, d'induire un même effet. Les Unités Internationales, de FSH et de LH correspondent aux activités de quantités données de l'étalon international d'hormone humaine folliculo-stimulante et d'hormone humaine lutéinisante stimulatrice des cellules intersticielles, constitué par un mélange d'extrait cryodesséché d'urine de femmes ménopausées et de lactose. La correspondance entre les Unités Internationales et l'étalon international est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Utilisez des rates impubères provenant de la même souche et agées de 19 à 28 jours en veillant à ce que la différence d'âge ne dépasse pas 3 jours et à ce que la différence de masse entre l'animal le plus lourd et l'animal le plus léger ne dépasse pas 10 g. Répartissez les rates au hasard en 6 groupes égaux d'au moins 5 animaux. Si des nichées de 6 sont disponibles, placez une rate de chaque nichée dans chaque groupe en ayant soin de marquer l'origine de l'animal.

Choisissez 3 doses de la préparation de référence et 3 doses de la préparation à examiner telles que la plus petite d'entre elles produise une réponse positive chez quelques-unes des rates et que la plus forte ne produise pas la réponse maximale chez l'ensemble des rates. Utilisez des doses en progression géométrique. Dans un essai préliminaire, essayez des doses totales de 1,5 UI, 3,0 UI et 6,0 UI ; les doses à retenir dépendent de la sensibilité des animaux utilisés, qui peut varier considérablement.

Dissolvez respectivement les quantités totales de la préparation à examiner et de la préparation de référence correspondant aux doses journalières à utiliser, sous un volume d'environ 0,5 mL par dose journalière dans la *solution saline tamponnée phosphate-albumine pH 7,2 R* contenant au minimum 14 UI de gonadotropine chorionique par dose journalière afin d'assurer une réaction lutéinisante complète des ovaires. Ajoutez une substance antimicrobienne appropriée telle que le phénol à une concentration de 4 g/L ou le thiomersal à une concentration de 0,02 g/L. Conservez les solutions à 5 ± 3 °C.

Administrez par voie sous-cutanée, à chaque rate, la dose journalière attribuée à son groupe. Répétez l'injection de chaque dose 24 h et 48 h après la première injection. Environ 24 h après la dernière injection, euthanasiez les rates et prélevez les ovaires. Eliminez les liquides et les tissus étrangers annexes éventuels et pesez immédiatement les 2 ovaires de chaque rate. Calculez les résultats par les méthodes statistiques habituelles sur la base de la masse combinée des 2 ovaires de chaque rate. (Un titrage plus précis peut être réalisé par l'introduction d'une correction appropriée à la masse de l'organe en question par rapport à la masse corporelle de l'animal dont il a été retiré ; une analyse de covariance peut être effectuée).

L'activité estimée n'est pas inférieure à 80 pour cent ni supérieure à 125 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance de l'activité estimée (P = 0,95) ne sont pas inférieures à 64 pour cent ni supérieures à 156 pour cent de l'activité indiquée.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière et à une température de 2 °C à 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche et à fermeture inviolable.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– l'activité exprimée en Unités Internationales d'hormone folliculo-stimulante contenues dans chaque récipient,
– l'activité exprimée en Unités Internationales d'hormone folliculo-stimulante par milligramme.

01/2008:0695

UROKINASE

Urokinasum

[9039-53-6]

DÉFINITION

Enzyme, obtenue à partir d'urine humaine, qui active le plasminogène. L'urokinase est un mélange de deux formes moléculaires, l'une (MME) de masse moléculaire élevée (M_r 54 000) et l'autre (MMF) de masse moléculaire faible (M_r 33 000), avec une prédominance de la forme de masse moléculaire élevée.

Activité : au minimum 70 000 UI par milligramme de protéine.

PRODUCTION

L'urokinase est produite dans des conditions validées destinées à réduire ou éliminer le taux de substances vaso-actives.

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau.

IDENTIFICATION

A. Dans 2 tubes à hémolyse placés dans un bain-marie à 37 °C, introduisez séparément 0,5 mL de plasma humain citraté et 0,5 mL de plasma bovin citraté. Ajoutez dans chacun des tubes 0,1 mL d'une solution d'urokinase dans la *solution tampon phosphate pH 7,4 R* correspondant à 1000 UI/mL et 0,1 mL d'une *solution de thrombine humaine R* dans la *solution tampon phosphate pH 7,4 R* correspondant à 20 UI/mL. Agitez immédiatement. Observez dans chacun des tubes la formation d'un caillot qui est lysé dans les 30 min qui suivent.
B. Effectuez une identification à l'aide d'une méthode d'immunodiffusion appropriée.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 10 mg d'urokinase dans 10 mL d'*eau R*.

Antigène de surface de l'hépatite B. Examinez l'urokinase par une technique de sensibilité appropriée telle qu'un essai radioimmunologique. L'antigène de surface de l'hépatite B n'est pas décelé.

Agents thromboplastiques.

Solutions à examiner. Dissolvez des quantités appropriées d'urokinase dans la *solution tampon barbital pH 7,4 R* de façon à obtenir des solutions contenant 5000 UI/mL, 2500 UI/mL, 1250 UI/mL, 625 UI/mL et 312 UI/mL.

Dans une série de 6 tubes à hémolyse d'un diamètre intérieur de 1 cm, introduisez séparément 0,1 mL de *plasma citraté de lapin R*. A 5 des tubes, ajoutez séparément 0,1 mL de l'une des solutions à examiner. Au sixième tube (blanc), ajoutez 0,1 mL de *solution tampon barbital pH 7,4 R*. Maintenez les tubes à une température de 25 ± 0,5 °C pendant 5 min, puis ajoutez 0,1 mL d'une solution de *chlorure de calcium R* à 3,675 g/L. Mesurez avec un chronomètre le temps de coagulation pour chacun des 6 tubes. Portez sur un graphique la réduction du temps de recalcification (temps de coagulation à blanc moins le temps de coagulation mesuré) par rapport au logarithme de la concentration en Unités Internationales d'urokinase. Tracez la droite la plus appropriée par rapport aux 5 points et extrapolez-la jusqu'à son intersection avec l'axe log-concentration.

L'activité urokinase au point d'intersection, qui représente la concentration limite d'activité coagulante (activité coagulante zéro), n'est pas inférieure à 150 UI/mL.

Fractions moléculaires. Chromatographie d'exclusion (*2.2.30*).

Solution à examiner. Dissolvez environ 1 mg d'urokinase dans 1,0 mL de *solution tampon phosphate pH 8,0 (0,02 M) R*. Préparez la solution extemporanément.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,9 m, Ø = 16 mm,
– *phase stationnaire* : *dextrane réticulé pour chromatographie R3*,
– *température* : 5 °C.

Phase mobile : solution de *chlorure de sodium R* à 17,5 g/L dans la *solution tampon phosphate pH 8,0 (0,02 M) R*.

Débit : 0,1 mL/min.

Déposez la solution à examiner au sommet de la colonne et rincez 2 fois avec des quantités de 0,5 mL de tampon, puis procédez à l'élution. L'éluat peut être recueilli par fractions de 1 mL. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum à 280 nm et portez sur un graphique les valeurs obtenues. A partir des minimums situés avant le pic MME, entre les pics MME et MMF et après le pic MMF, tracez les perpendiculaires vers l'axe des abscisses, pour identifier les fractions dont il faut tenir compte pour calculer le rapport d'activité MME/MMF. Rassemblez toutes les fractions MME et, séparément, toutes les fractions MMF. Déterminez séparément l'activité urokinase en UI de chacune des fractions rassemblées, selon la méthode décrite sous Titrage. Le rapport de l'activité urokinase de la fraction MME à celle de la fraction MMF n'est pas inférieure à 2,0.

Protéines totales. Effectuez le dosage de l'azote sur 10 mg d'urokinase après minéralisation par l'acide sulfurique (*2.5.9*). Calculez la quantité de protéines en multipliant le résultat par 6,25.

Pyrogènes (*2.6.8*). L'urokinase destinée à la fabrication des préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des pyrogènes satisfait également à l'essai des pyrogènes. Injectez à chaque lapin, par kilogramme de masse corporelle, 1,0 mL d'une solution contenant 20 000 UI d'urokinase par millilitre de solution stérile de *chlorure de sodium R* à 9 g/L.

TITRAGE

L'activité de l'urokinase est évaluée par comparaison de sa capacité à activer le plasminogène pour former de la plasmine et de celle d'une préparation de référence d'urokinase étalonnée en Unités Internationales : la quantité de plasmine formée est déterminée par la mesure du temps de lyse d'un caillot de fibrine, dans des conditions données.

L'Unité Internationale correspond à l'activité d'une quantité donnée de la préparation internationale de référence qui est constituée d'urokinase cryodesséchée et de lactose. La correspondance entre l'Unité Internationale et la préparation internationale de référence est indiquée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Sauf indication contraire, toutes les solutions et dilutions utilisées dans le titrage sont préparées avec la *solution tampon phosphate pH 7,4 R* contenant 30 g/L d'*albumine bovine R*.

Solution à examiner. Préparez une solution d'urokinase de façon à obtenir une activité présumée de 1000 UI/mL.

Solution témoin. Préparez une solution d'une préparation de référence de façon à obtenir une activité de 1000 UI/mL.

La solution à examiner et la solution témoin sont conservées dans de l'eau glacée pendant 6 h au maximum.

Préparez une série de 3 dilutions de la solution témoin en progression géométrique de raison 1,5 en veillant à ce que le temps de lyse le plus long soit inférieur à 20 min et que le temps de lyse le plus court soit supérieur à 3 min. Préparez une série analogue de 3 dilutions de la solution à examiner. Les dilutions sont conservées dans de l'eau glacée pendant 1 h au maximum.

Utilisez 24 tubes à essai d'un diamètre de 8 mm. Placez ces tubes dans de l'eau glacée après les avoir étiquetés T_1, T_2, T_3 pour les dilutions de la solution à examiner et S_1, S_2, S_3 pour les dilutions de la solution témoin à raison de 4 tubes par dilution. Dans chacun des tubes, introduisez 0,2 mL de la dilution correspondante, 0,2 mL de *solution tampon phosphate pH 7,4 R* contenant 30 g/L d'*albumine bovine R* et 0,1 mL d'une *solution de thrombine humaine R* correspondant à au moins 20 UI/mL. Placez les tubes dans un bain-marie à 37 °C et laissez-les reposer pendant 2 min pour atteindre la stabilité thermique. Au fond du premier tube, introduisez 0,5 mL d'une solution d'*euglobulines bovines R* à 10 g/L à l'aide d'une pipette automatique de façon à mélanger le contenu du tube. A 5 s d'intervalle, introduisez successivement dans les tubes suivants 0,5 mL d'une solution d'*euglobulines bovines R* à 10 g/L. A l'aide d'un chronomètre, mesurez en secondes et pour chaque tube, la durée entre l'addition de la solution d'euglobulines bovines et la lyse du caillot formé.

Portez sur un graphique logarithmique les temps de lyse obtenus avec la préparation à examiner et ceux obtenus avec la préparation de référence en fonction de la concentration et calculez l'activité de la préparation à examiner par les méthodes statistiques habituelles.

L'activité estimée n'est pas inférieure à 90 pour cent ni supérieure à 111 pour cent de l'activité indiquée. Les limites de confiance (P = 0,95) de l'activité estimée ne sont pas inférieures à 80 pour cent ni supérieures à 125 pour cent de l'activité indiquée.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à une température ne dépassant pas 8 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

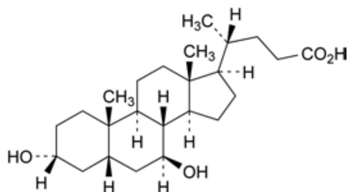
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le nombre d'Unités Internationales d'activité urokinase par milligramme de protéine.

04/2010:1275

URSODÉSOXYCHOLIQUE (ACIDE)

Acidum ursodeoxycholicum



$C_{24}H_{40}O_4$ M_r 392,6

[128-13-2]

DÉFINITION

Acide 3α,7β-dihydroxy-5β-cholan-24-oïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, peu soluble dans l'acétone, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

F : environ 202 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Comparaison : *acide ursodésoxycholique SCR*.

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de l'impureté C.

   Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez environ 10 mg d'acide ursodésoxycholique dans 1 mL d'*acide sulfurique R*. Ajoutez 0,1 mL de *solution de formaldéhyde R* et laissez reposer pendant 5 min. Ajoutez 5 mL d'*eau R*. La suspension obtenue est bleu-vert.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 58,0 à + 62,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,500 g d'acide ursodésoxycholique dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Impureté C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *eau R, acétone R* (10:90 *V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,40 g d'acide ursodésoxycholique dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 40 mg d'*acide ursodésoxycholique SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 20 mg d'*acide lithocholique SCR* (impureté C) dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants (solution A). Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). A 5 mL de solution A, ajoutez 10 mg d'*acide chénodésoxycholique SCR* (impureté A) et complétez à 50 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acétone R, chlorure de méthylène R* (1:30:60 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à 120 °C pendant 10 min.

Détection : pulvérisez immédiatement une solution d'*acide phosphomolybdique R* à 47,6 g/L dans un mélange de 1 volume d'*acide sulfurique R* et de 20 volumes d'*acide acétique glacial R*, puis chauffez à 120 °C jusqu'à apparition de taches bleues sur fond plus clair.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Limite : solution à examiner (a) :

– *impureté C* : s'il apparaît une tache due à l'impureté C, elle n'est pas plus intense que la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *méthanol R*, phase mobile (10:90 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 60 mg d'acide ursodésoxycholique dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon d'*acide ursodésoxycholique pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A et H) dans 1,0 mL du mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 40 °C ± 1 °C.

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'*acétonitrile R*, 37 volumes d'une solution de *phosphate monosodique R* à 0,78 g/L ajusté à pH 3 avec de l'*acide phosphorique R*, et 40 volumes de *méthanol R*.

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : réfractomètre à 35 ± 1 °C.

Injection : 150 µL.

Enregistrement : 4 fois le temps de rétention de l'acide ursodésoxycholique.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec l'*acide ursodésoxycholique pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A et H.

Rétention relative par rapport à l'acide ursodésoxycholique (temps de rétention = environ 14 min) : impureté H = environ 0,9 ; impureté A = environ 2,8.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté H et à l'acide ursodésoxycholique.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 10 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 15 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g d'acide ursodésoxycholique satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acide ursodésoxycholique.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide ursodésoxycholique.

DOSAGE

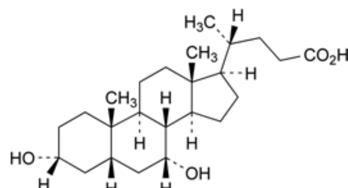
Dissolvez 0,350 g d'acide ursodésoxycholique dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* préalablement neutralisé en présence de 0,2 mL de *solution de phénolphtaléine R*. Ajoutez 50 mL d'*eau R* et titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* jusqu'à virage au rose.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 39,26 mg de $C_{24}H_{40}O_4$.

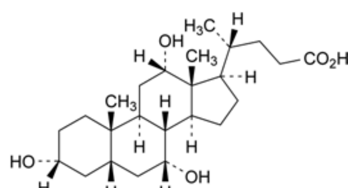
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, C.

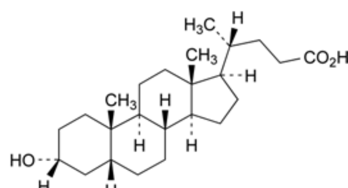
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: B, D, E, F, G, H, I.*



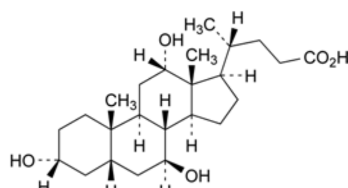
A. acide 3α,7α-dihydroxy-5β-cholan-24-oïque (acide chénodésoxycholique),



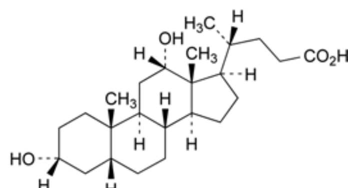
B. acide 3α,7α,12α-trihydroxy-5β-cholan-24-oïque (acide cholique),



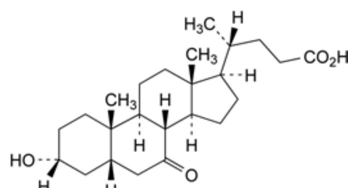
C. acide 3α-hydroxy-5β-cholan-24-oïque (acide lithocholique),



D. acide 3α,7β,12α-trihydroxy-5β-cholan-24-oïque (acide ursocholique),

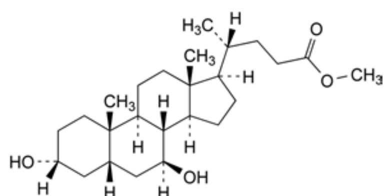


E. acide 3α,12α-dihydroxy-5β-cholan-24-oïque (acide désoxycholique),

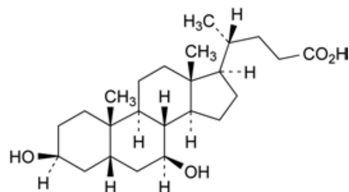


F. acide 3α-hydroxy-7-oxo-5β-cholan-24-oïque,

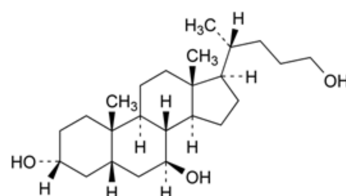
Monographies T-Z



G. 3α,7β-dihydroxy-5β-cholan-24-oate de méthyle,



H. acide 3β,7β-dihydroxy-5β-cholan-24-oïque,



I. 5β-cholane-3α,7β,24-triol.

V

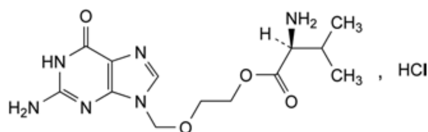
Valaciclovir (chlorhydrate de) anhydre.. 3415
Valine.. 3418
Valnémuline (chlorhydrate de) pour usage vétérinaire.. 3419
Valproïque (acide).. 3420
Valsartan.. 3421
Vancomycine (chlorhydrate de).. 3423
Vanilline.. 3424
Vaseline blanche.. 3425
Vaseline jaune.. 3426
Vécuronium (bromure de).. 3427
Védaprofène pour usage vétérinaire 3428
Venlafaxine (chlorhydrate de).. 3429
Vérapamil (chlorhydrate de).. 3431
Vinblastine (sulfate de).. 3432
Vincristine (sulfate de).. 3433
Vindésine (sulfate de).. 3435
Vinorelbine (tartrate de).. 3437
Vinpocétine 3439
Vitamine A.. 3440
Vitamine A synthétique (concentrat de), forme huileuse.. 3442
Vitamine A synthétique (concentrat de), forme pulvérulente.. 3443
Vitamine A synthétique (concentrat de), solubilisat/émulsion.. 3444

Monographies T-Z

01/2011:1768

VALACICLOVIR (CHLORHYDRATE DE) ANHYDRE

Valacicloviri hydrochloridum anhydricum



$C_{13}H_{21}ClN_6O_4$ M_r 360,8
[124832-27-5]

DÉFINITION

Chlorhydrate de L-valinate de 2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)méthoxy]éthyle.

Teneur : 95,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

Le chlorhydrate de valaciclovir anhydre présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Effectuez, au choix, les identifications A, B, C ou A, B, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de valaciclovir anhydre SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*éthanol anhydre R*. Evaporez à siccité dans un dessiccateur sous vide poussé, en présence de *pentoxyde de diphosphore R*. Enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Le chlorhydrate de valaciclovir anhydre donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

C. Le chlorhydrate de valaciclovir anhydre satisfait à la limite donnée pour l'impureté R dans l'essai A des substances apparentées.

D. Angle de rotation optique (*2.2.7*) : lévogyre.

Dissolvez 2,50 g de chlorhydrate de valaciclovir anhydre dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

ESSAI

Impuretés E, F et G. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de valaciclovir anhydre dans 2 mL d'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*impureté D de valaciclovir SCR*, 5,0 mg d'*impureté E de valaciclovir SCR*, 5,0 mg d'*impureté G de valaciclovir SCR* et 8,4 mg de *para-toluènesulfonate d'impureté F de valaciclovir SCR* dans un mélange de 2 mL d'*eau R* et de 6 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* puis complétez à 10,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Solution témoin (b). Prélevez 3,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Solution témoin (d). Prélevez 0,5 mL de solution témoin (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*éthanol à 96 pour cent R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R* (2-10 µm).

Prétraitement : lavez la plaque avec du *méthanol R* jusqu'à ce que le solvant ait migré sur au minimum les 4/5 de la plaque ; laissez sécher la plaque.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, tétrahydrofurane R, méthanol R, chlorure de méthylène R* (3:12:34:54 *V/V/V/V*) ; utilisez de la phase mobile récemment préparée.

Dépôt : 4 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b), (c) et (d).

Développement : sur les 4/5 de la plaque.

Séchage : dans un courant d'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm pour les impuretés E et G ; pulvérisez une solution de *fluorescamine R* à 0,1 g/L dans du *chlorure d'éthylène R* et examinez en lumière ultraviolette à 365 nm pour l'impureté F.

Facteurs de retardement : impureté A = environ 0 ; impureté B = environ 0,2 ; valaciclovir = environ 0,3 ; impureté C = environ 0,5 ; impureté D = environ 0,6 ; impureté E = environ 0,7 ; impureté F = environ 0,75 ; impureté G = environ 0,79. L'impureté C est masquée par le front de migration de la tache due au valaciclovir. Une possible co-élution des impuretés F et G n'affecte pas leur quantification car elles sont visualisées différemment.

Conformité du système : les chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (b), (c) et (d) examinés en lumière ultraviolette à 254 nm présentent 3 taches nettement séparées dues aux impuretés D, E et G.

Limites :

- *impureté E* : s'il apparaît une tache due à l'impureté E, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
- *impureté F* : s'il apparaît une tache due à l'impureté F, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent, calculé sous forme de sel de chlorhydrate),
- *impureté G* : s'il apparaît une tache due à l'impureté G, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,05 pour cent).

Substances apparentées.

A. Impuretés A, B, I et R. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de valaciclovir anhydre dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,5 pour cent *V/V* et complétez à 100,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *valaciclovir pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, H, I, J, M et R) dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,5 pour cent *V/V* et complétez à 5,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (b). Dissolvez 50,0 mg de *chlorhydrate de valaciclovir anhydre SCR* dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,5 pour cent *V/V* et complétez à 100,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (c). Prélevez 3,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,5 pour cent *V/V*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,5 pour cent *V/V*.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice à éther-couronne pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 10 °C.

Phase mobile : *acide perchlorique R, méthanol R, eau R* (0,5:5:95 *V/V/V*).

Débit : 0,75 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner et de solution témoin (a).

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du valaciclovir.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *valaciclovir pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A + B, C + R, D, I et M.

Rétention relative par rapport au valaciclovir (temps de rétention = environ 21 min) : impuretés A et B = environ 0,2 ; impureté I = environ 0,4 ; impuretés C et R = environ 0,6 ; impureté D = environ 0,7 ; impureté M = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (a)

– *rapport pic/vallée* : au minimum 1,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû aux impuretés C et R.

Limites :

- *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic des impuretés A et B par 0,7,
- *impureté R* : au maximum 3,0 pour cent ; pour le calcul, soustraire la teneur en impureté C déterminée dans l'essai B des substances apparentées de la teneur en impuretés C et R qui coéluent, comme déterminé dans cet essai,
- *somme des impuretés A et B* : au maximum 2,0 pour cent,
- *impureté I* : au maximum 0,2 pour cent,
- *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,03 pour cent) ; ne tenez compte que des pics dus aux impuretés A + B, C + R et I.

B. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation. *Utilisez les solutions dans les 24 h suivant leur préparation.*

Mélange de solvants : *éthanol à 96 pour cent R*, *eau R* (20:80 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de chlorhydrate de valaciclovir anhydre dans le mélange de solvants et complétez à 100 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *valaciclovir pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés A, B, C, D, H, I, J, M et R) dans le mélange de solvants et complétez à 5,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice phénylhexylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
- *température* : 15 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : *acide trifluoracétique R*, *eau R* (2:1000 *V/V*),
- *phase mobile B* : *acide trifluoracétique R*, *méthanol R2* (2:1000 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	90	10
5 - 35	90 → 60	10 → 40

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *valaciclovir pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B, C, D, H, I, J et M.

Rétention relative par rapport au valaciclovir (temps de rétention = environ 19 min) : impureté A = environ 0,3 ; impureté B = environ 0,4 ; impureté H = environ 0,5 ; impureté C = environ 1,06 ; impureté I = environ 1,09 ; impureté D = environ 1,2 ; impureté J = environ 1,3 ; impureté M = environ 1,6.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *rapport pic/vallée* : au minimum 2,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au valaciclovir,
- le chromatogramme obtenu est semblable au chromatogramme fourni avec le *valaciclovir pour conformité du système SCR*.

Limites :

- *impureté M* : au maximum 1,5 pour cent,
- *impureté D* : au maximum 0,5 pour cent,
- *impureté C* : au maximum 0,3 pour cent,
- *impureté H* : au maximum 0,1 pour cent,
- *impureté J* : au maximum 0,1 pour cent,
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,05 pour cent,
- *limite d'exclusion* : 0,6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,03 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus aux impuretés A, B et I.

Limite :

– *total pour les essais A et B* : au maximum 5,0 pour cent.

Chlorure : 9,4 à 9,9 pour cent (substance anhydre et exempte de solvants).

Dissolvez 0,350 g de chlorhydrate de valaciclovir anhydre dans 100 mL d'*eau R* et ajoutez 0,2 mL d'*acide nitrique R*. Titrez par le *nitrate d'argent 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*) en utilisant une électrode indicatrice d'argent et une électrode de référence argent-chlorure d'argent ou une électrode d'argent combinée. Eliminez le résultat du premier titrage qui ne sert qu'au conditionnement des électrodes. Effectuez un essai à blanc.

1 mL de *nitrate d'argent 0,1 M* correspond à 3,543 mg de Cl.

Palladium : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'émission atomique (*2.2.22, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,1 g de chlorhydrate de valaciclovir anhydre dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 2 pour cent *V/V* dans du *diméthylsulfoxyde R* et complétez à 10,0 mL avec la même solution.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir d'une solution de palladium contenant 1000 µg de Pd par millilitre, diluée avec la quantité nécessaire d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 2 pour cent *V/V* dans du *diméthylsulfoxyde R*.

Longueur d'onde : 340,5 nm.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g de chlorhydrate de valaciclovir anhydre dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,250 g de chlorhydrate de valaciclovir anhydre.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de valaciclovir anhydre.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai A des substances apparentées avec la modification suivante.

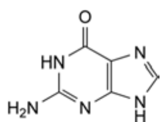
Injection : solution à examiner et solution témoin (b).

Calculez la teneur pour cent en $C_{13}H_{21}ClN_6O_4$ à partir de la teneur déclarée du *chlorhydrate de valaciclovir anhydre SCR*.

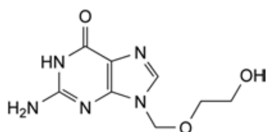
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, M, R.

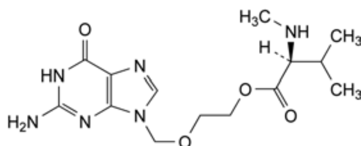
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: K, L, N, O, P, Q.*



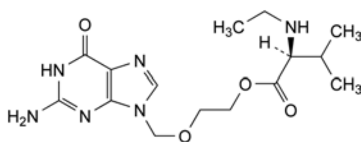
A. 2-amino-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one (guanine),



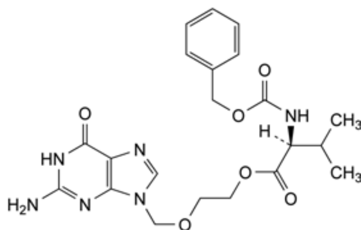
B. 2-amino-9-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one (aciclovir),



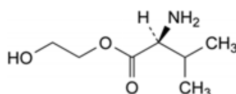
C. *N*-méthyl-L-valinate de 2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)méthoxy]éthyle,



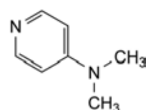
D. *N*-éthyl-L-valinate de 2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)méthoxy]éthyle,



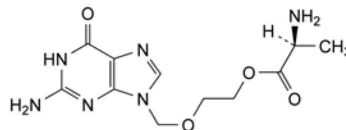
E. *N*-[(benzyloxy)carbonyl]-L-valinate de 2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)méthoxy]éthyle,



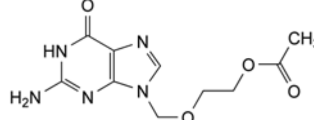
F. L-valinate de 2-hydroxyéthyle,



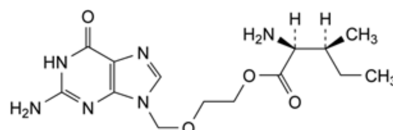
G. *N,N*-diméthylpyridin-4-amine,



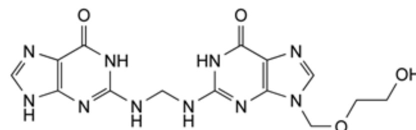
H. L-alaninate de 2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)méthoxy]éthyle,



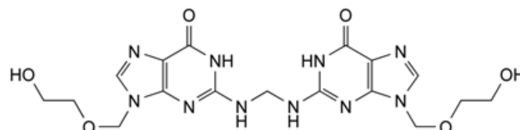
I. acétate de 2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)méthoxy]éthyle,



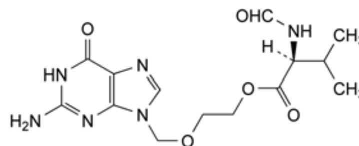
J. L-isoleucinate de 2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)méthoxy]éthyle,



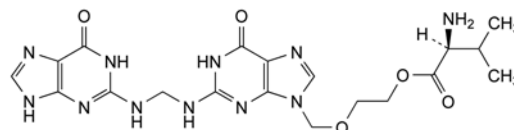
K. 9-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]-2-[[[(6-oxo-6,9-dihydro-1*H*-purin-2-yl)amino]méthyl]amino]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one,



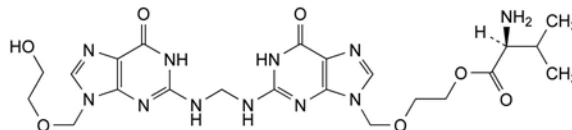
L. 2,2′-(méthylènediimino)bis[9-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one],



M. *N*-formyl-L-valinate de 2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)méthoxy]éthyle,

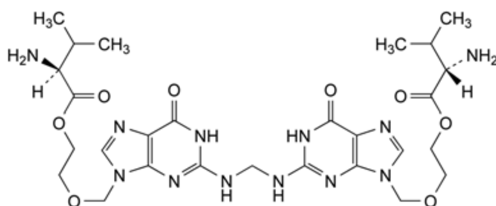


N. L-valinate de 2-[[6-oxo-2-[[[(6-oxo-6,9-dihydro-1*H*-purin-2-yl)amino]méthyl]amino]-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl]méthoxy]éthyle,

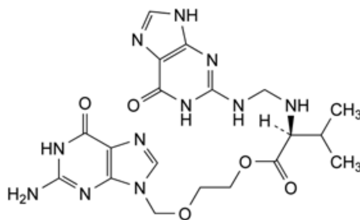


O. L-valinate de 2-[[2-[[[[9-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]-6-oxo-6,9-dihydro-1*H*-purin-2-yl]amino]méthyl]amino]-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl]méthoxy]éthyle,

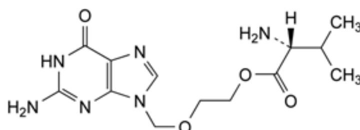
Monographies T-Z



P. di(L-valinate) de 2,2′-[méthylènebis[imino(6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purine-9,2-diyl)méthylèneoxy]]diéthyle,



Q. *N*-[[(6-oxo-6,9-dihydro-1*H*-purin-2-yl)amino]méthyl]-L-valinate de 2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)méthoxy]éthyle.

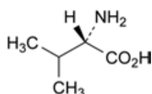


R. D-valinate de 2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9*H*-purin-9-yl)méthoxy]éthyle,

01/2008:0796
corrigé 6.0

VALINE

Valinum



$C_5H_{11}NO_2$ M_r 117,1
[72-18-4]

DÉFINITION

La valine contient au minimum 98,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide (*S*)-2-amino-3-méthylbutanoïque, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores, solubles dans l'eau, très peu solubles dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B.

Seconde identification : A, C.

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Examinez la valine par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *valine SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances décelables par la ninhydrine. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de valine dans de l'*eau R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*). Dissolvez 2,00 g de valine dans de l'*acide chlorhydrique R1* et complétez à 25,0 mL avec le même acide. Calculé par rapport à la substance desséchée, le pouvoir rotatoire spécifique est de + 26,5 à + 29,0.

Substances décelables par la ninhydrine. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,10 g de valine dans de l'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 10 mL avec le même acide.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *valine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 50 mL avec le même acide.

Solution témoin (b). Prélevez 5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin (c). Dissolvez 10 mg de *phénylalanine SCR* et 10 mg de *valine SCR* dans de l'*acide chlorhydrique 0,1 M* et complétez à 25 mL avec le même acide.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez sur un parcours de 15 cm avec un mélange de 20 volumes d'*acide acétique glacial R*, de 20 volumes d'*eau R* et de 60 volumes de *butanol R*. Laissez sécher la plaque à l'air. Pulvérisez de la *solution de ninhydrine R*. Chauffez la plaque à 100-105 °C pendant 15 min. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). L'essai n'est valable que si le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) présente 2 taches nettement séparées.

Chlorures (*2.4.4*). Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures (200 ppm).

Sulfates (*2.4.13*). Dissolvez 0,5 g de valine dans de l'*eau distillée R* et complétez à 15 mL avec le même solvant. La solution satisfait à l'essai limite des sulfates (300 ppm).

Ammonium (*2.4.1*). 50 mg de valine satisfont à l'essai limite B de l'ammonium (200 ppm). Préparez le témoin avec 0,1 mL de *solution à 100 ppm d'ammonium (NH_4) R.*

Fer (*2.4.9*). Dans une ampoule à décantation, dissolvez 1,0 g de valine dans 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Agitez avec 3 fois 10 mL de *méthylisobutylcétone R1* pendant 3 min chaque fois. Agitez les couches organiques réunies avec 10 mL d'*eau R* pendant 3 min. La couche aqueuse satisfait à l'essai limite du fer (10 ppm).

Métaux lourds (*2.4.8*). 2,0 g de valine satisfont à l'essai limite D des métaux lourds (10 ppm). Préparez le témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.*

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de valine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 0,5 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 1,0 g de valine, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,1 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de valine dans 3 mL d'*acide formique anhydre R*. Ajoutez 30 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M* en présence de 0,1 mL de *solution de naphtolbenzéine R* jusqu'à virage du jaune-brun au vert.

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 11,71 mg de $C_5H_{11}NO_2$.

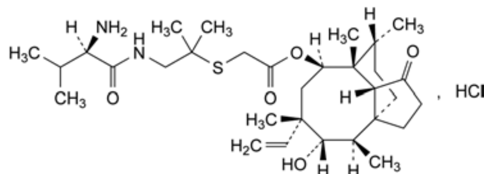
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2008:2137

VALNÉMULINE (CHLORHYDRATE DE) POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Valnemulini hydrochloridum ad usum veterinarium



$C_{31}H_{53}ClN_2O_5S$ M_r 601

[133868-46-9]

DÉFINITION

Chlorhydrate de [[2-[[(2*R*)-2-amino-3-méthylbutanoyl]amino]-1,1-diméthyléthyl]sulfanyl]acétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopenta[8]annulén-8-yle.

Produit hémisynthétique dérivé d'un produit de fermentation.

Teneur : 96,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe blanche ou jaunâtre, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre, pratiquement insoluble dans le *tert*-butyl méthyléther.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate de valnémuline SCR*.

B. La substance à examiner donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

pH (*2.2.3*) : 3,0 à 6,0.

Dissolvez 2,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 15,5 à + 18,0 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de substance à examiner dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution tampon phosphate pH 2,5. Dissolvez 8,0 g de *phosphate disodique R* et 3,0 g de *phosphate monopotassique R* dans de l'*eau pour chromatographie R* et complétez à 1000,0 mL avec le même solvant. Ajustez à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Mélange de solvants. Préparez un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau pour chromatographie R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg d'*impureté E de valnémuline SCR* et 5 mg de substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 25 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'une ampoule de *valnémuline pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, B et C) dans 1 mL du mélange de solvants.

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm),
- *température* : 50 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : solution tampon phosphate pH 2,5, *eau R* (25:75 *V/V*),
- *phase mobile B* : solution tampon phosphate pH 2,5, *acétonitrile R1* (25:75 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 2	95 → 55	5 → 45
2 - 4,5	55 → 50	45 → 50
4,5 - 5,5	50 → 35	50 → 65
5,5 - 6,85	35	65
6,85 - 10	35 → 0	65 → 100
10 - 13	0	100
13 - 14	0 → 95	100 → 5
14 - 20	95	5

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 200 nm.

Injection : 5 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *valnémuline pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport à la valnémuline (temps de rétention = environ 7 min) : impureté D = environ 0,2 ; impureté A = environ 0,7 ; impureté B = environ 0,85 ; impureté E = environ 0,9 ; impureté C = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté E et à la valnémuline.

Limites :

- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 3,2 ; impureté E = 4,2 ;
- *impureté A* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent) ;
- *impureté B* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2,0 pour cent) ;
- *impureté C* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,0 pour cent) ;
- *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent) ;
- *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (3,0 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'ion chlorure.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de substance à examiner.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de substance à examiner dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R* puis complétez à 50,0 mL avec le même mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 50,0 mg d'*hydrogénotartrate de valnémuline SCR* dans un mélange à volumes égaux d'*acétonitrile R1* et d'*eau R* puis complétez à 50,0 mL avec le même mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (3 µm),
– *température* : 45 °C.

Phase mobile : mélangez 43 volumes d'*acétonitrile R1* et 57 volumes d'une solution contenant 0,94 g/L de *phosphate disodique R* et 8,7 g/L de *phosphate monopotassique R* préalablement ajustée à pH 2,5 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 5 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la valnémuline (temps de rétention = environ 2,4 min).

Calculez la teneur pour cent en $C_{31}H_{53}ClN_2O_5S$ en utilisant la teneur déclarée de l'*hydrogénotartrate de valnémuline SCR* et en multipliant par 0,841.

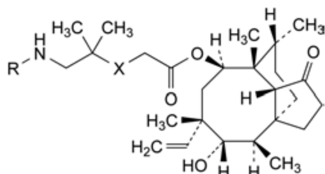
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.

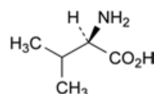
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: D, E.*



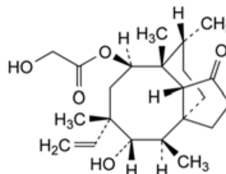
A. R = D-Val, X = SO : [[2-[[(2*R*)-2-amino-3-méthylbutanoyl]amino]-1,1-diméthyléthyl]sulfinyl]acétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopenta[8]annulén-8-yle (valnémuline sulfoxyde),

B. R = H, X = S : [(2-amino-1,1-diméthyléthyl)sulfanyl]acétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopenta[8]annulén-8-yle (diméthyl cystéaminyl pleuromulin),

C. R = D-Val-D-Val, X = S : [[2-[[(2*R*)-2-[[(2*R*)-2-amino-3-méthylbutanoyl]amino]-3-méthylbutanoyl]amino]-1,1-diméthyléthyl]sulfanyl]acétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopenta[8]annulén-8-yle (valyl-valnémuline),



D. acide (2*R*)-2-amino-3-méthylbutanoïque (D-valine),

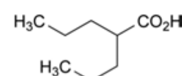


E. hydroxyacétate de (3a*S*,4*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,9a*R*,10*R*)-6-éthényl-5-hydroxy-4,6,9,10-tétraméthyl-1-oxodécahydro-3a,9-propano-3a*H*-cyclopenta[8]annulén-8-yle (pleuromuline).

01/2008:1378

VALPROÏQUE (ACIDE)

Acidum valproicum



$C_8H_{16}O_2$ M_r 144,2

[99-66-1]

DÉFINITION

Acide 2-propylpentanoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide, incolore ou très légèrement jaune, légèrement visqueux.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, miscible à l'éthanol à 96 pour cent et au chlorure de méthylène. L'acide valproïque se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Indice de réfraction (*2.2.5*) : 1,422 à 1,425.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *acide valproïque SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).
Solution à examiner. Dissolvez 50 mg d'acide valproïque dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.
Solution témoin. Dissolvez 50 mg d'*acide valproïque SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.
Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*
Phase mobile : *éther R, chlorure de méthylène R* (50:50 *V/V*).
Dépôt : 2 µL.
Développement : sur un parcours de 15 cm.
Séchage : à l'air.
Détection : pulvérisez de la *solution de vert de bromocrésol R.*
Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

D. A 1 mL d'acide valproïque, ajoutez 3 mL de *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*. Ajoutez 3 mL d'*eau R* et 1 mL d'une solution de *nitrate de cobalt R* à 100 g/L. Il se forme un précipité violet. Filtrez. Le précipité se dissout dans le *chlorure de méthylène R.*

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g d'acide valproïque dans de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R* et complétez à 10 mL avec la même solution alcaline.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 10 mg d'*acide butyrique R* dans de l'*heptane R* et complétez à 200 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 0,250 g d'acide valproïque dans la solution d'étalon interne et complétez à 5,0 mL avec la solution d'étalon interne. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec de l'*heptane R*.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg d'acide valproïque et 20 mg d'*acide 2-(1-méthyléthyl)pentanoïque SCR* (impureté C) dans de l'*heptane R*, puis complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*heptane R*.

Colonne :

– *matériau* : semi-capillaire de silice fondue,
– *dimensions* : l = 30 m, Ø = 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : *2-nitrotéréphtalate de macrogol 20 000 R* (épaisseur du film 0,5 μm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 8 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 10	130
	10 - 30	130 → 190
Chambre à injection		220
Détecteur		220

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 μL.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté C et à l'acide valproïque.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'étalon interne (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic dû à l'étalon interne (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic dû à l'étalon interne (0,01 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 2,0 g d'acide valproïque dans de l'*éthanol à 80 pour cent V/V R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec une solution à 2 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* avec de l'*éthanol à 80 pour cent V/V R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g d'acide valproïque.

DOSAGE

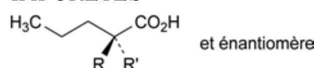
Dissolvez 0,100 g d'acide valproïque dans 25 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 2 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 14,42 mg de $C_8H_{16}O_2$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

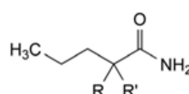


A. R = R′ = H : acide pentanoïque (acide valérique),

B. R = H, R′ = CH_2-CH_3 : acide (2*RS*)-2-éthylpentanoïque,

C. R = H, R′ = $CH(CH_3)_2$: acide (2*RS*)-2-(1-méthyléthyl)-pentanoïque,

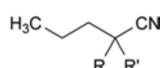
D. R = R′ = CH_2-CH_2-CH_3 : acide 2,2-dipropylpentanoïque,



E. R = R′ = H : pentanamide (valéramide),

F. R = H, R′ = CH_2-CH_2-CH_3 : 2-propylpentanamide,

G. R = R′ = CH_2-CH_2-CH_3 : 2,2-dipropylpentanamide,



H. R = R′ = H : pentanenitrile (valéronitrile),

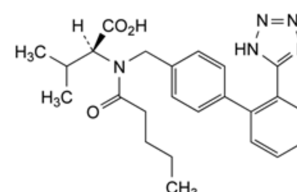
I. R = H, R′ = CH_2-CH_2-CH_3 : 2-propylpentanenitrile,

J. R = R′ = CH_2-CH_2-CH_3 : 2,2-dipropylpentanenitrile.

01/2010:2423

VALSARTAN

Valsartanum



$C_{24}H_{29}N_5O_3$ M_r 435,5
[137862-53-4]

DÉFINITION

Acide (2*S*)-3-méthyl-2-[pentanoyl[[2′-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]amino]butanoïque.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol anhydre, assez soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Effectuez, au choix, les identifications A, B ou les identifications A, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *valsartan SCR*.

B. Pureté énantiomérique (voir Essai).

C. Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : – 64,0 à – 69,0 (substance anhydre).
   Dissolvez 0,200 g de valsartan dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

ESSAI

Pureté énantiomérique. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de valsartan dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *valsartan pour identification des pics SCR* (contenant l'impureté A) dans la phase mobile et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice OD pour séparation des composés chiraux R*.

Phase mobile : *acide trifluoracétique R*, *2-propanol R*, *hexane R* (0,1:15:85 *V/V/V*).

Débit : 0,8 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du valsartan.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *valsartan pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport au valsartan (temps de rétention = environ 13 min) : impureté A = environ 0,6.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et au valsartan.

Limite :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de valsartan dans la phase mobile et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *valsartan pour conformité du système SCR* (contenant l'impureté C) dans 1,0 mL de phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 3,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : *acide acétique glacial R*, *acétonitrile R1*, *eau R* (1:500:500 *V/V/V*).

Débit : 0,4 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 10 μL.

Enregistrement : 6 fois le temps de rétention du valsartan.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *valsartan pour conformité du système SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté C.

Rétention relative par rapport au valsartan (temps de rétention = environ 5 min) : impureté C = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté C et au valsartan.

Limites :

– *impureté C* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de valsartan dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*acétone R* et complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 2,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de valsartan.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de valsartan.

DOSAGE

Dissolvez 0,170 g de valsartan dans 70 mL de *2-propanol R*. Titrez par l'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez toutes les opérations sous atmosphère d'azote.

1 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M* correspond à 21,78 mg de $C_{24}H_{29}N_5O_3$.

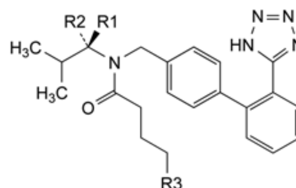
CONSERVATION

En récipient étanche.

IMPURETÉS

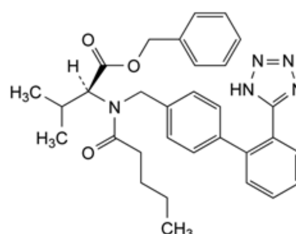
Impuretés spécifiées : A, C.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B*.



A. R1 = H, R2 = CO_2H, R3 = CH_3 : acide (2*R*)-3-méthyl-2-[pentanoyl[[2′-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]amino]butanoïque,

C. R1 = CO_2H, R2 = R3 = H : acide (2*S*)-2-[butanoyl[[2′-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]amino]-3-méthylbutanoïque,



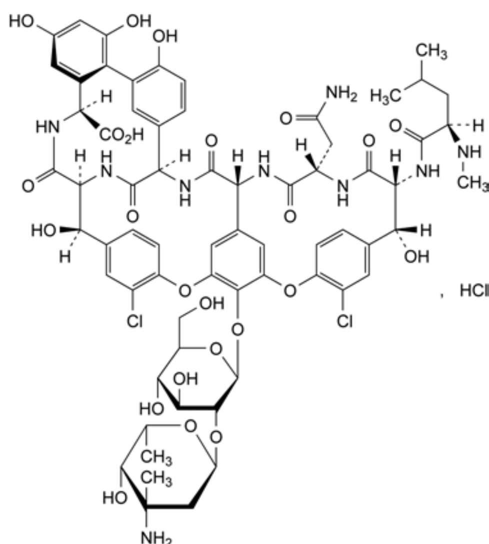
B. (2*S*)-3-méthyl-2-[pentanoyl[[2′-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]amino]butanoate de benzyle.

Monographies T-Z

01/2008:1058
corrigé 7.0

VANCOMYCINE (CHLORHYDRATE DE)

Vancomycini hydrochloridum



$C_{66}H_{76}Cl_3N_9O_{24}$ M_r 1486

DÉFINITION

Chlorhydrate d'un mélange de glycopeptides apparentés dont le constituant principal est le monochlorhydrate d'acide (3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,30a*S*$_a$,36*R*,38a*R*)-3-(2-amino-2-oxoéthyl)-44-[[2-*O*-(3-amino-2,3,6-tridésoxy-3-*C*-méthyl-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-10,19-dichloro-7,22,28,30,32-pentahydroxy-6-[[(2*R*)-4-méthyl-2-(méthylamino)pentanoyl]amino]-2,5,24,38,39-pentaoxo-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38a-tétradécahydro-22*H*-8,11:18,21-diéthéno-23,36-(iminométhano)-13,16:31,35-diméthéno-1*H*,13*H*-[1,6,9]oxadiazacyclohexadécino[4,5-*m*][10,2,16]benzoxadiazacyclotétracosène-26-carboxylique (vancomycine B).

Substance élaborée par certaines souches de *Amycolatopsis orientalis* ou obtenue par tout autre moyen.

Activité : au minimum 1050 UI/mg (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai de la vancomycine B.

Résultats : le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a) est semblable quant à son temps de rétention au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Le chlorhydrate de vancomycine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 450 nm est au maximum de 0,10.

Dissolvez 2,50 g de chlorhydrate de vancomycine dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 2,5 à 4,5.

Dissolvez 0,50 g de chlorhydrate de vancomycine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Vancomycine B. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez les solutions dans les 4 h suivant leur préparation.*

Solution à examiner (a). Dissolvez 10,0 mg de chlorhydrate de vancomycine dans la phase mobile A et complétez à 5,0 mL avec la phase mobile A.

Solution à examiner (b). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile A.

Solution à examiner (c). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner (b) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile A.

Solution témoin. Dissolvez le contenu d'un flacon de *chlorhydrate de vancomycine SCR* dans de l'*eau R* et complétez avec le même solvant pour obtenir une solution à 0,5 mg/mL. Chauffez à 65 °C pendant 24 h. Laissez refroidir.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : à 4 mL de *triéthylamine R*, ajoutez 1996 mL d'*eau R*, puis ajustez à pH 3,2 avec de l'*acide phosphorique R* ; à 920 mL de cette solution, ajoutez 10 mL de *tétrahydrofurane R* et 70 mL d'*acétonitrile R* ;
– *phase mobile B* : à 4 mL de *triéthylamine R*, ajoutez 1996 mL d'*eau R*, puis ajustez à pH 3,2 avec de l'*acide phosphorique R* ; à 700 mL de cette solution, ajoutez 10 mL de *tétrahydrofurane R* et 290 mL d'*acétonitrile R* ;

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 13	100	0
13 - 22	100 → 0	0 → 100

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les 2 pics principaux dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin,
– *rapport signal/bruit* : au minimum 5 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (c),
– *facteur de symétrie* : au maximum 1,6 pour le pic dû à la vancomycine dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b).

Calculez la teneur pour cent en chlorhydrate de vancomycine B à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_b \times 100}{A_b + \left(\frac{A_t}{25}\right)}$$

A_b = surface du pic dû à la vancomycine B dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),

A_t = somme de la surface des pics dus aux impuretés dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a).

Limite :

– *vancomycine B* : au minimum 93,0 pour cent.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai de la vancomycine B avec les modifications suivantes.

Injection : solutions à examiner (a), (b) et (c).

Calculez la teneur pour cent de chaque impureté à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{\left(\frac{A_i}{25}\right) \times 100}{A_b + \left(\frac{A_t}{25}\right)}$$

A_i = surface du pic dû à l'impureté considérée dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a),

A_b = surface du pic dû à la vancomycine B dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),

A_t = somme de la surface des pics dus aux impuretés dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a).

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum 4,0 pour cent,

– *total* : au maximum 7,0 pour cent,

– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (c) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 30 ppm.

1,0 g de chlorhydrate de vancomycine satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 3,0 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 5,0 pour cent, déterminé sur 0,500 g de chlorhydrate de vancomycine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de chlorhydrate de vancomycine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 0,25 UI/mg, si le chlorhydrate de vancomycine est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

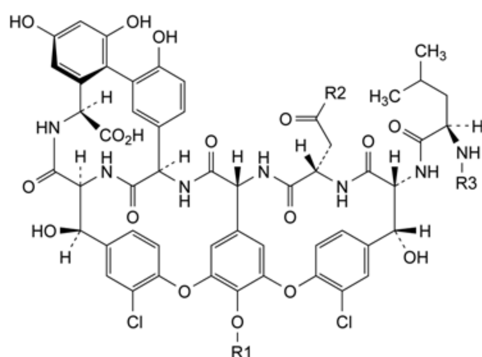
TITRAGE

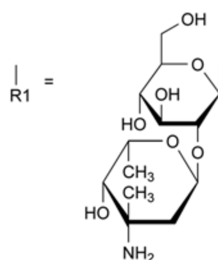
Effectuez le titrage microbiologique des antibiotiques (*2.7.2*). Utilisez le *chlorhydrate de vancomycine SCR* comme substance chimique de référence.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

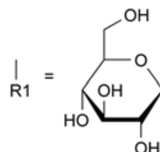
IMPURETÉS



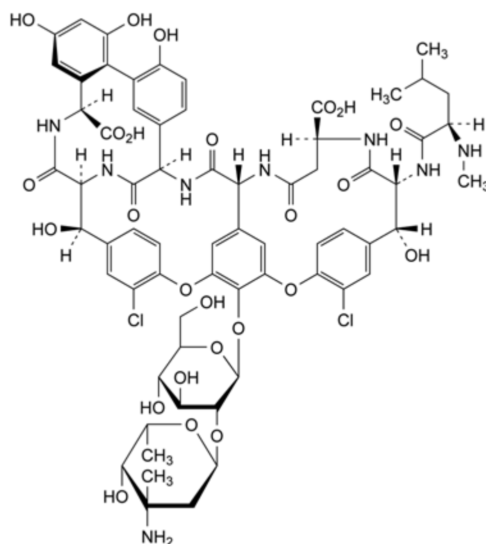


A. R2 = NH_2, R3 = H : *N*-déméthylvancomycine B,

C. R1 = H, R2 = NH_2, R3 = CH_3 : aglucovancomycine B,



D. R2 = NH_2, R3 = CH_3 : dévancosaminylvancomycine B,

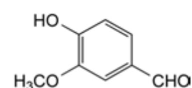


B. acide (4*S*,7*R*,8*R*,23*R*,24*S*,27*S*,31a*S*$_a$,37*R*,39a*R*)-45-[[2-*O*-(3-amino-2,3,6-tridésoxy-3-C-méthyl-α-L-*lyxo*-hexopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-11,20-dichloro-8,23,29,31,33-pentahydroxy-7-[[(2*R*)-4-méthyl-2-(méthylamino)pentanoyl]amino]-2,6,25,39,40-pentaoxo-1,2,3,4,5,6,7,8,24,25,26,27,37,38,39,39a-hexadécahydro-23*H*-9,12:19,22-diéthéno-24,37-(iminométhano)-14,17:32,36-diméthéno-14*H*-[1,6,10]oxadiazacycloheptadécino[4,5-*m*][10,2,16]benzoxadiazacyclotétracosine-4,27-dicarboxylique ([β-Asp^3]vancomycine B).

01/2008:0747

VANILLINE

Vanillinum



$C_8H_8O_3$ M_r 152,1

[121-33-5]

DÉFINITION

La vanilline contient au minimum 99,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent de 4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche à faiblement jaunâtre ou aiguilles cristallines, peu solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'alcool et dans le méthanol. La vanilline se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C, D.

A. Le point de fusion (*2.2.14*) de la vanilline est de 81 °C à 84 °C.

B. Examinez la vanilline par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le spectre obtenu avec la *vanilline SCR*. Examinez les substances sous forme de pastilles.

C. Examinez les chromatogrammes obtenus dans l'essai des substances apparentées à la lumière du jour, après pulvérisation. La tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b) est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. A 5 mL d'une solution saturée de vanilline, ajoutez 0,2 mL de *solution de chlorure ferrique R1*. Il apparaît une coloration bleue. Chauffez à 80 °C. La coloration vire au brun. Refroidissez. Il se forme un précipité blanc.

ESSAI

Aspect de la solution. Dissolvez 1,0 g de vanilline dans de l'*alcool R* et complétez à 20 mL avec le même solvant. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin B_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Substances apparentées. Opérez par chromatographie sur couche mince (*2.2.27*) en utilisant une plaque recouverte de *gel de silice* GF_{254} *R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,1 g de vanilline dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *vanilline SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 0,5 mL de solution à examiner (a) et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*.

Déposez sur la plaque 5 µL de chaque solution. Développez dans une cuve non saturée sur un parcours de 10 cm avec un mélange de 0,5 volume d'*acide acétique anhydre R*, de 1 volume de *méthanol R* et de 98,5 volumes de *chlorure de méthylène R*. Faites sécher la plaque dans un courant d'air froid. Examinez en lumière ultraviolette à 254 nm. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent). Pulvérisez de la *solution acéto-chlorhydrique de dinitrophénylhydrazine R* et examinez à la lumière du jour. S'il apparaît d'autres taches que la tache principale dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Réaction à l'acide sulfurique. Dissolvez 50 mg de vanilline dans 5 mL d'*acide sulfurique R*. Après 5 min, s'il apparaît une coloration, elle n'est pas plus intense que celle d'un mélange de 4,9 mL de solution primaire jaune et de 0,1 mL de solution primaire rouge ou celle d'un mélange de 4,9 mL de solution primaire jaune et de 0,1 mL de solution primaire bleue (*2.2.2, Procédé I*).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*). Déterminée au dessiccateur pendant 4 h sur 1,000 g de vanilline, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 1,0 pour cent.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*). Déterminé sur 2,0 g de vanilline, le taux des cendres sulfuriques n'est pas supérieur à 0,05 pour cent.

DOSAGE

Dissolvez 0,120 g de vanilline dans 20 mL d'*alcool R* et ajoutez 60 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 15,21 mg de $C_8H_8O_3$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

07/2009:1799

VASELINE BLANCHE

Vaselinum album

DÉFINITION

Mélange purifié d'hydrocarbures semi-solides obtenus à partir du pétrole et entièrement ou presque entièrement décoloré. La vaseline blanche peut contenir un antioxydant approprié. La vaseline blanche décrite dans cette monographie ne convient pas à un usage oral.

CARACTÈRES

Aspect : masse blanche ou sensiblement blanche, translucide, de consistance onctueuse, légèrement fluorescente à la lumière du jour à l'état fondu.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans le chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le glycérol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Le point de goutte est de 35 °C à 70 °C et ne s'écarte pas de plus de 5 °C de la valeur indiquée sur l'étiquette, conformément au procédé (*2.2.17*) avec les modifications suivantes concernant le remplissage de la cupule : chauffez la vaseline blanche à une température ne dépassant pas 80 °C en la maintenant sous agitation pour garantir son uniformité. Dans une étuve, chauffez la cupule métallique à une température ne dépassant pas 80 °C puis retirez-la de l'étuve, déposez-la sur une plaque propre ou sur un carreau de faïence et versez-y une quantité suffisante de vaseline en fusion pour la remplir entièrement. Laissez refroidir la cupule remplie pendant 30 min sur la plaque ou sur le carreau de faïence, puis placez-la dans un bain-marie à 24-26 °C pendant 30-40 min. A l'aide d'un couteau ou d'une lame de rasoir, nivelez d'un seul trait la surface de l'échantillon en évitant de le tasser.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : placez environ 2 mg de vaseline blanche sur une plaque de *chlorure de sodium R*. Etalez la substance à examiner entre 2 plaques et retirez 1 des plaques.

Comparaison : mêmes opérations avec la *vaseline blanche SCR*.

C. Faites fondre 2 g de vaseline blanche et dès obtention d'une phase homogène, ajoutez 2 mL d'*eau R* et 0,2 mL d'*iode 0,05 M*. Agitez et laissez refroidir. La phase supérieure solidifiée est rose-violet ou brune.

D. Aspect (voir Essai).

ESSAI

Aspect. La substance est blanche. Faites fondre 12 g de vaseline blanche au bain-marie. La masse fondue n'est pas plus fortement colorée qu'un mélange de 1 volume de solution jaune primaire et de 9 volumes d'une solution d'*acide chlorhydrique R* à 10 g/L (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 g de vaseline blanche, ajoutez 20 mL d'*eau R* bouillante et agitez vigoureusement pendant 1 min. Laissez refroidir et décantez. A 10 mL de la phase aqueuse, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Consistance (*2.9.9*) : 60 à 300.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques. *Utilisez des réactifs pour spectrophotométrie dans l'ultraviolet.* Dissolvez 1,0 g de vaseline blanche dans 50 mL d'*hexane R* préalablement lavé par agitation avec 2 fois 10 mL de *diméthylsulfoxyde R*. Transférez cette solution dans une ampoule à décantation de 125 mL dont les parties en verre rodé ne sont pas lubrifiées (bouchon, robinet). Ajoutez 20 mL de *diméthylsulfoxyde R*. Agitez vigoureusement pendant 1 min. Laissez reposer jusqu'à formation de 2 phases limpides, puis transférez la phase inférieure dans une 2[e] ampoule à décantation. Répétez l'extraction avec 20 mL de *diméthylsulfoxyde R*. Agitez vigoureusement pendant 1 min les phases inférieures réunies avec 20 mL d'*hexane R*. Laissez reposer jusqu'à formation de 2 phases limpides. Prélevez la phase inférieure et complétez à 50,0 mL avec du *diméthylsulfoxyde R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) entre 260 nm et 420 nm, sous une épaisseur de 4 cm et en utilisant comme liquide de compensation la phase inférieure limpide, obtenue en agitant vigoureusement pendant 1 min 10 mL de *diméthylsulfoxyde R* avec 25 mL d'*hexane R*. Préparez une solution témoin contenant 6,0 mg de *naphtalène R* par litre de *diméthylsulfoxyde R*. Mesurez l'absorbance de cette solution au maximum à 278 nm, sous une épaisseur de 4 cm et en utilisant comme liquide de compensation le *diméthylsulfoxyde R*. A aucune longueur d'onde entre 260 nm et 420 nm, l'absorbance de la solution à examiner ne dépasse l'absorbance de la solution témoin mesurée à 278 nm.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,05 pour cent, déterminé sur 2,0 g de vaseline blanche.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le point de goutte nominal.

07/2008:1554

VASELINE JAUNE

Vaselinum flavum

DÉFINITION

Mélange purifié d'hydrocarbures semi-solides, obtenus à partir du pétrole. Elle peut contenir un antioxydant approprié.

CARACTÈRES

Aspect : masse jaune, translucide, de consistance onctueuse, légèrement fluorescente à la lumière du jour à l'état fondu.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans le chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le glycérol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Le point de goutte (*2.2.17*) est de 40 °C à 60 °C et ne s'écarte pas de plus de 5 °C de la valeur indiquée sur l'étiquette, avec les modifications suivantes concernant le remplissage de la cupule : chauffez la vaseline jaune à 118-122 °C en la maintenant sous agitation pour garantir son uniformité, puis refroidissez à 100-107 °C. Dans une étuve, chauffez la cupule métallique à 103-107 °C, puis retirez-la de l'étuve, déposez-la sur une plaque propre ou sur un carreau de faïence et versez-y une quantité suffisante de vaseline en fusion pour la remplir entièrement. Laissez refroidir la cupule remplie pendant 30 min sur le carreau de faïence, puis déposez-la dans un bain-marie à 24-26 °C pendant 30-40 min supplémentaires. A l'aide d'un couteau ou d'une lame de rasoir, nivelez d'un seul trait la surface de l'échantillon en évitant de le tasser.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

   Préparation : placez environ 2 mg de vaseline jaune sur une plaque de *chlorure de sodium R*. Etalez la substance à examiner entre 2 plaques et retirez 1 des plaques.

   Comparaison : mêmes opérations avec la *vaseline jaune SCR*.

C. Faites fondre 2 g de vaseline jaune et dès obtention d'une phase homogène, ajoutez 2 mL d'*eau R* et 0,2 mL d'*iode 0,05 M*. Agitez et laissez refroidir. La phase supérieure solidifiée est rose-violet ou brune.

D. Aspect (voir Essai).

ESSAI

Aspect de la substance. La substance est jaune. Faites fondre 12 g de vaseline jaune au bain-marie. La masse fondue n'est pas plus fortement colorée qu'un mélange de 7,6 volumes de solution jaune primaire et de 2,4 volumes de solution rouge primaire (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 10 g de vaseline jaune, ajoutez 20 mL d'*eau R* bouillante et agitez vigoureusement pendant 1 min. Laissez refroidir et décantez. A 10 mL de la phase aqueuse, ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rouge ne nécessite pas plus de 0,5 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Consistance (*2.9.9*) : 100 à 300.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques. *Utilisez des réactifs pour spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet.* Dissolvez 1,0 g de vaseline jaune dans 50 mL d'*hexane R* préalablement agité avec 2 fois le cinquième de son volume de *diméthylsulfoxyde R*. Transférez cette solution dans une ampoule à décantation de 125 mL dont les parties en verre rodé ne sont pas lubrifiées (bouchon, robinet). Ajoutez 20 mL de *diméthylsulfoxyde R*. Agitez vigoureusement pendant 1 min. Laissez reposer jusqu'à formation de 2 phases limpides, puis transvasez la phase inférieure dans une 2[e] ampoule à décantation. Répétez l'extraction avec 20 mL de *diméthylsulfoxyde R*. Agitez vigoureusement les phases inférieures réunies, avec 20 mL d'*hexane R* pendant 1 min. Laissez reposer jusqu'à formation de 2 phases limpides. Prélevez la phase inférieure et complétez à 50,0 mL avec du *diméthylsulfoxyde R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) entre 260 nm et 420 nm, sous une épaisseur de 4 cm et en utilisant comme liquide de compensation la phase inférieure limpide obtenue en agitant vigoureusement 10 mL de *diméthylsulfoxyde R* avec 25 mL d'*hexane R* pendant 1 min. Préparez une solution témoin de *naphtalène R* à 9,0 mg/L dans du *diméthylsulfoxyde R*. Mesurez l'absorbance de cette solution au maximum à 278 nm, sous une épaisseur de 4 cm et en utilisant du *diméthylsulfoxyde R* comme liquide de compensation. A aucune longueur d'onde entre 260 nm et 420 nm, l'absorbance de la solution à examiner ne dépasse l'absorbance de la solution témoin mesurée à 278 nm.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,05 pour cent, déterminé sur 2,0 g de vaseline jaune.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

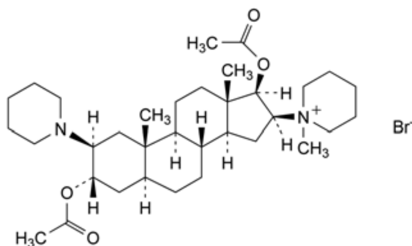
ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique le point de goutte nominal.

01/2008:1769

VÉCURONIUM (BROMURE DE)

Vecuronii bromidum



$C_{34}H_{57}BrN_2O_4$ M_r 638

[50700-72-6]

DÉFINITION

Bromure de 1-[3α,17β-bis(acétyloxy)-2β-(pipéridin-1-yl)-5α-androstan-16β-yl]-1-méthylpipéridinium.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : cristaux ou poudre cristalline, blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'acétonitrile et dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *bromure de vécuronium SCR*.

C. Le bromure de vécuronium donne la réaction (a) des bromures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,1 g de bromure de vécuronium dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 30,5 à + 35,0 (substance anhydre).

Dissolvez 0,250 g de bromure de vécuronium dans de l'*acide chlorhydrique 0,05 M* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Impureté B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de bromure de vécuronium dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de bromure de vécuronium et 5 mg de *bromure de pancuronium SCR* (impureté B) dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *bromure de pancuronium SCR* (impureté B) dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Phase stationnaire : *plaque au gel de silice pour CCM R* (2-10 µm).

Phase mobile : dissolvez 1 g de *bromure de sodium R* dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 85 mL de *2-propanol R* puis 10 mL d'*acétonitrile R*.

Dépôt : 1 µL.

Développement : dans une cuve non saturée, sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air pendant 30 min.

Détection : pulvérisez une solution d'*iode R* à 2,5 g/L dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et de *chlorure de méthylène R*.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– le chromatogramme obtenu présente 2 taches nettement séparées.

Limite :

– *impureté B* : s'il apparaît une tache due à l'impureté B, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Utilisez des solutions fraîchement préparées.*

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de bromure de vécuronium dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,2 g/L dans du *méthanol R* et complétez à 20,0 mL avec la même solution.

Solution témoin (a). Dissolvez 4 mg de *vécuronium pour identification des pics SCR* (contenant les impuretés A, C, D et E) dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,2 g/L dans du *méthanol R* et complétez à 2 mL avec la même solution.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,2 g/L dans du *méthanol R*. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,2 g/L dans du *méthanol R*.

Solution témoin (c). Prélevez 10,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 50,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 0,2 g/L dans du *méthanol R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* à particules sphériques (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 50 volumes d'une solution d'*hydroxyde de tétraméthylammonium R* à 18,0 g/L ajustée à pH 6,5 avec de l'*acide phosphorique R,* 250 volumes de *méthanol R* et 700 volumes d'*acétonitrile R*.

Débit : 2,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2,5 fois le temps de rétention du vécuronium.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *vécuronium pour identification des pics SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, C, D et E. L'ordre d'élution peut varier, mais la quantité de chaque impureté dans la SCR est différente et une identification claire des impuretés est possible.

Rétention relative par rapport au vécuronium (temps de rétention = environ 5 min) : impureté C = environ 0,8 ; impureté D = environ 0,9 ; impureté E = environ 1,2 ; impureté A = environ 1,3.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté D et H_v = hauteur au dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui du pic principal ; si nécessaire, augmentez le volume de la solution tampon, en diminuant simultanément le volume d'acétonitrile dans la phase mobile ; ne modifiez pas le volume de méthanol ;
– *facteur de symétrie* : au maximum 3,5 pour le pic principal.

Monographies T-Z

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté A = 0,6 ; impureté C = 1,4 ;
– *impuretés A, C, D, E* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 2,8 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,7 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 0,300 g de bromure de vécuronium.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de bromure de vécuronium.

DOSAGE

Dissolvez 0,450 g de bromure de vécuronium dans 50 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 63,8 mg de $C_{34}H_{57}BrN_2O_4$.

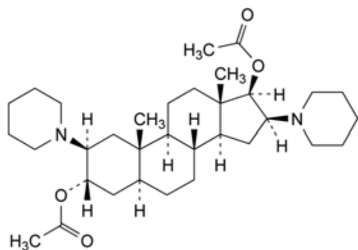
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

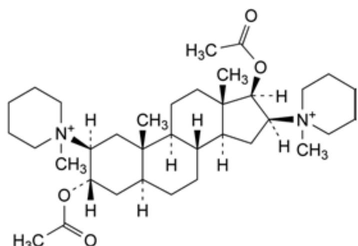
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.

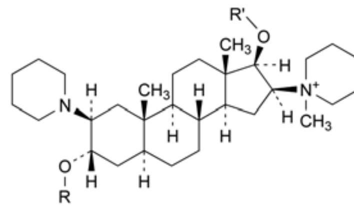
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *F.*



A. diacétate de 2β,16β-bis(pipéridin-1-yl)-5α-androstane-3α,17β-diyle,



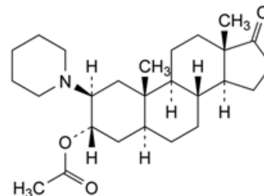
B. 1,1′-[3α,17β-bis(acétyloxy)-5α-androstane-2β,16β-diyl]bis(1-méthylpipéridinium) (pancuronium),



C. R = H, R′ = CO-CH_3 : 1-[17β-(acétyloxy)-3α-hydroxy-2β-(pipéridin-1-yl)-5α-androstan-16β-yl]-1-méthylpipéridinium,

D. R = R′ = H : 1-[3α,17β-dihydroxy-2β-(pipéridin-1-yl)-5α-androstan-16β-yl]-1-méthylpipéridinium,

E. R = CO-CH_3, R′ = H : 1-[3α-(acétyloxy)-17β-hydroxy-2β-(pipéridin-1-yl)-5α-androstan-16β-yl]-1-méthylpipéridinium,

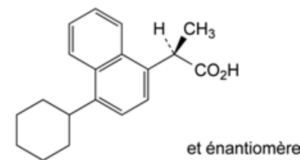


F. acétate de 2β-(pipéridin-1-yl)-17-oxo-5α-androstan-3α-yle.

07/2009:2248

VÉDAPROFÈNE POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Vedaprofenum ad usum veterinarium



$C_{19}H_{22}O_2$ M_r 282,4
[71109-09-6]

DÉFINITION

Acide (2*RS*)-2-(4-cyclohexyl-1-naphtyl)propanoïque.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans l'acétone, soluble dans le méthanol. Le védaprofène se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *védaprofène SCR*.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,0 g de védaprofène dans de l'*acétone R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de védaprofène dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec du *méthanol R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés de védaprofène SCR* (impuretés A, B et C) dans 1,0 mL de solution témoin (a).

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,10 m, Ø = 3,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 35 °C.

Phase mobile : dissolvez 1,70 g d'*hydrogénosulfate de tétrabutylammonium R* dans 1000 mL d'un mélange de 20 volumes d'*eau R* et 80 volumes de *méthanol R*.

Débit : 0,4 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 288 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 5 fois le temps de rétention du védaprofène.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés de védaprofène SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport au védaprofène (temps de rétention = environ 6 min) : impureté C = environ 0,8 ; impureté A = environ 1,8 ; impureté B = environ 3,7.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté C et au védaprofène.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté B par 0,7,
– *impuretés A, B* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,4 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,20 pour cent),
– *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 1,0 g de védaprofène dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*acétone R* et complétez à 20 mL avec le même mélange de solvants. 12 mL de solution satisfont à l'essai B. Préparez la solution témoin avec la solution à 0,5 ppm de plomb (Pb) obtenue par dilution de la *solution à 100 ppm de plomb (Pb) R* dans un mélange de 15 volumes d'*eau R* et de 85 volumes d'*acétone R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de védaprofène.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 0,500 g de védaprofène.

DOSAGE

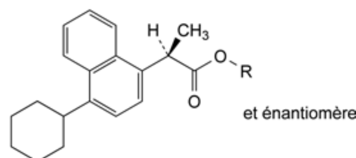
Dissolvez 0,200 g de védaprofène dans 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et ajoutez 1,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 28,24 mg de $C_{19}H_{22}O_2$.

IMPURETÉS

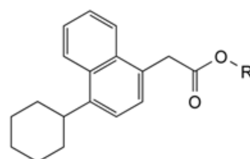
Impuretés spécifiées : A, B.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: C, D.*



A. R = CH_3 : (2*RS*)-2-(4-cyclohexyl-1-naphtyl)propanoate de méthyle,

B. R = $C(CH_3)_3$: (2*RS*)-2-(4-cyclohexyl-1-naphtyl)propanoate de 1,1-diméthyléthyle,



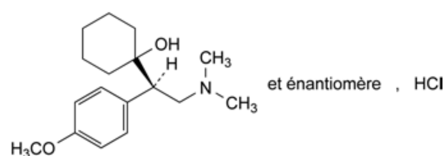
C. R = H : acide (4-cyclohexyl-1-naphtyl)acétique,

D. R = CH_3 : (4-cyclohexyl-1-naphtyl)acétate de méthyle.

01/2008:2119

VENLAFAXINE (CHLORHYDRATE DE)

Venlafaxini hydrochloridum



$C_{17}H_{28}ClNO_2$ M_r 313,9

[99300-78-4]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 1-[(1*RS*)-2-(diméthylamino)-1-(4-méthoxyphényl)éthyl]cyclohexanol.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, soluble dans l'éthanol anhydre, légèrement soluble ou pratiquement insoluble dans l'acétone.

Le chlorhydrate de venlafaxine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de venlafaxine SCR.*

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *2-propanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Le chlorhydrate de venlafaxine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 0,20 g de chlorhydrate de venlafaxine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,05 mL de

Monographies T-Z

solution de rouge de méthyle R et 0,1 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. La solution est rose. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate de venlafaxine dans la phase mobile et complétez à 25,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez le contenu d'un flacon de *venlafaxine pour conformité du système SCR* (contenant les impuretés D et F) dans 1,0 mL de phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) présentant un diamètre de pores de 10 nm.

Phase mobile : mélangez 510 volumes d'*acétonitrile R* et 1490 volumes d'une solution préparée comme suit : dissolvez 17 g de *dihydrogénophosphate d'ammonium R* dans 1490 mL d'*eau R* et ajustez à pH 4,4 avec de l'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 225 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 10 fois le temps de rétention de la venlafaxine.

Rétention relative par rapport à la venlafaxine (temps de rétention = environ 9 min) : impureté D = environ 0,9 ; impureté F = environ 3,4.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'impureté D et à la venlafaxine.

Limites :

– *impureté F* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de venlafaxine dans 20 mL d'*eau R*. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sous vide à 80 °C pendant 3 h sur 1,000 g de chlorhydrate de venlafaxine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de venlafaxine.

DOSAGE

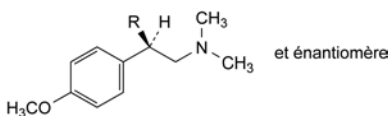
Dissolvez 0,250 g de chlorhydrate de venlafaxine dans un mélange de 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* et de 50 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M* et tracez la courbe potentiométrique (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion. Effectuez un titrage à blanc.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 31,39 mg de $C_{17}H_{28}ClNO_2$.

IMPURETÉS

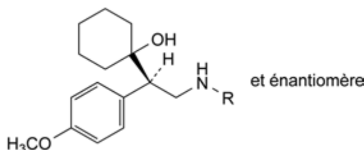
Impuretés spécifiées : F.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A, B, C, D, E, G, H.*



A. R = H : 2-(4-méthoxyphényl)-*N,N*-diméthyléthanamine,

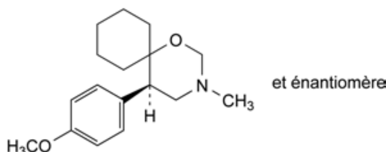
B. R = CO-O-C_2H_5 : (2*RS*)-3-(diméthylamino)-2-(4-méthoxyphényl)propanoate d'éthyle,



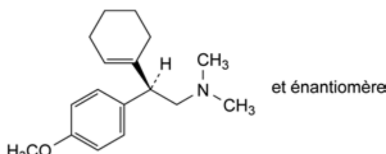
C. R = H : 1-[(1*RS*)-2-amino-1-(4-méthoxyphényl)éthyl]cyclohexanol,

D. R = CH_3 : 1-[(1*RS*)-1-(4-méthoxyphényl)-2-(méthylamino)éthyl]cyclohexanol,

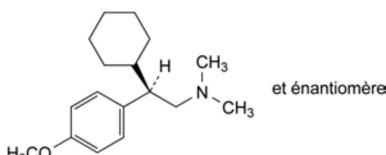
H. R = CH_2-CH_2-C_6H_4-*p*-OCH_3 : 1-[(1*RS*)-1-(4-méthoxyphényl)-2-[[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]amino]éthyl]cyclohexanol,



E. (5*RS*)-5-(4-méthoxyphényl)-3-méthyl-1-oxa-3-azaspiro[5.5]undécane,



F. (2*RS*)-2-(cyclohex-1-ényl)-2-(4-méthoxyphényl)-*N,N*-diméthyléthanamine,



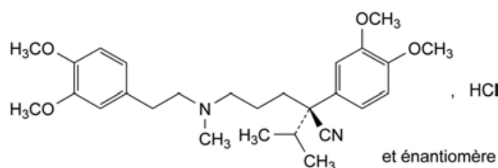
G. (2*RS*)-2-cyclohexyl-2-(4-méthoxyphényl)-*N,N*-diméthyléthanamine.

Monographies T-Z

01/2008:0573
corrigé 7.0

VÉRAPAMIL (CHLORHYDRATE DE)

Verapamili hydrochloridum



$C_{27}H_{39}ClN_2O_4$ M_r 491,1
[152-11-4]

DÉFINITION

Chlorhydrate de (2*RS*)-2-(3,4-diméthoxyphényl)-5-[[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl](méthyl)amino]-2-(1-méthyléthyl)pentanenitrile.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

F : environ 144 °C.

IDENTIFICATION

Première identification : B, D.

Seconde identification : A, C, D.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 20,0 mg de chlorhydrate de vérapamil dans l'*acide chlorhydrique 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même acide. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*acide chlorhydrique 0,01 M.*

Région spectrale : 210-340 nm.

Maximums d'absorption : à 229 nm et 278 nm.

Epaulement : à 282 nm.

Rapport des absorbances : A_{278}/A_{229} = 0,35 à 0,39.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *chlorhydrate de vérapamil SCR.*

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de chlorhydrate de vérapamil dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate de vérapamil SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de papavérine SCR* dans la solution témoin (a) et complétez à 5 mL avec la solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *diéthylamine R, cyclohexane R* (15:85 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches principales nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

D. Le chlorhydrate de vérapamil donne la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de chlorhydrate de vérapamil dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* en chauffant doucement et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,5 à 6,0 pour la solution S.

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,10° à + 0,10°, déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de chlorhydrate de vérapamil dans la phase mobile à la composition initiale et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile à la composition initiale.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *chlorhydrate de vérapamil SCR*, 5 mg d'*impureté I de vérapamil SCR* et 5 mg d'*impureté M de vérapamil SCR* dans la phase mobile à la composition initiale, puis complétez à 20 mL avec la phase mobile à la composition initiale. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec la phase mobile à la composition initiale.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile à la composition initiale. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile à la composition initiale.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice palmitamidopropylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *phosphate dipotassique R* à 6,97 g/L, ajustée à pH 7,20 avec de l'*acide phosphorique R,*
– *phase mobile B* : *acétonitrile R,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 22	63	37
22 - 27	63 → 35	37 → 65
27 - 35	35	65

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 278 nm.

Injection : 10 µL.

Temps de rétention : vérapamil = environ 16 min ; impureté I = environ 21 min ; impureté M donnant un pic double = environ 32 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus au vérapamil et à l'impureté I,
– l'impureté M est éluée de la colonne.

Limites :

– *toute impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent),
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,01 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

1,0 g de chlorhydrate de vérapamil satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin en utilisant 1 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de vérapamil.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de vérapamil.

DOSAGE

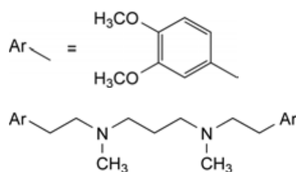
Dissolvez 0,400 g de chlorhydrate de vérapamil dans 50 mL d'*éthanol anhydre R*. Ajoutez 5,0 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Mesurez le volume utilisé entre les 2 points d'inflexion.

1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 49,11 mg de $C_{27}H_{39}ClN_2O_4$.

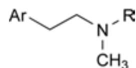
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS



A. *N,N′*-bis[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-*N,N′*-diméthylpropane-1,3-diamine,

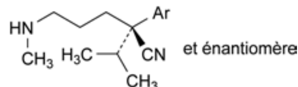


B. R = H : 2-(3,4-diméthoxyphényl)-*N*-méthyléthanamine,

C. R = CH_3 : 2-(3,4-diméthoxyphényl)-*N,N*-diméthyléthanamine,

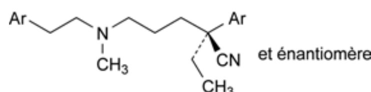
D. R = CH_2-CH_2-CH_2-Cl : 3-chloro-*N*-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-*N*-méthylpropan-1-amine,

E. Ar-CH_2OH : (3,4-diméthoxyphényl)méthanol,

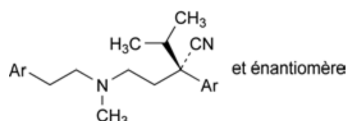


F. (2*RS*)-2-(3,4-diméthoxyphényl)-5-(méthylamino)-2-(1-méthyléthyl)pentanenitrile,

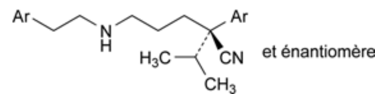
G. Ar-CHO : 3,4-diméthoxybenzaldéhyde,



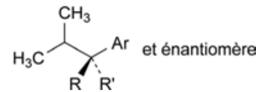
H. (2*RS*)-2-(3,4-diméthoxyphényl)-5-[[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl](méthyl)amino]-2-éthylpentanenitrile,



I. (2*RS*)-2-(3,4-diméthoxyphényl)-2-[2-[[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl](méthyl)amino]éthyl]-3-méthylbutanenitrile,

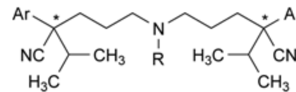


J. (2*RS*)-2-(3,4-diméthoxyphényl)-5-[[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]amino]-2-(1-méthyléthyl)pentanenitrile (*N*-norvérapamil),



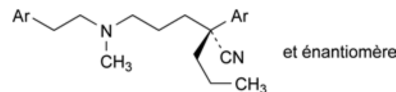
K. R = H, R′ = CN : (2*RS*)-2-(3,4-diméthoxyphényl)-3-méthylbutanenitrile,

L. R + R′ = O : 1-(3,4-diméthoxyphényl)-2-méthylpropan-1-one,

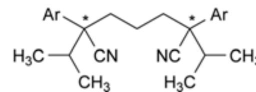


M. R = CH_2-CH_2-Ar : 5,5′-[[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]imino]bis[2-(3,4-diméthoxyphényl)-2-(1-méthyléthyl)pentanenitrile],

N. R = CH_3 : 5,5′-(méthylimino)bis[2-(3,4-diméthoxyphényl)-2-(1-méthyléthyl)pentanenitrile],



O. (2*RS*)-2-(3,4-diméthoxyphényl)-5-[2-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl](méthyl)amino]-2-propylpentanenitrile,

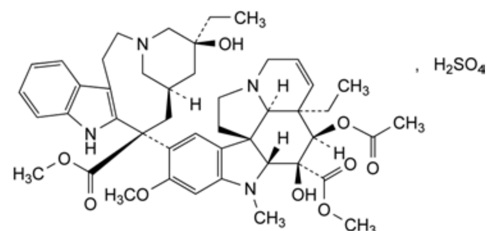


P. 2,6-bis(3,4-diméthoxyphényl)-2,6-bis(1-méthyléthyl)heptane-1,7-dinitrile.

01/2008:0748

VINBLASTINE (SULFATE DE)

Vinblastini sulfas



$C_{46}H_{60}N_4O_{13}S$ M_r 909

[143-67-9]

DÉFINITION

Le sulfate de vinblastine contient au minimum 95,0 pour cent et au maximum l'équivalent de 104,0 pour cent de sulfate de (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acétyloxy)-3a-éthyl-9-[(5*S*,7*R*,9*S*)-5-éthyl-5-hydroxy-9-(méthoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2*H*-3,7-méthanoazacycloundécino[5,4-*b*]indol-9-yl]-5-hydroxy-8-méthoxy-6-méthyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate de méthyle, calculé par rapport à la substance desséchée.

CARACTÈRES

Poudre cristalline, blanche à faiblement jaune, très hygroscopique, facilement soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool.

Monographies T-Z

IDENTIFICATION

A. Examinez par spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*), en comparant avec le *spectre de référence du sulfate de vinblastine de la Ph. Eur.*

B. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage. Le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions approximatives au pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 50,0 mg de sulfate de vinblastine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé I*).

pH (*2.2.3*). Prélevez 3 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Le pH de la solution est de 3,5 à 5,0.

Substances apparentées. Examinez les chromatogrammes obtenus dans le dosage. S'il apparaît, dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, d'autres pics que le pic principal, la surface d'aucun d'entre eux n'est supérieure à la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (2,0 pour cent) et la somme de leur surface n'est pas supérieure à 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (5,0 pour cent). Ne tenez pas compte de pics dont la surface est inférieure à celle du pic du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d).

Perte à la dessiccation. Déterminée par thermogravimétrie (*2.2.34*) sur 3 mg de sulfate de vinblastine, la perte à la dessiccation n'est pas supérieure à 15,0 pour cent. Chauffez jusqu'à 200 °C, en élevant la température à raison de 5 °C/min, sous un courant d'*azote pour chromatographie R* à un débit de 40 mL/min.

DOSAGE

Opérez par chromatographie liquide (*2.2.29*). *Maintenez les solutions dans un bain d'eau glacée avant l'emploi.*

Solution à examiner. Prélevez 1,0 mL de solution S (voir Essai) et complétez à 5,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *sulfate de vinblastine SCR* dans 5,0 mL d'*eau R* pour obtenir une concentration de 1,0 mg/mL.

Solution témoin (b). Dissolvez 1,0 mg de *sulfate de vincristine SCR* dans 1,0 mL de solution témoin (a).

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

La chromatographie peut être réalisée en utilisant :

– une colonne d'acier inoxydable, d'une longueur de 0,25 m et d'un diamètre intérieur de 4,6 mm, remplie de *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm). Placez, entre le dispositif d'injection et la colonne, une précolonne remplie de gel de silice approprié,
– comme phase mobile, à un débit de 1,0 mL/min, un mélange de 38 volumes d'une solution de *diéthylamine R* à 1,5 pour cent *V/V* dont le pH est ajusté à 7,5 à l'aide d'*acide phosphorique R*, de 12 volumes d'*acétonitrile R* et de 50 volumes de *méthanol R*,
– comme détecteur, un spectrophotomètre réglé à 262 nm,
– un injecteur à boucle.

Injectez 10 µL de chaque solution et enregistrez les chromatogrammes pendant 3 fois le temps de rétention du pic correspondant à la vinblastine. Le dosage n'est valable que si :

– dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b), la résolution entre les pics correspondant à la vincristine et à la vinblastine n'est pas inférieure à 4,
– le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) présente un pic dont le rapport signal/bruit n'est pas inférieur à 5.

Calculez la teneur pour cent en $C_{46}H_{60}N_4O_{13}S$ à partir de la surface du pic principal de chacun des chromatogrammes obtenus avec la solution à examiner et la solution témoin (a) et de la teneur déclarée du *sulfate de vinblastine SCR*.

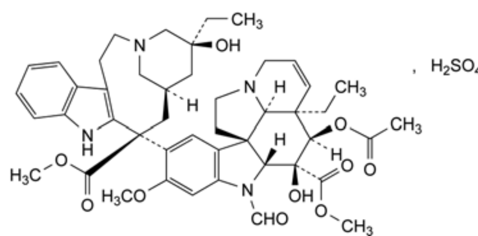
CONSERVATION

En récipient de verre, étanche, à l'abri de la lumière et à une température égale ou inférieure à – 20 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient de verre, stérile, étanche et à fermeture inviolable.

01/2008:0749
corrigé 7.0

VINCRISTINE (SULFATE DE)

Vincristini sulfas



$C_{46}H_{58}N_4O_{14}S$ M_r 923
[2068-78-2]

DÉFINITION

Sulfate de (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acétyloxy)-3a-éthyl-9-[(5*S*,7*R*,9*S*)-5-éthyl-5-hydroxy-9-(méthoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2*H*-3,7-méthanoazacycloundécino[5,4-*b*]indol-9-yl]-6-formyl-5-hydroxy-8-méthoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate de méthyle.

Teneur : 95,0 pour cent à 104,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou faiblement jaunâtre, très hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du sulfate de vincristine de la Ph. Eur.*

ESSAI

Solution S. Dissolvez 50,0 mg de sulfate de vincristine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant. *Maintenez la solution dans un bain d'eau glacée pour effectuez l'essai des substances apparentées.*

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé I*).

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 4,5.

Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Maintenez les solutions dans un bain d'eau glacée avant l'emploi.*

Solution à examiner. Prélevez 1,0 mL de solution S et complétez à 5,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez le contenu d'un flacon de *sulfate de vincristine SCR* dans 5,0 mL d'*eau R* pour obtenir une concentration de 1,0 mg/mL.

Solution témoin (b). Dissolvez 1,0 mg de *sulfate de vinblastine SCR* dans 1,0 mL de solution témoin (a).

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (d). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*.

Précolonne :

- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R*.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

- *phase mobile A* : solution de *diéthylamine R* à 1,5 pour cent *V/V* ajustée à pH 7,5 avec de l'*acide phosphorique R*,
- *phase mobile B* : *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 12	38	62
12 - 27	38 → 8	62 → 92

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 297 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 4 entre les pics dus à la vincristine et à la vinblastine.

Limites :

- *toute impureté* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (2,0 pour cent),
- *total* : au maximum 2,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (5,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : la surface du pic dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (0,1 pour cent).

Perte à la dessiccation : au maximum 12,0 pour cent, déterminé par thermogravimétrie (*2.2.34*) sur 3 mg de sulfate de vincristine. Chauffez jusqu'à 200 °C, en élevant la température de 5 °C/min, sous un courant d'*azote pour chromatographie R* à un débit de 40 mL/min.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées, avec les modifications suivantes.

Phase mobile : mélangez 30 volumes d'une solution de *diéthylamine R* à 1,5 pour cent *V/V* ajustée à pH 7,5 avec de l'*acide phosphorique R* et 70 volumes de *méthanol R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Calculez la teneur pour cent en $C_{46}H_{58}N_4O_{14}S$ en utilisant le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) et la teneur déclarée du *sulfate de vincristine SCR*.

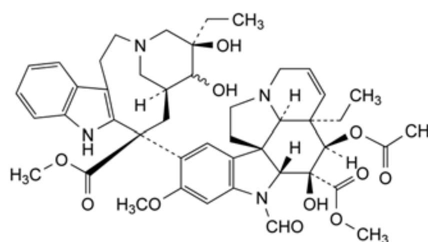
CONSERVATION

En récipient de verre étanche, à l'abri de la lumière et à une température égale ou inférieure à – 20 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient de verre stérile, étanche et à fermeture inviolable.

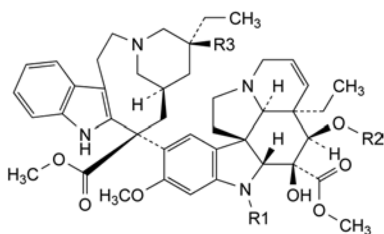
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A, B, C, D, H.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *E, F, G.*



A. (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acétyloxy)-3a-éthyl-9-[(5*R*,7*S*,9*S*)-5-éthyl-5,6-dihydroxy-9-(méthoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2*H*-3,7-méthanoazacycloundécino[5,4-*b*]indol-9-yl]-6-formyl-5-hydroxy-8-méthoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate de méthyle (3′-hydroxy-VCR),



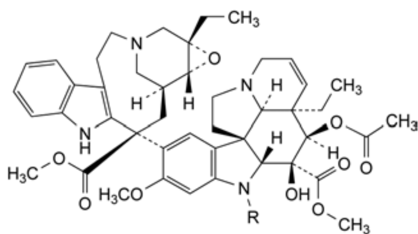
B. R1 = CHO, R2 = CO-CH_3, R3 = H : (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acétyloxy)-3a-éthyl-9-[(5*R*,7*S*,9*S*)-5-éthyl-9-(méthoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2*H*-3,7-méthanoazacycloundécino[5,4-*b*]indol-9-yl]-6-formyl-5-hydroxy-8-méthoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate de méthyle (4′-désoxyvincristine),

C. R1 = H, R2 = CO-CH_3, R3 = OH : (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*S*,13a*R*)-4-(acétyloxy)-3a-éthyl-9-[(5*S*,7*R*,9*S*)-5-éthyl-5-hydroxy-9-(méthoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2*H*-3,7-méthanoazacycloundécino[5,4-*b*]indol-9-yl]-5-hydroxy-8-méthoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate de méthyle (*N*-déméthylvinblastine),

D. R1 = CHO, R2 = H, R3 = OH : (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-3a-éthyl-9-[(5*S*,7*R*,9*S*)-5-éthyl-5-hydroxy-9-(méthoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2*H*-3,7-méthano-azacycloundécino[5,4-*b*]indol-9-yl]-6-formyl-4,5-dihydroxy-8-méthoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate de méthyle (désacétylvincristine),

E. R1 = CH_3, R2 = H, R3 = OH : (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-3a-éthyl-9-[(5*S*,7*R*,9*S*)-5-éthyl-5-hydroxy-9-(méthoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2*H*-3,7-méthanoazacycloundécino[5,4-*b*]indol-9-yl]-4,5-dihydroxy-8-méthoxy-6-méthyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate de méthyle (désacétylvinblastine),

H. R1 = CH_3, R2 = CO-CH_3, R3 = OH : vinblastine,



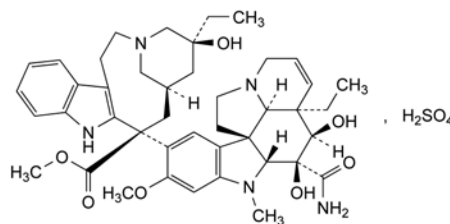
F. R = CH_3 : (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acétyloxy)-3a-éthyl-9-[(1a*S*,11*S*,13*S*,13a*R*)-1a-éthyl-11-(méthoxycarbonyl)-1a,4,5,10,11,12,13,13a-octahydro-2*H*-3,13-méthanooxiréno[9,10]azacycloundécino[5,4-*b*]indol-11-yl]-5-hydroxy-8-méthoxy-6-méthyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate de méthyle (leurosine),

G. R = CHO : (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acétyloxy)-3a-éthyl-9-[(1a*S*,11*S*,13*S*,13a*R*)-1a-éthyl-11-(méthoxycarbonyl)-1a,4,5,10,11,12,13,13a-octahydro-2*H*-3,13-méthanooxiréno[9,10]azacycloundécino[5,4-*b*]indol-11-yl]-6-formyl-5-hydroxy-8-méthoxy-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate de méthyle (formylleurosine).

01/2008:1276

VINDÉSINE (SULFATE DE)

Vindesini sulfas



$C_{43}H_{57}N_5O_{11}S$ M_r 852
[59917-39-4]

DÉFINITION

Sulfate de (5*S*,7*R*,9*S*)-9-[(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-5-carbamoyl-3a-éthyl-4,5-dihydroxy-8-méthoxy-6-méthyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazol-9-yl]-5-éthyl-5-hydroxy-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2*H*-3,7-méthanoazacycloundécino[4,5-*b*]indole-9-carboxylate de méthyle.

Teneur : 96,0 pour cent à 103,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : substance amorphe, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le cyclohexane.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du sulfate de vindésine de la Ph. Eur.*

ESSAI

Solution S. Dissolvez 50 mg de sulfate de vindésine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_7 (*2.2.2, Procédé I*).

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 5,5 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Maintenez les solutions dans un bain d'eau glacée avant emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de sulfate de vindésine dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 1,0 mg de *désacétylvinblastine SCR* dans de l'*eau R*, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile :

– *phase mobile A* : solution de *diéthylamine R* à 1,5 pour cent *V/V*, ajustée à pH 7,4 avec de l'*acide phosphorique R*,

– *phase mobile B* : *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 40	49	51
40 - 49	49 → 30	51 → 70
49 - fin	30	70

Débit : 2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 270 nm.

Injection : 200 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la vindésine.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le temps de rétention de la vindésine est inférieur à 40 min,

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à la vindésine et à la désacétylvinblastine,

– *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 pour le pic dû à la vindésine.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1 pour cent),

– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (2 pour cent),

– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,01 pour cent).

Acétonitrile. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne (a). Prélevez 0,500 g de *propanol R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R.*

Solution d'étalon interne (b). Prélevez 10,0 mL de solution d'étalon interne (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution témoin. Prélevez 10,0 g d'*acétonitrile R* et complétez à 1000 mL avec de l'*eau R*. A 3,0 mL de cette solution, ajoutez 10,0 mL de solution d'étalon interne (a) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R.*

Solution à examiner. Dissolvez 40 mg de sulfate de vindésine dans 1,0 mL de solution d'étalon interne (b).

Colonne :

– *matériau* : verre,

– *dimensions* : *l* = 1,25 m, Ø = 3 mm,

– *phase stationnaire* : *copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R.*

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R.*

Débit : 60 mL/min.

Température :

– *colonne* : 170 °C,

– *chambre à injection et détecteur* : 250 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 3 µL.

Conformité du système : solution témoin :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à l'acétonitrile et au propanol,

– *facteur de symétrie* : au maximum 1,6 pour le pic dû à l'acétonitrile.

Limite :

– *acétonitrile* : au maximum 1,5 pour cent *m/m*.

Perte à la dessiccation : au maximum 10,0 pour cent, déterminé par thermogravimétrie (*2.2.34*) sur 9,00 mg de sulfate de vindésine. Chauffez jusqu'à 200 °C en élevant la température de 5 °C/min, sous un courant d'*azote pour chromatographie R* à un débit de 40 mL/min.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Maintenez les solutions dans un bain d'eau glacée avant emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 mg de sulfate de vindésine dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez dans de l'*eau R* le contenu d'un flacon de *sulfate de vindésine SCR* de façon à obtenir une concentration d'environ 0,50 mg/mL.

Solution témoin (b). A 2,0 mL de solution témoin (a), ajoutez 1,0 mg de *désacétylvinblastine SCR.*

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : mélangez 38 volumes d'une solution de *diéthylamine R* à 1,5 pour cent *V/V*, préalablement ajustée à pH 7,4 avec de l'*acide phosphorique R*, et 62 volumes de *méthanol R.*

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 270 nm.

Injection : 20 µL.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à la vindésine et à la désacétylvinblastine,

– *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 pour le pic dû à la vindésine,

– *répétabilité* : écart type relatif au maximum de 1,5 pour cent pour le pic dû à la vindésine, après 5 injections.

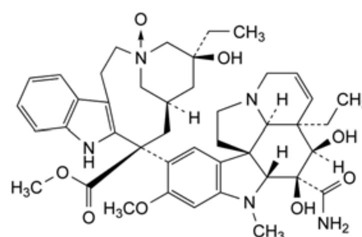
Calculez la teneur pour cent en $C_{43}H_{57}N_5O_{11}S$ en tenant compte de la teneur déclarée du *sulfate de vindésine SCR.*

CONSERVATION

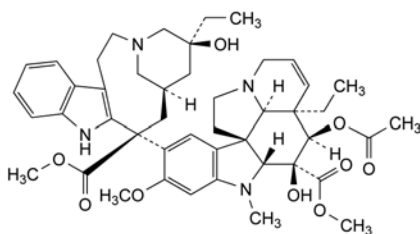
Dans un récipient de polypropylène étanche et muni d'un bouchon de polypropylène, à une température inférieure ou égale à – 50 °C. Si la substance est stérile, elle est conservée en récipient stérile, étanche, à fermeture inviolable.

IMPURETÉS

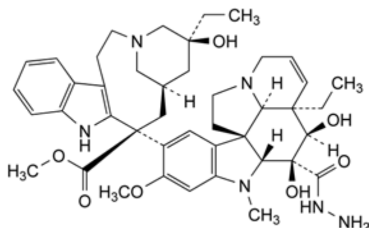
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. vindésine 3′-*N*-oxyde,



B. (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acétyloxy)-3a-éthyl-9-[(5*S*,7*R*,9*S*)-5-éthyl-5-hydroxy-9-(méthoxycarbonyl)-1,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-2*H*-3,7-méthanoazacycloundécino[5,4-*b*]indol-9-yl]-5-hydroxy-8-méthoxy-6-méthyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate de méthyle (vinblastine),

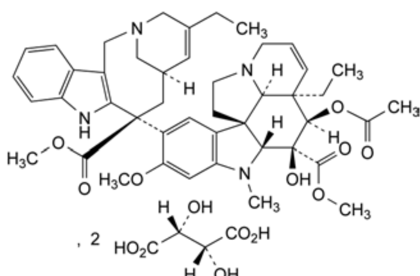


C. hydrazide de désacétylvinblastine.

01/2008:2107
corrigé 7.0

VINORELBINE (TARTRATE DE)

Vinorelbini tartras



$C_{53}H_{66}N_4O_{20}$ M_r 1079
[125317-39-7]

DÉFINITION

Dihydrogénobis[(2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxybutanedioate] de (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acétyloxy)-3a-éthyl-9-[(6*R*,8*S*)-4-éthyl-8-(méthoxycarbonyl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-2,6-méthano-2*H*-azacyclodécino[4,3-*b*]indol-8-yl]-5-hydroxy-8-méthoxy-6-méthyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate de méthyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'hexane.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez 10 mg de tartrate de vinorelbine dans 5 mL d'*eau R* puis ajoutez 0,5 mL de *solution d'hydroxyde de sodium R*. Agitez avec 5 mL de *chlorure de méthylène R*. Séchez la phase organique sur du *sulfate de sodium anhydre R*. Filtrez et évaporez jusqu'à réduction du volume à environ 0,5 mL. Déposez sur une pastille de *bromure de potassium R*, évaporez et enregistrez le spectre.

Comparaison : *tartrate de vinorelbine SCR*, traité comme précédemment décrit.

B. Le tartrate de vinorelbine donne la réaction (b) des tartrates (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez une quantité de tartrate de vinorelbine équivalant à 0,140 g de substance anhydre dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et son absorbance (*2.2.25*) à 420 nm est au maximum de 0,030.

pH (*2.2.3*) : 3,3 à 3,8 pour la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*) : utilisez le procédé de normalisation.

Solution à examiner. Dissolvez 35,0 mg de tartrate de vinorelbine dans la phase mobile et complétez à 25 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 7 mg d'*impureté B de vinorelbine SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant. A 1 mL de cette solution, ajoutez 14 mg de *tartrate de vinorelbine SCR*, dissolvez dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Exposez la solution pendant 1 h au rayonnement d'une lampe au xénon, à une longueur d'onde de 310-880 nm, en appliquant une dose de 1600 kJ/m^2 avec un taux de fluence de 500 W/m^2, afin de générer l'impureté A.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 20,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques présentant une surface spécifique de 125 m^2/g, un diamètre de pores de 30 nm et un taux de carbone de 7 pour cent,
– *température* : 35 ± 5 °C.

Phase mobile : dissolvez 1,22 g de *décanesulfonate de sodium R* dans 620 mL de *méthanol R* et ajoutez 380 mL d'une solution de *phosphate monosodique R* à 7,80 g/L préalablement ajustée à pH 4,2 avec de l'*acide phosphorique dilué R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 267 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la vinorelbine.

Rétention relative par rapport à la vinorelbine (temps de rétention = environ 14 min) : impureté A = environ 0,8 ; impureté B = environ 1,2.

Conformité du système :

– *rapport pic/vallée* : au minimum 4, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté B et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à la vinorelbine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),
– *rapport signal/bruit* : au minimum 10 pour le pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Limites :

– *impureté A* : au maximum 0,3 pour cent,
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum 0,2 pour cent,
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 0,7 pour cent,
– *limite d'exclusion* : la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b).

Bore : au maximum 50 ppm.

Solution à examiner. Dissolvez 0,10 g de tartrate de vinorelbine dans 2 mL d'*eau R*. Ajoutez lentement 10,0 mL d'*acide*

sulfurique R tout en refroidissant dans de l'eau glacée. Agitez et laissez réchauffer jusqu'à température ambiante. Ajoutez 10,0 mL d'une solution d'*acide carminique R* à 0,5 g/L dans l'*acide sulfurique R*.

Solution témoin. Prélevez 2,5 mL d'une solution d'*acide borique R* à 0,572 g/L et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. A 2,0 mL de cette solution, ajoutez lentement 10,0 mL d'*acide sulfurique R* tout en refroidissant dans de l'eau glacée. Agitez et laissez réchauffer jusqu'à température ambiante. Ajoutez 10,0 mL d'une solution d'*acide carminique R* à 0,5 g/L dans l'*acide sulfurique R*.

Solution à blanc. A 2,0 mL d'*eau R*, ajoutez lentement 10,0 mL d'*acide sulfurique R* tout en refroidissant dans de l'eau glacée. Agitez et laissez réchauffer jusqu'à température ambiante. Ajoutez 10,0 mL d'une solution d'*acide carminique R* à 0,5 g/L dans l'*acide sulfurique R*.

Après 45 min, mesurez l'absorbance (*2.2.25*) de la solution à examiner et de la solution témoin de 560 nm à 650 nm, en utilisant la solution à blanc comme liquide de compensation. L'absorbance maximale de la solution à examiner n'est pas supérieure à celle de la solution témoin.

Fluorures : au maximum 50 ppm.

Potentiométrie (*2.2.36, Procédé I*) : utilisez comme électrode indicatrice une électrode sélective de l'ion fluorure et comme électrode de référence une électrode argent-chlorure d'argent.

Solution à examiner. Dissolvez 0,19 g de tartrate de vinorelbine dans 20 mL d'*eau R*. Ajoutez 5,0 mL de *solution tampon pour ajustement de la force ionique totale R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. A 0,6 mL, 0,8 mL, 1,0 mL, 1,2 mL et 1,4 mL de *solution à 10 ppm de fluorure (F) R*, ajoutez 5,0 mL de *solution tampon pour ajustement de la force ionique totale R* et complétez à 50 mL avec de l'*eau R*.

Plongez les électrodes dans les solutions de référence et laissez reposer pendant 5 min. Déterminez la différence de potentiel entre les électrodes après 1 min de stabilisation. Reportez sur papier semi-logarithmique la différence de potentiel mesurée pour chaque solution de référence en fonction de sa concentration en fluorure. En opérant exactement dans les mêmes conditions, mesurez la différence de potentiel dans la solution à examiner puis calculez sa teneur en fluorure.

Argent : au maximum 5 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,500 g de tartrate de vinorelbine dans 10,0 mL d'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 5 ppm d'argent (Ag) R*, diluée avec une solution d'*acide nitrique exempte de plomb R* à 6,5 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse à l'argent.

Longueur d'onde : 328,1 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 0,250 g de tartrate de vinorelbine.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 2 UI/mg (calculé par rapport à la vinorelbine base), si le tartrate de vinorelbine est destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Dissolvez 0,350 g de tartrate de vinorelbine dans 40 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 53,96 mg de $C_{53}H_{66}N_4O_{20}$.

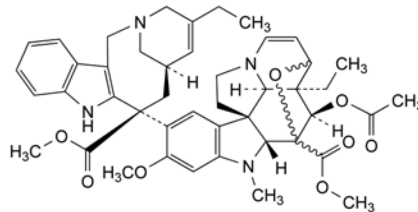
CONSERVATION

Sous gaz inerte, à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas − 15°C.

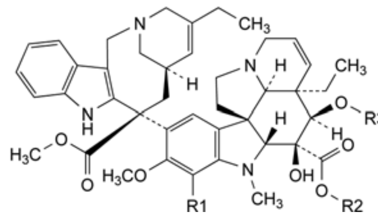
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : *A*.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, D, E, F, G, H, I, J*.



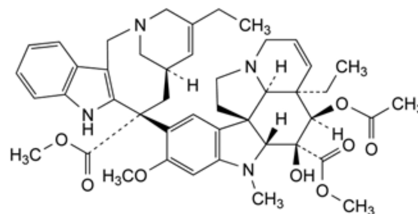
A. (3a*S*,4*R*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acétyloxy)-3,5-époxy-3a-éthyl-9-[(6*R*,8*S*)-4-éthyl-8-(méthoxycarbonyl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-2,6-méthano-2*H*-azacyclodécino[4,3-*b*]indol-8-yl]-8-méthoxy-6-méthyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-3*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate de méthyle,



B. R1 = R3 = H, R2 = CH_3 : (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-3a-éthyl-9-[(6*R*,8*S*)-4-éthyl-8-(méthoxycarbonyl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-2,6-méthano-2*H*-azacyclodécino[4,3-*b*]indol-8-yl]-4,5-dihydroxy-8-méthoxy-6-méthyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate de méthyle,

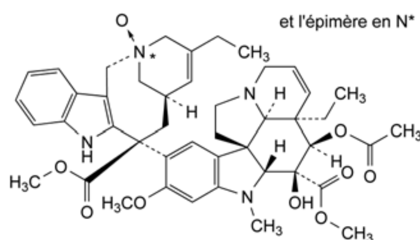
H. R1 = R2 = H, R3 = CO-CH_3 : acide (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acétyloxy)-3a-éthyl-9-[(6*R*,8*S*)-4-éthyl-8-(méthoxycarbonyl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-2,6-méthano-2*H*-azacyclodécino[4,3-*b*]indol-8-yl]-5-hydroxy-8-méthoxy-6-méthyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylique,

I. R1 = Br, R2 = CH_3, R3 = CO-CH_3 : (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acétyloxy)-7-bromo-3a-éthyl-9-[(6*R*,8*S*)-4-éthyl-8-(méthoxycarbonyl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-2,6-méthano-2*H*-azacyclodécino[4,3-*b*]indol-8-yl]-5-hydroxy-8-méthoxy-6-méthyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate de méthyle,

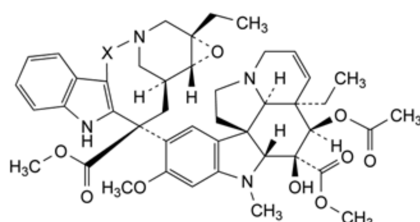


C. (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acétyloxy)-3a-éthyl-9-[(6*R*,8*R*)-4-éthyl-8-(méthoxycarbonyl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-2,6-méthano-2*H*-azacyclodécino[4,3-*b*]indol-8-yl]-5-hydroxy-8-méthoxy-6-méthyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate de méthyle,

Monographies T-Z

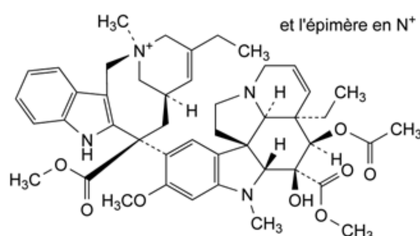


D. (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acétyloxy)-3a-éthyl-9-[(2*RS*,6*R*,8*S*)-4-éthyl-8-(méthoxycarbonyl)-2-oxydo-1,3,6,7,8,9-hexahydro-2,6-méthano-2*H*-azacyclodécino[4,3-*b*]indol-8-yl]-5-hydroxy-8-méthoxy-6-méthyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate de méthyle,

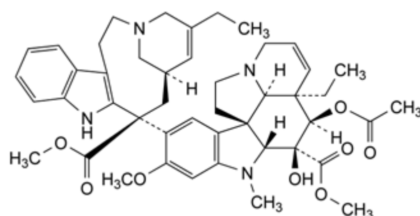


E. X = CH_2-CH_2 : (1a*S*,11*S*,13*S*,13a*R*)-11-[(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acétyloxy)-3a-éthyl-5-hydroxy-8-méthoxy-5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazol-9-yl]-1a-éthyl-1a,4,5,10,11,12,13,13a-octahydro-2*H*-3,13-méthanooxiréno[9,10]azacycloundécino[5,4-*b*]indole-11-carboxylate de méthyle (leurosine),

G. X = CH_2 : (1a*S*,10*S*,12*S*,12a*R*)-10-[(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acétyloxy)-3a-éthyl-5-hydroxy-8-méthoxy-5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazol-9-yl]-1a-éthyl-1a,2,4,9,10,11,12,12a-octahydro-3,12-méthano-3*H*-oxiréno[8,9]azacyclodécino[4,3-*b*]indole-10-carboxylate de méthyle,



F. (2*RS*,6*R*,8*S*)-8-[(3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acétyloxy)-3a-éthyl-5-hydroxy-8-méthoxy-5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazol-9-yl]-4-éthyl-8-(méthoxycarbonyl)-2-méthyl-1,3,6,7,8,9-hexahydro-2,6-méthano-2*H*-azacyclodécino[4,3-*b*]indolium,

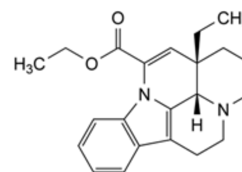


J. (3a*R*,4*R*,5*S*,5a*R*,10b*R*,13a*R*)-4-(acétyloxy)-3a-éthyl-9-[(7*R*,9*S*)-5-éthyl-9-(méthoxycarbonyl)-1,4,7,8,9,10-hexahydro-2*H*-3,7-méthanoazacycloundécino[5,4-*b*]indol-9-yl]-5-hydroxy-8-méthoxy-6-méthyl-3a,4,5,5a,6,11,12,13a-octahydro-1*H*-indolizino[8,1-*cd*]carbazole-5-carboxylate de méthyle.

01/2008:2139
corrigé 6.7

VINPOCÉTINE

Vinpocetinum



$C_{22}H_{26}N_2O_2$ *M*$_r$ 350,5
[42971-09-5]

DÉFINITION

(13a*S*,13b*S*)-13a-Ethyl-2,3,5,6,13a,13b-hexahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]naphtyridine-12-carboxylate d'éthyle.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,5 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou légèrement jaune.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Pouvoir rotatoire spécifique (voir Essai).

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *vinpocétine SCR*.

ESSAI

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 127 à + 134 (substance desséchée).

Dissolvez 0,25 g de vinpocétine dans du *diméthylformamide R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de vinpocétine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté B de vinpocétine SCR*, 6,0 mg d'*impureté A de vinpocétine SCR*, 5,0 mg d'*impureté C de vinpocétine SCR* et 5,0 mg d'*impureté D de vinpocétine SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : solution d'*acétate d'ammonium R* à 15,4 g/L, *acétonitrile R* (45:55 *V/V*).

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 280 nm.

Injection : 15 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la vinpocétine.

Rétention relative par rapport à la vinpocétine (temps de rétention = environ 16 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté D = environ 0,68 ; impureté B = environ 0,75 ; impureté C = environ 0,83.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés D et B.

Monographies T-Z

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,6 pour cent),
– *impuretés B, D* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,5 pour cent),
– *impureté C* : au maximum 0,6 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,3 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à la vinpocétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
– *total* : au maximum 10 fois la surface du pic dû à la vinpocétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (1,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à la vinpocétine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 100 °C sous vide pendant 3 h sur 1,000 g de vinpocétine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de vinpocétine.

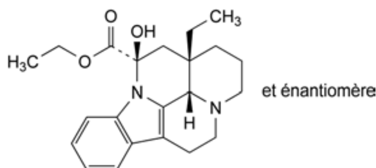
DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de vinpocétine dans 50 mL d'un mélange à volumes égaux d'*anhydride acétique R* et d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

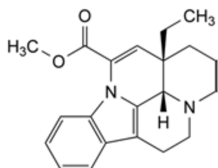
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 35,05 mg de $C_{22}H_{26}N_2O_2$.

IMPURETÉS

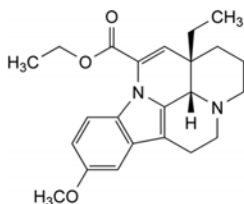
Impuretés spécifiées : *A, B, C, D.*



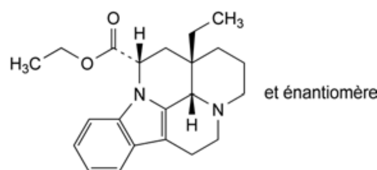
A. (12*RS*,13a*SR*,13b*SR*)-13a-éthyl-12-hydroxy-2,3,5,6,12,13,13a,13b-octahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]-pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]naphtyridine-12-carboxylate d'éthyle (vincaminate d'éthyle),



B. (13a*S*,13b*S*)-13a-éthyl-2,3,5,6,13a,13b-hexahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]naphtyridine-12-carboxylate de méthyle (apovincamine),



C. (13a*S*,13b*S*)-13a-éthyl-10-méthoxy-2,3,5,6,13a,13b-hexahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]-naphtyridine-12-carboxylate d'éthyle (méthoxyvinpocétine),

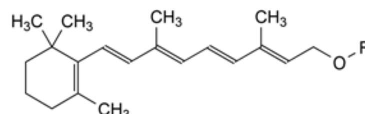


D. (12*RS*,13a*RS*,13b*RS*)-13a-éthyl-2,3,5,6,12,13,13a,13b-octahydro-1*H*-indolo[3,2,1-*de*]pyrido[3,2,1-*ij*][1,5]-naphtyridine-12-carboxylate d'éthyle (dihydrovinpocétine).

01/2008:0217

VITAMINE A

Vitaminum A



Substance	R	Formule Brute	M_r
rétinol tout-(*E*)	H	$C_{20}H_{30}O$	286,5
acétate de rétinol tout-(*E*)	CO-CH_3	$C_{22}H_{32}O_2$	328,5
propionate de rétinol tout-(*E*)	CO-C_2H_5	$C_{23}H_{34}O_2$	342,5
palmitate de rétinol tout-(*E*)	CO-$C_{15}H_{31}$	$C_{36}H_{60}O_2$	524,9

DÉFINITION

La *Vitamine A* est un ensemble de substances de structure très voisine (dont les isomères *Z*), existant dans les tissus animaux et présentant le même type d'activité. La substance principale et la plus active du point de vue biologique est le rétinol tout-(*E*) (tout-(*E*)-3,7-diméthyl-9-(2,6,6-triméthylcyclohex-1-ényl)nona-2,4,6,8-tétraén-1-ol ; $C_{20}H_{30}O$). La vitamine A est généralement utilisée sous la forme d'esters tels que l'acétate, le propionate et le palmitate.

Un *ester de rétinol synthétique* est un ester (acétate, propionate ou palmitate) ou un mélange d'esters de rétinol obtenu par synthèse.

L'activité de la vitamine A est exprimée en équivalents rétinol (E.R.). 1 mg d'E.R. correspond à l'activité de 1 mg de rétinol tout-(*E*). L'activité des différents esters de rétinol est calculée stoechiométriquement, de telle façon que 1 mg d'E.R. de vitamine A corresponde à l'activité de :

– 1,147 mg d'acétate de rétinol tout-(*E*),
– 1,195 mg de propionate de rétinol tout-(*E*),
– 1,832 mg de palmitate de rétinol tout-(*E*).

Les Unités Internationales (UI) sont également utilisées pour exprimer l'activité de la vitamine A. 1 UI de vitamine A correspond à l'activité de 0,300 µg de rétinol tout-(*E*). L'activité des autres esters de rétinol est calculée stoechiométriquement, de telle façon que 1 UI de vitamine A corresponde à l'activité de :

– 0,344 µg d'acétate de rétinol tout-(*E*),
– 0,359 µg de propionate de rétinol tout-(*E*),
– 0,550 µg de palmitate de rétinol tout-(*E*).

1 mg d'équivalent rétinol correspond à 3333 UI.

CARACTÈRES

Aspect :

Acétate de rétinol : cristaux jaune pâle. A l'état de fusion (F : environ 60 °C), l'acétate de rétinol tend à former un mélange en surfusion.

Propionate de rétinol : liquide huileux brun-rouge.

Palmitate de rétinol : solide jaune pâle semblable à de la graisse ou, à l'état de fusion (F : environ 26 °C), liquide huileux jaune.

Solubilité : tous les esters de rétinol sont pratiquement insolubles dans l'eau, solubles ou partiellement solubles dans l'éthanol anhydre, et miscibles à d'autres solvants organiques.

La vitamine A et ses esters sont très sensibles à l'action de l'air, des agents oxydants, des acides, de la lumière et de la chaleur.

Effectuez le dosage et l'ensemble des essais aussi rapidement que possible, en évitant toute exposition à la lumière actinique et à l'air, aux agents oxydants, aux catalyseurs d'oxydation (tels que le cuivre et le fer), aux acides et à la chaleur. Utilisez des solutions récemment préparées.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Préparez une solution contenant environ 3,3 UI de vitamine A par microlitre dans du *cyclohexane R* contenant 1 g/L de *butylhydroxytoluène R*.

Solution témoin. Préparez une solution d'*esters de rétinol SCR* à 10 mg/mL (soit 3,3 UI de chaque ester par microlitre) dans du *cyclohexane R* contenant 1 g/L de *butylhydroxytoluène R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *éther R, cyclohexane R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 3 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin :

– le chromatogramme présente les taches correspondant aux différents esters. L'ordre de migration de bas en haut est le suivant : acétate de rétinol, propionate de rétinol, palmitate de rétinol.

Résultats : la composition en esters est confirmée par la correspondance entre la ou les taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner et les taches du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Substances apparentées (voir Essai).

ESSAI

Rétinol. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Préparez une solution contenant environ 330 UI de vitamine A par microlitre dans du *cyclohexane R* stabilisé avec une solution contenant 1 g/L de *butylhydroxytoluène R*.

Solution témoin. Mélangez 1 mL de solution à examiner et 20 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M* en agitant pendant 2 min, puis complétez à 100 mL avec du *cyclohexane R* stabilisé avec une solution contenant 1 g/L de *butylhydroxytoluène R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *éther R, cyclohexane R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 3 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin :

– il n'apparaît pas d'esters de rétinol dans le chromatogramme obtenu, ou seulement à l'état de traces.

Limite : s'il apparaît une tache due au rétinol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner, elle n'est pas plus intense que la tache du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (1,0 pour cent).

Substances apparentées. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. La solution utilisée pour déterminer l'activité.

Maximum d'absorption : entre 325 nm et 327 nm.

Rapports d'absorbance :

– A_{300}/A_{326} = au maximum 0,60 ;
– A_{350}/A_{326} = au maximum 0,54 ;
– A_{370}/A_{326} = au maximum 0,14.

Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

ACTIVITÉ

L'activité de la substance est prise en compte pour la production des concentrats.

Dissolvez 25 mg à 100 mg de vitamine A, pesés à 0,1 pour cent près, dans 5 mL de *pentane R* et complétez avec du *2-propanol R1* de façon à obtenir une concentration présumée de 10 UI/mL à 15 UI/mL.

Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 326 nm. Calculez l'activité de la vitamine A, en Unités Internationales par gramme, à l'aide de l'expression :

$$\frac{A_{326} \times V \times 1900}{100 \times m}$$

A_{326} = absorbance à 326 nm,

m = masse de la prise d'essai, en grammes,

V = volume total auquel on a complété la substance à examiner pour obtenir une concentration de 10 UI/mL à 15 UI/mL,

1900 = facteur appliqué pour convertir en Unités Internationales par gramme l'absorbance spécifique des esters de rétinol.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

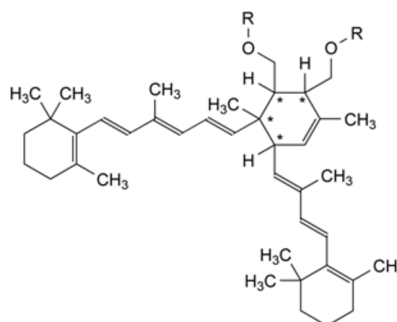
Le contenu d'un récipient entamé doit être utilisé rapidement. Toute quantité non utilisée doit être protégée par une atmosphère de gaz inerte.

ÉTIQUETAGE

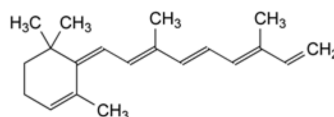
L'étiquette indique :

– le nombre d'Unités Internationales par gramme,
– le nom de l'ester ou des esters.

IMPURETÉS

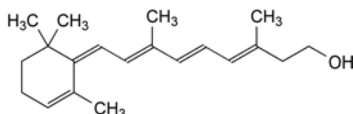


A. R = H, CO-CH_3 : kitols (dimères, produits de réaction de Diels-Alder de la vitamine A),



B. (3*E*,5*E*,7*E*)-3,7-diméthyl-9-[(1*Z*)-2,6,6-triméthylcyclohex-2-énylidène]nona-1,3,5,7-tétraène (anhydro-vitamine A),

Monographies T-Z



C. (3*E*,5*E*,7*E*)-3,7-diméthyl-9-[(1*Z*)-2,6,6-triméthylcyclohex-2-énylidène]nona-3,5,7-trién-1-ol (*rétro*-vitamine A),

D. produits d'oxydation de la vitamine A.

01/2008:0219

VITAMINE A SYNTHÉTIQUE (CONCENTRAT DE), FORME HUILEUSE

Vitaminum A syntheticum densatum oleosum

DÉFINITION

Concentrat huileux obtenu à partir d'ester de rétinol synthétique (*0217*) utilisé tel quel ou dilué avec une huile végétale appropriée.

Teneur : 95,0 pour cent à 110,0 pour cent de la teneur en vitamine A indiquée sur l'étiquette, teneur qui n'est pas inférieure à 500 000 UI/g.

Le concentrat peut contenir des stabilisants appropriés tels que des antioxydants.

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux jaune ou jaune-brun.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble à partiellement soluble dans l'éthanol anhydre, miscible aux solvants organiques.

Une cristallisation partielle peut se produire dans des solutions fortement concentrées.

IDENTIFICATION

Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Préparez une solution contenant environ 3,3 UI de vitamine A par microlitre dans du *cyclohexane R* contenant 1 g/L de *butylhydroxytoluène R*.

Solution témoin. Préparez une solution d'*esters de rétinol SCR* à 10 mg/mL (soit 3,3 UI de chaque ester par microlitre) dans du *cyclohexane R* contenant 1 g/L de *butylhydroxytoluène R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *éther R, cyclohexane R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 3 µL.

Développement : immédiatement, sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin :

– le chromatogramme présente les taches correspondant aux différents esters. L'ordre de migration de bas en haut est le suivant : acétate de rétinol, propionate de rétinol, palmitate de rétinol.

Résultats : la composition en esters est confirmée par la correspondance entre la ou les taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner et les taches du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Indice d'acide (*2.5.1*) : au maximum 2,0, déterminé sur 2,0 g de préparation à examiner.

Indice de peroxyde (*2.5.5, Procédé A*) : au maximum 10,0.

Substances apparentées. Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

DOSAGE

Effectuez le dosage aussi rapidement que possible, en évitant toute exposition à la lumière actinique et à l'air, aux agents oxydants, aux catalyseurs d'oxydation (tels que le cuivre et le fer), aux acides et à un chauffage prolongé. Utilisez des solutions récemment préparées. En cas de cristallisation partielle, homogénéisez la préparation à une température voisine de 65 °C, mais en évitant un chauffage prolongé.

Effectuez le dosage selon le procédé A. Si les conditions de validité du dosage ne sont pas satisfaites, utilisez le procédé B.

Procédé A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (*2.2.25*).

Dissolvez 25-100 mg de préparation à examiner, pesés à 0,1 pour cent près, dans 5 mL de *pentane R*, puis complétez avec du *2-propanol R1* de façon à obtenir une concentration présumée de 10-15 UI/mL.

Vérifiez que le maximum d'absorption de la solution se situe entre 325 nm et 327 nm, puis mesurez l'absorbance à 300 nm, 326 nm, 350 nm et 370 nm. Pour chaque longueur d'onde, effectuez plusieurs lectures et prenez la valeur moyenne, puis calculez le rapport A_λ/A_{326}.

Si les rapports obtenus ne dépassent pas 0,60 à 300 nm, 0,54 à 350 nm et 0,14 à 370 nm, calculez la teneur en vitamine A, en Unités Internationales par gramme, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_{326} \times V \times 1900}{100 \times m}$$

A_{326} = absorbance à 326 nm,

m = masse de la prise d'essai, en grammes,

V = volume total auquel on a complété la préparation à examiner pour obtenir une concentration de 10-15 UI/mL,

1900 = facteur appliqué pour convertir en Unités Internationales par gramme l'absorbance spécifique des esters de rétinol.

Si un ou plusieurs des rapports A_λ/A_{326} dépassent les valeurs indiquées, ou si le maximum d'absorption ne se situe pas entre 325 nm et 327 nm, utilisez le procédé B.

Procédé B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dans une fiole jaugée de 100 mL, introduisez 0,100 g de préparation à examiner puis dissolvez immédiatement dans 5 mL de *pentane R*. Ajoutez 40 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M* et agitez doucement par rotation. Laissez réagir le mélange à 60-65 °C pendant 10 min pour permettre l'hydrolyse, en agitant de temps à autre. Laissez refroidir à température ambiante et complétez à 100,0 mL avec du *2-propanol R* contenant 1 g/L de *butylhydroxytoluène R*. Homogénéisez avec précaution pour éviter la formation de bulles d'air.

Solution à examiner (b). Diluez la solution à examiner (a) avec du *2-propanol R* jusqu'à une concentration finale de 100 UI/mL.

Solution témoin (a). Dans une fiole jaugée de 100 mL, introduisez environ 0,100 g d'*acétate de rétinol SCR*, puis procédez comme décrit pour la solution à examiner (a).

Solution témoin (b). Dans une fiole jaugée de 50 mL, introduisez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec du *2-propanol R*. Homogénéisez avec précaution pour éviter la formation de bulles d'air.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *eau R, méthanol R* (5:95 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 325 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (b).

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du rétinol.

Temps de rétention : rétinol = environ 3 min.

Calculez la teneur en vitamine A, en Unités Internationales par gramme à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_1 \times C \times m_2}{A_2 \times m_1}$$

A_1 = surface du pic dû au rétinol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),

A_2 = surface du pic dû au rétinol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

C = concentration de l'*acétate de rétinol SCR*, en Unités Internationales par gramme, déterminée le procédé A ; les rapports d'absorption A_λ/A_{326} doivent satisfaire aux conditions de validité,

m_1 = masse de la prise d'essai dans la solution à examiner (a), en milligrammes,

m_2 = masse d'*acétate de rétinol SCR* dans la solution témoin (a), en milligrammes.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

Le contenu d'un récipient entamé doit être utilisé rapidement. Toute quantité non utilisée doit être protégée par une atmosphère de gaz inerte.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

– le nombre d'Unités Internationales par gramme,
– le nom de l'ester ou des esters,
– le nom du ou des stabilisants éventuellement ajoutés,
– la méthode utilisée pour homogénéiser la solution en cas de cristallisation partielle.

01/2008:0218

VITAMINE A SYNTHÉTIQUE (CONCENTRAT DE), FORME PULVÉRULENTE

Vitamini synthetici densati A pulvis

DÉFINITION

Concentrat pulvérulent obtenu par dispersion d'un ester de rétinol synthétique (*0217*) dans une matrice de *Gélatine (0330)*, de *Gomme arabique (0307)* ou de toute autre substance appropriée.

Teneur : 95,0 pour cent à 115,0 pour cent de la teneur en vitamine A indiquée sur l'étiquette, teneur qui n'est pas inférieure à 250 000 UI/g.

Le concentrat peut contenir des stabilisants appropriés tels que des antioxydants.

CARACTÈRES

Aspect : poudre jaunâtre, généralement sous forme de particules de taille sensiblement uniforme.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, ou gonflant, ou formant une émulsion, selon la formulation.

IDENTIFICATION

Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dans un tube à essai de 20 mL à bouchon rodé, introduisez une quantité de préparation à examiner équivalant à environ 17 000 UI de vitamine A. Ajoutez environ 20 mg de *bromélaïnes R*, 2 mL d'*eau R* et environ 150 µL de *2-propanol R*. Agitez doucement par rotation pendant 2-5 min dans un bain-marie à 60-65 °C. Refroidissez à température inférieure à 30 °C, puis ajoutez 5 mL de *2-propanol R* contenant 1 g/L de *butylhydroxytoluène R*. Agitez énergiquement pendant 1 min, puis laissez reposer quelques minutes. Utilisez le surnageant.

Solution témoin. Préparez une solution d'*esters de rétinol SCR* à 10 mg/mL (soit 3,3 UI de chaque ester par microlitre) dans du *2-propanol R* contenant 1 g/L de *butylhydroxytoluène R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *éther R*, *cyclohexane R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 3 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin :

– le chromatogramme présente les taches correspondant aux différents esters. L'ordre de migration de bas en haut est le suivant : acétate de rétinol, propionate de rétinol, palmitate de rétinol.

Résultats : la composition en esters est confirmée par la correspondance entre la ou les taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner et les taches du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Substances apparentées. Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

DOSAGE

Effectuez le dosage aussi rapidement que possible, en évitant l'exposition à la lumière actinique, à l'air, aux agents oxydants, aux catalyseurs d'oxydation (tels que le cuivre et le fer), aux acides et à un chauffage prolongé.

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dans une fiole jaugée de 100 mL, introduisez 0,200 g de préparation à examiner, puis ajoutez 20-30 mg de *bromélaïnes R*, 5,0 mL d'*eau R* et 0,15 mL de *2-propanol R*. Chauffez doucement dans un bain-marie à 60 °C pendant environ 5 min, en agitant par rotation de temps à autre. Ajoutez 40 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M* et agitez doucement par rotation. Laissez réagir le mélange à 60-65 °C pendant 10 min pour permettre l'hydrolyse, en agitant de temps à autre. Veillez à ce que la totalité de la prise d'essai soit mouillée. Laissez refroidir à température ambiante et complétez à 100,0 mL avec du *2-propanol R* contenant 1 g/L de *butylhydroxytoluène R*. Homogénéisez avec précaution pour éviter la formation de bulles d'air. La solution peut être trouble.

Solution à examiner (b). Diluez la solution à examiner (a) avec du *2-propanol R* jusqu'à une concentration finale de 100 UI/mL. Filtrez avant l'injection.

Solution témoin (a). Dans une fiole jaugée de 100 mL, introduisez environ 0,100 g d'*acétate de rétinol SCR* et dissolvez immédiatement dans 5 mL de *pentane R*. Ajoutez 40 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M* et agitez doucement par rotation. Laissez réagir le mélange à 60-65 °C pendant 10 min pour permettre l'hydrolyse, en agitant de temps à autre. Laissez refroidir à température ambiante et complétez à 100,0 mL avec du *2-propanol R* contenant 1 g/L de *butylhydroxytoluène R*. Homogénéisez avec précaution pour éviter la formation de bulles d'air.

Solution témoin (b). Dans une fiole jaugée de 50 mL, introduisez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec du *2-propanol R*. Homogénéisez avec précaution pour éviter la formation de bulles d'air.

Colonne :
- *dimensions* : l = 0,125 m, Ø = 4 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *eau R, méthanol R* (5:95 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 325 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (b).

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du rétinol.

Temps de rétention : rétinol = environ 3 min.

Calculez la teneur en vitamine A à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_1 \times C \times m_2}{A_2 \times m_1}$$

A_1 = surface du pic dû au rétinol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),

A_2 = surface du pic dû au rétinol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

C = concentration de l'*acétate de rétinol SCR*, en Unités Internationales par gramme, déterminée par la méthode ci-après,

m_1 = masse de la prise d'essai dans la solution à examiner (a), en milligrammes,

m_2 = masse d'*acétate de rétinol SCR* dans la solution témoin (a), en milligrammes.

La concentration exacte de l'*acétate de rétinol SCR* est déterminée par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (*2.2.25*). Dissolvez 25-100 mg d'*acétate de rétinol SCR*, pesés à 0,1 pour cent près, dans 5 mL de *pentane R*, puis complétez avec du *2-propanol R1* de façon à obtenir une concentration présumée de 10-15 UI/mL.

Vérifiez que le maximum d'absorption de la solution se situe entre 325 nm et 327 nm, puis mesurez l'absorbance à 300 nm, 326 nm, 350 nm et 370 nm. Pour chaque longueur d'onde, effectuez plusieurs lectures et prenez la valeur moyenne, puis calculez le rapport A_λ/A_{326}.

Si les rapports obtenus ne dépassent pas 0,60 à 300 nm, 0,54 à 350 nm et 0,14 à 370 nm, calculez la teneur en vitamine A, en Unités Internationales par gramme, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_{326} \times V \times 1900}{100 \times m}$$

A_{326} = absorbance à 326 nm,

m = masse d'*acétate de rétinol SCR*, en grammes,

V = volume total auquel on a complété l'*acétate de rétinol SCR* pour obtenir une concentration de 10-15 UI/mL,

1900 = facteur appliqué pour convertir en Unités Internationales par gramme l'absorbance spécifique des esters de rétinol.

Les rapports d'absorbance A_λ/A_{326} doivent satisfaire aux critères spécifiés.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

Le contenu d'un récipient entamé doit être utilisé rapidement. Toute quantité non utilisée doit être protégée par une atmosphère de gaz inerte.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :
- le nombre d'Unités Internationales par gramme,
- le nom de l'ester ou des esters,
- le nom du ou des principaux excipients utilisés ainsi que du ou des stabilisants éventuellement ajoutés.

Monographies T-Z

01/2008:0220

VITAMINE A SYNTHÉTIQUE (CONCENTRAT DE), SOLUBILISAT/ÉMULSION

Vitaminum A syntheticum, solubilisatum densatum in aqua dispergibile

DÉFINITION

Concentrat liquide (l'eau est généralement utilisée comme solvant) d'un ester de rétinol synthétique (*0217*) et d'un solubilisant approprié.

Teneur : 95,0 pour cent à 115,0 pour cent de la teneur en vitamine A indiquée sur l'étiquette, teneur qui n'est pas inférieure à 100 000 UI/g.

Le concentrat peut contenir des stabilisants appropriés, tels que des conservateurs antimicrobiens et des antioxydants.

CARACTÈRES

Aspect : liquide jaune ou jaunâtre, de viscosité et d'opalescence variables. Les solutions très concentrées peuvent devenir troubles à basse température ou même se présenter sous forme de gel.

Un mélange de 1 g de concentrat et de 10 mL d'*eau R* préalablement chauffée à 50 °C donne après refroidissement à 20 °C une dispersion uniforme, légèrement opalescente et faiblement jaunâtre.

IDENTIFICATION

Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dans un tube à essai de 20 mL à bouchon rodé, introduisez une quantité de préparation à examiner équivalant à environ 17 000 UI de vitamine A. Ajoutez 5 mL de *2-propanol R* contenant 1 g/L de *butylhydroxytoluène R* et mélangez soigneusement.

Solution témoin. Préparez une solution d'*esters de rétinol SCR* à 10 mg/mL (soit 3,3 UI de chaque ester par microlitre) dans du *2-propanol R* contenant 1 g/L de *butylhydroxytoluène R*.

Plaque : *plaque au gel de silice* F_{254} *pour CCM R*.

Phase mobile : *éther R, cyclohexane R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 3 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin :
- le chromatogramme présente les taches correspondant aux différents esters. L'ordre de migration de bas en haut est le suivant : acétate de rétinol, propionate de rétinol, palmitate de rétinol.

Résultats : la composition en esters est confirmée par la correspondance entre la ou les taches principales du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner et les taches du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Substances apparentées. Les seuils indiqués sous Substances apparentées (tableau 2034.-1) dans la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)* ne s'appliquent pas.

DOSAGE

Effectuez le dosage aussi rapidement que possible, en évitant l'exposition à la lumière actinique, à l'air, aux agents oxydants, aux catalyseurs d'oxydation (tels que le cuivre et le fer), aux acides et à un chauffage prolongé.

Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dans une fiole jaugée de 100 mL, introduisez 0,200 g de préparation à examiner puis ajoutez 40 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M*. Agitez par rotation pour disperser et laissez réagir le mélange à 60-65 °C pendant 10 min pour permettre l'hydrolyse, en agitant de temps à autre. Veillez à ce que la totalité de la prise d'essai soit mouillée. Laissez refroidir à température ambiante et complétez à 100,0 mL avec du *2-propanol R* contenant 1 g/L de *butylhydroxytoluène R*. Homogénéisez avec précaution pour éviter la formation de bulles d'air. Le résidu de la matrice peut rendre la solution plus ou moins trouble.

Solution à examiner (b). Diluez la solution à examiner (a) avec du *2-propanol R* jusqu'à une concentration finale de 100 UI/mL. Filtrez avant l'injection.

Solution témoin (a). Dans une fiole jaugée de 100 mL, introduisez environ 0,100 g d'*acétate de rétinol SCR* puis dissolvez immédiatement dans 5 mL de *pentane R*. Ajoutez 40 mL d'*hydroxyde de tétrabutylammonium propanolique 0,1 M*. Agitez doucement par rotation et laissez réagir le mélange à 60-65 °C pendant 10 min pour permettre l'hydrolyse, en agitant de temps à autre. Laissez refroidir à température ambiante et complétez à 100,0 mL avec du *2-propanol R* contenant 1 g/L de *butylhydroxytoluène R*. Homogénéisez avec précaution pour éviter la formation de bulles d'air.

Solution témoin (b). Dans une fiole jaugée de 50 mL, introduisez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec du *2-propanol R*. Homogénéisez avec précaution pour éviter la formation de bulles d'air.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,125 m, Ø = 4 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *eau R, méthanol R* (5:95 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 325 nm.

Injection : 10 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (b).

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du rétinol.

Temps de rétention : rétinol = environ 3 min.

Calculez la teneur en vitamine A à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_1 \times C \times m_2}{A_2 \times m_1}$$

A_1 = surface du pic dû au rétinol dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b),

A_2 = surface du pic dû au rétinol dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

C = concentration de l'*acétate de rétinol SCR*, en Unités Internationales par gramme, déterminée par la méthode ci-après,

m_1 = masse de la prise d'essai dans la solution à examiner (a), en milligrammes,

m_2 = masse d'*acétate de rétinol SCR* dans la solution témoin (a), en milligrammes.

La concentration exacte de l'*acétate de rétinol SCR* est déterminée par spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet (*2.2.25*). Dissolvez 25-100 mg d'*acétate de rétinol SCR*, pesés à 0,1 pour cent près, dans 5 mL de *pentane R*, puis complétez avec du *2-propanol R1* de façon à obtenir une concentration présumée de 10-15 UI/mL.

Vérifiez que le maximum d'absorption de la solution se situe entre 325 nm et 327 nm, puis mesurez l'absorbance à 300 nm, 326 nm, 350 nm et 370 nm. Pour chaque longueur d'onde, effectuez plusieurs lectures et prenez la moyenne, puis calculez le rapport A_λ/A_{326}.

Si les rapports obtenus ne dépassent pas 0,60 à 300 nm, 0,54 à 350 nm et 0,14 à 370 nm, calculez la teneur en vitamine A, en Unités Internationales par gramme, à l'aide de l'expression suivante :

$$\frac{A_{326} \times V \times 1900}{100 \times m}$$

A_{326} = absorbance à 326 nm,

m = masse d'*acétate de rétinol SCR*, en grammes,

V = volume total auquel on a complété l'*acétate de rétinol SCR* pour obtenir une concentration de 10-15 UI/mL,

1900 = facteur appliqué pour convertir en Unités Internationales par gramme l'absorbance spécifique des esters de rétinol.

Les rapports d'absorbance A_λ/A_{326} doivent satisfaire aux critères spécifiés.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière, à la température indiquée sur l'étiquette.

Le contenu d'un récipient entamé doit être utilisé rapidement. Toute quantité non utilisée doit être protégée par une atmosphère de gaz inerte.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- le nombre d'Unités Internationales par gramme,
- le nom de l'ester ou des esters,
- le nom du ou des principaux solubilisants utilisés ainsi que du ou des stabilisants éventuellement ajoutés,
- la température de conservation.

Monographies
T-Z

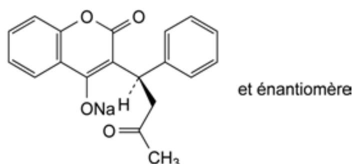
W

Warfarine sodique..3449
Warfarine sodique clathrate.. 3450

01/2008:0698

WARFARINE SODIQUE

Warfarinum natricum



$C_{19}H_{15}NaO_4$ M_r 330,3
[129-06-6]

DÉFINITION

2-Oxo-3-[(1*RS*)-3-oxo-1-phénylbutyl]-2*H*-1-benzopyran-4-olate de sodium.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre amorphe blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : très soluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans l'acétone, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *warfarine sodique SCR*.

B. Dissolvez 1 g de warfarine sodique dans 10 mL d'*eau R*, ajoutez 5 mL d'*acide nitrique R* et filtrez. Ajoutez au filtrat 2 mL de *solution de dichromate de potassium R1* et agitez pendant 5 min. Laissez reposer pendant 20 min. Comparée à un blanc, la solution n'est pas bleu-vert.

C. La warfarine sodique donne la réaction (b) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de warfarine sodique dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 7,6 à 8,6.

Dissolvez 1,0 g de warfarine sodique dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *méthanol R, eau R* (25:75 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de warfarine sodique dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de *4-hydroxycoumarine R* (impureté B) et 2 mg de *benzalacétone R* (impureté C) dans 25 mL de *méthanol R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé pour chromatographie R* à particules sphériques (5 µm),
- *température* : 30 °C.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acétonitrile R, eau R* (1:25:75 *V/V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la warfarine.

Rétention relative par rapport à la warfarine (temps de rétention = environ 9 min) : impureté B = environ 0,4 ; impureté C = environ 0,6.

Conformité du système : solution témoin (a) :
- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés B et C.

Limites :
- *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,5 ; impureté C = 0,4 ;
- *impuretés B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
- *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent) ;
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Cétones phénoliques. Dissolvez 1,25 g de warfarine sodique dans une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 20 g/L et complétez à 10,0 mL avec la même solution. L'absorbance (*2.2.25*) à 385 nm, mesurée dans les 15 min suivant la préparation de la solution, est au maximum de 0,20.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 4,0 pour cent, déterminé sur 0,750 g de warfarine sodique.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de warfarine sodique dans de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 308 nm.

Calculez la teneur pour cent en $C_{19}H_{15}NaO_4$ en prenant 431 comme valeur de l'absorbance spécifique.

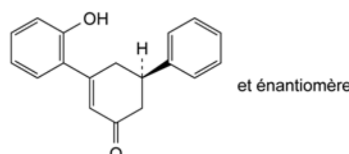
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

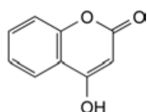
Impuretés spécifiées : B, C.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A*.

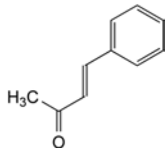


A. (5*RS*)-3-(2-hydroxyphényl)-5-phénylcyclohex-2-énone,

Monographies T-Z



B. 4-hydroxy-2*H*-1-benzopyran-2-one (4-hydroxycoumarine),

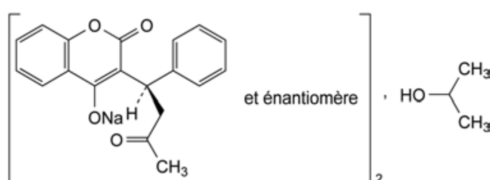


C. (3*E*)-4-phénylbut-3-én-2-one (benzalacétone).

01/2008:0699

WARFARINE SODIQUE CLATHRATE

Warfarinum natricum clathratum



DÉFINITION

Mélange, sous forme d'un clathrate, de warfarine sodique (2-oxo-3-[(1*RS*)-3-oxo-1-phénylbutyl]-2*H*-1-benzopyran-4-olate de sodium) et de propan-2-ol, en proportions moléculaires 2:1 (équivalent à environ 92 pour cent de warfarine sodique).

Teneur :

– *warfarine sodique* : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre et exempte de propan-2-ol),
– *propan-2-ol* : 8,0 pour cent à 8,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, soluble dans l'acétone, très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
Comparaison : *warfarine sodique clathrate SCR*.

B. Dissolvez 1 g de warfarine sodique clathrate dans 10 mL d'*eau R*, ajoutez 5 mL d'*acide nitrique R* et filtrez. Ajoutez au filtrat 2 mL de *solution de dichromate de potassium R1* et agitez pendant 5 min. Laissez reposer pendant 20 min. Comparée à un blanc, la solution est bleu-vert.

C. La warfarine sodique clathrate donne la réaction (b) du sodium (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 1,0 g de warfarine sodique clathrate dans de l'*eau R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 7,6 à 8,6.

Dissolvez 1,0 g de warfarine sodique clathrate dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Mélange de solvants : *méthanol R, eau R* (25:75 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de warfarine sodique clathrate dans le mélange de solvants et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 2 mg de *4-hydroxycoumarine R* (impureté B) et 2 mg de *benzalacétone R* (impureté C) dans 25 mL de *méthanol R* et complétez à 100 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice nitrilé pour chromatographie R* à particules sphériques (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : *acide acétique glacial R, acétonitrile R, eau R* (1:25:75 *V/V/V*).

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 260 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la warfarine.

Rétention relative par rapport à la warfarine (temps de rétention = environ 9 min) : impureté B = environ 0,4 ; impureté C = environ 0,6.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés B et C.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté B = 0,5 ; impureté C = 0,4 ;
– *impuretés B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
– *total* : au maximum 3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,3 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent).

Cétones phénoliques. Dissolvez 1,25 g de warfarine sodique clathrate dans une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 20 g/L et complétez à 10,0 mL avec la même solution. L'absorbance (*2.2.25*) à 385 nm, mesurée dans les 15 min suivant la préparation de la solution, est au maximum de 0,20.

Propan-2-ol. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Prélevez 1,0 mL de *propanol R* et complétez à 200,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,250 g de warfarine sodique clathrate dans de l'*eau R* et complétez à 5,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Dissolvez 0,50 g de warfarine sodique clathrate dans la solution d'étalon interne et complétez à 10,0 mL avec la solution d'étalon interne.

Solution témoin. Prélevez 0,50 mL de *2-propanol R* et complétez à 100,0 mL avec la solution d'étalon interne.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 1,5 m, Ø = 4 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère éthylvinylbenzène-divinylbenzène R* (125-150 µm).

Gaz vecteur : *azote pour chromatographie R*.

Débit : 40 mL/min.

Température :

– *colonne* : 150 °C,
– *chambre à injection* : 180 °C,

– *détecteur* : 200 °C.

Détection : ionisation de flamme.

Injection : le volume choisi des solutions à examiner et de la solution témoin.

Calculez la teneur en propan-2-ol en prenant 0,785 g/mL comme valeur de sa masse volumique à 20 °C.

Limite :

– *propan-2-ol* : 8,0 pour cent à 8,5 pour cent.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 0,3 pour cent, déterminé sur 2,500 g de warfarine sodique clathrate.

DOSAGE

Dissolvez 0,100 g de warfarine sodique clathrate dans de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*hydroxyde de sodium 0,01 M*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 308 nm.

Calculez la teneur pour cent en warfarine sodique ($C_{19}H_{15}NaO_4$) en prenant 431 comme valeur de l'absorbance spécifique.

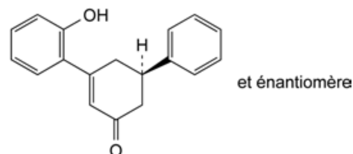
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

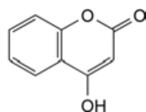
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : B, C.

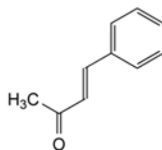
Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) *: A.*



A. (5*RS*)-3-(2-hydroxyphényl)-5-phénylcyclohex-2-énone,



B. 4-hydroxy-2*H*-1-benzopyran-2-one (4-hydroxycoumarine),



C. (3*E*)-4-phénylbut-3-én-2-one (benzalacétone).

Monographies T-Z

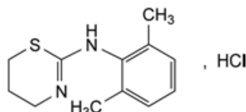
X

Xylazine (chlorhydrate de) pour usage vétérinaire................3455
Xylitol..3456
Xylométazoline (chlorhydrate de).. 3458
Xylose...3459

07/2010:1481

XYLAZINE (CHLORHYDRATE DE) POUR USAGE VÉTÉRINAIRE

Xylazini hydrochloridum ad usum veterinarium



$C_{12}H_{17}ClN_2S$ M_r 256,8
[23076-35-9]

DÉFINITION

Chlorhydrate de *N*-(2,6-diméthylphényl)-5,6-dihydro-4*H*-1,3-thiazin-2-amine.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, très soluble dans le méthanol, facilement soluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *chlorhydrate de xylazine SCR*.

B. La substance à examiner donne la réaction (b) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R*, en chauffant à 60 °C si nécessaire ; laissez refroidir, puis complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et elle est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,5 pour la solution S.

Impureté A : au maximum 100 ppm.

Solution A. Dissolvez 0,25 g de substance à examiner dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Cette solution sert à préparer la solution à examiner.

Solution B. Dissolvez 50 mg de *2,6-diméthylaniline R* dans du *méthanol R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de solution et complétez à 100 mL avec du *méthanol R*. Cette solution sert à préparer la solution témoin.

Utilisez 2 tubes à essai à fond plat d'un diamètre intérieur d'environ 10 mm. Introduisez dans le 1er tube, 2 mL de solution A et dans le 2nd tube, 1 mL de solution B et 1 mL de *méthanol R*. Dans chacun des tubes à essai, ajoutez 1 mL d'une solution extemporanée de *diméthylaminobenzaldéhyde R* à 10 g/L dans le *méthanol R* et 2 mL d'*acide acétique glacial R*. Laissez reposer à température ambiante pendant 10 min. Appréciez les nuances à la lumière diffuse du jour par examen dans l'axe du tube sur fond blanc. La solution à examiner n'est pas plus fortement colorée en jaune que la solution témoin.

Substances apparentées. Chromatograghie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Mélange de solvants. Mélangez 8 volumes d'*acétonitrile R*, 30 volumes de *méthanol R* et 62 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 2,72 g/L ajustée à pH 7,2 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,100 g de substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 20,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de substance à examiner, 5,0 mg de *2,6-diméthylaniline R* (impureté A), 5,0 mg d'*impureté C de xylazine SCR* et 5,0 mg d'*impureté E de xylazine SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). A l'aide d'ultrasons, dissolvez le contenu d'un flacon de *mélange d'impuretés de xylazine SCR* (impuretés B et D) dans 1,0 mL du mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie, à groupements polaires incorporés, postgreffé R* (5 µm),
– *température* : 40 °C.

Phase mobile :

– *phase mobile A* : mélangez 30 volumes de *méthanol R* et 70 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 2,72 g/L ajustée à pH 7,2 avec de la *solution diluée d'hydroxyde de sodium R,*
– *phase mobile B* : *méthanol R, acétonitrile R* (30:70 *V/V*),

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 15	89 → 28	11 → 72
15 - 21	28	72

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 230 nm.

Equilibrage : avec un mélange de 28 volumes de phase mobile A et 72 volumes de phase mobile B pendant au moins 30 min.

Injection : 20 µL.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *mélange d'impuretés de xylazine SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier les pics dus aux impuretés B et D ; utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, C et E.

Rétention relative par rapport à la xylazine (temps de rétention = environ 7,5 min) : impureté D = environ 0,5 ; impureté A = environ 0,8 ; impureté B = environ 1,3 ; impureté E = environ 1,6 ; impureté C = environ 2,2.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 4,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la xylazine.

Limites :

– *impuretés B, D* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic dû à la xylazine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés C, E* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 2 fois la surface du pic dû à la xylazine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *total des impuretés autres que B, C, D et E* : au maximum 2 fois la surface du pic dû à la xylazine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à la xylazine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics dus au blanc.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec 10 mL de *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 1,000 g de substance à examiner.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de substance à examiner.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de substance à examiner dans 25 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 25 mL d'*eau R*. Titrez par l'*hydroxyde de sodium 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

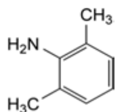
1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M* correspond à 25,68 mg de $C_{12}H_{17}ClN_2S$.

CONSERVATION

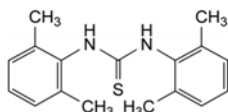
En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

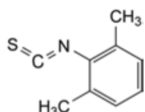
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



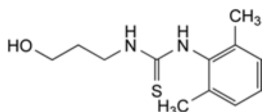
A. 2,6-diméthylaniline (2,6-xylidine),



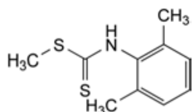
B. *N*,*N'*-bis(2,6-diméthylphényl)thiourée,



C. isothiocyanate de 2,6-diméthylphényle,



D. *N*-(2,6-diméthylphényl)-*N'*-(3-hydroxypropyl)thiourée,

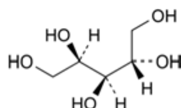


E. (2,6-diméthylphényl)carbamodithioate de méthyle.

01/2009:1381

XYLITOL

Xylitolum



$C_5H_{12}O_5$ M_r 152,1

[87-99-0]

DÉFINITION

Méso-xylitol.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline ou cristaux, blancs ou sensiblement blancs.

Solubilité : très soluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 92 °C à 96 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pâtes de *paraffine liquide R*.

Comparaison : *xylitol SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de xylitol dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 25 mg de *xylitol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 25 mg de *mannitol SCR* et 25 mg de *xylitol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *eau R, acétate d'éthyle R, propanol R* (10:20:70 *V/V/V*).

Dépôt : 2 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : pulvérisez de la *solution d'acide 4-aminobenzoïque R*, séchez dans un courant d'air froid jusqu'à disparition de l'acétone, puis chauffez à 100 °C pendant 15 min. Laissez refroidir et pulvérisez une solution de *periodate de sodium R* à 2 g/L. Séchez dans un courant d'air froid, puis chauffez à 100 °C pendant 15 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus opalescente que la suspension témoin IV (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_7 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,5 g de xylitol dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Conductivité (*2.2.38*) : au maximum 20 $\mu S{\cdot}cm^{-1}$.

Dissolvez 20,0 g de xylitol dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Mesurez la conductivité de la solution tout en maintenant doucement sous agitation magnétique.

Sucres réducteurs : au maximum 0,2 pour cent, exprimé en équivalent glucose.

Dissolvez 5,0 g de xylitol dans 6 mL d'*eau R* en chauffant légèrement. Refroidissez et ajoutez 20 mL de *solution cupri-citrique R* et quelques billes de verre. Chauffez de façon à assurer l'ébullition en 4 min. Maintenez l'ébullition pendant 3 min. Refroidissez rapidement et ajoutez 100 mL d'une solution d'*acide acétique glacial R* à 2,4 pour cent *V/V* et 20,0 mL d'*iode 0,025 M*. Ajoutez, sans cesser d'agiter, 25 mL d'un mélange de 6 volumes d'*acide chlorhydrique R* et de 94 volumes d'*eau R*. Lorsque le précipité est dissous, titrez l'excès d'iode par le *thiosulfate de sodium 0,05 M* en présence de 1 mL de *solution d'amidon R* ajouté vers la fin du titrage. La quantité de *thiosulfate de sodium 0,05 M* utilisée n'est pas inférieure à 12,8 mL.

Substances apparentées. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Dissolvez 5 mg d'*érythritol R* dans de l'*eau R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (a). Dissolvez 5,000 g de xylitol dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 10,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de *L-arabinitol SCR* (impureté A), 5,0 mg de *galactitol SCR* (impureté B), 5,0 mg de *mannitol SCR* (impureté C) et 5,0 mg de *sorbitol SCR* (impureté D) dans de l'*eau R* puis complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Dissolvez 50,0 mg de *xylitol SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 10,0 mL avec le même solvant.

Prélevez 1,0 mL des solutions à examiner (a) et (b) et des solutions témoins (a) et (b) et transférez séparément dans 4 ballons à fond rond de 100 mL. Ajoutez 1,0 mL de solution d'étalon interne dans chacun des ballons contenant la solution à examiner (a) et la solution témoin (a) et 5,0 mL de solution d'étalon interne dans chacun des ballons contenant la solution à examiner (b) et la solution témoin (b). Evaporez les différents mélanges à siccité dans un bain-marie à 60 °C, au moyen d'un évaporateur rotatif. Dissolvez chaque résidu sec dans 1 mL de *pyridine anhydre R*, ajoutez 1 mL d'*anhydride acétique R* dans chaque flacon et chauffez chaque solution à reflux pendant 1 h pour terminer l'acétylation.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 30 m, Ø = 0,25 mm,
- *phase stationnaire* : *poly(cyanopropylphényl)(14)-(méthyl)(86)siloxane R* (0,25 µm).

Gaz vecteur : *azote R*.

Débit : 1 mL/min.

Rapport de division : 1:50 à 1:100.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 1	170
	1 - 6	170 → 230
	6 - 30	230
Chambre à injection		250
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL de la solution à examiner (a) et de la solution témoin (a), obtenues après la dérivatisation.

Rétention relative par rapport au xylitol (temps de rétention = environ 15 min) : étalon interne = environ 0,6 ; impureté A = environ 0,9 ; impureté C = environ 1,4 ; impureté B = environ 1,45 ; impureté D = environ 1,5.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus aux impuretés B et D.

Calculez la teneur pour cent de chaque substance apparentée dans le xylitol à l'aide de l'expression suivante :

$$100 \times \frac{m_s}{m_u} \times \frac{R_u}{R_s}$$

m_s = masse du composé considéré dans 1 mL de solution témoin (a), en milligrammes,

m_u = masse de xylitol dans 1 mL de solution à examiner (a), en milligrammes,

R_s = rapport entre la surface du pic dû au composé dérivé considéré et celle du pic dû à l'étalon interne dérivé dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a),

R_u = rapport entre la surface du pic dû au composé dérivé considéré et celle du pic dû à l'étalon interne dérivé dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a).

Dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (a), la somme des teneurs pour cent en substances apparentées n'est pas supérieure à 2,0 pour cent. Ne tenez pas compte des pics dont la surface correspond à un pourcentage de 0,05 pour cent ou moins.

Plomb (*2.4.10*) : au maximum 0,5 ppm.

Dissolvez le xylitol dans 150,0 mL du mélange de solvants prescrit.

Nickel (*2.4.15*) : au maximum 1 ppm.

Dissolvez le xylitol dans 150,0 mL du mélange de solvants prescrit.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé sur 1,00 g de xylitol.

Endotoxines bactériennes (*2.6.14*) : moins de 4 UI/g si la concentration en xylitol est inférieure à 100 g/L, et moins de 2,5 UI/g si la concentration en xylitol est supérieure ou égale à 100 g/L, pour le xylitol destiné à la fabrication de préparations parentérales sans autre procédé approprié d'élimination des endotoxines bactériennes.

DOSAGE

Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec les modifications suivantes.

Injection : 1 µL de solution à examiner (b) et de solution témoin (b), obtenues après la dérivatisation.

Calculez la teneur pour cent en $C_5H_{12}O_5$ à l'aide de l'expression suivante :

$$T \times \frac{m_t}{m_v} \times \frac{R_v}{R_t}$$

T = teneur déclarée du *xylitol SCR*, en pourcentage,

m_t = masse de *xylitol SCR* dans 1 mL de solution témoin (b), en milligrammes,

m_v = masse de xylitol dans 1 mL de solution à examiner (b), en milligrammes,

R_t = rapport entre la surface du pic dû au xylitol dérivé et celle du pic dû à l'érythritol dérivé dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b),

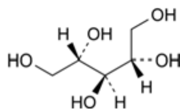
R_v = rapport entre la surface du pic dû au xylitol dérivé et celle du pic dû à l'érythritol dérivé dans le chromatogramme obtenu avec la solution à examiner (b).

ÉTIQUETAGE

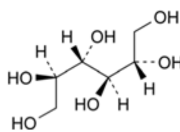
L'étiquette indique :

– dans les cas appropriés, la concentration maximale en endotoxines bactériennes,
– dans les cas appropriés, que la substance convient à la fabrication de préparations parentérales.

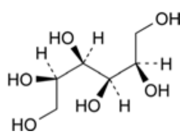
IMPURETÉS



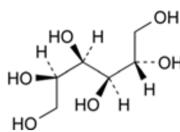
A. L-arabinitol,



B. *méso*-galactitol,



C. D-mannitol,

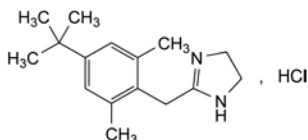


D. D-glucitol (D-sorbitol).

01/2008:1162
corrigé 7.0

XYLOMÉTAZOLINE (CHLORHYDRATE DE)

Xylometazolini hydrochloridum



$C_{16}H_{25}ClN_2$ M_r 280,8

[1218-35-5]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 2-[4-(1,1-diméthyléthyl)-2,6-diméthylbenzyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazole.

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le méthanol.

IDENTIFICATION

Première identification : A, E.

Seconde identification : B, C, D, E.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de xylométazoline SCR*.

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de chlorhydrate de xylométazoline dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *chlorhydrate de xylométazoline SCR* dans du *méthanol R* et complétez à 5 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice G pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, méthanol R* (5:100 *V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Traitement au chlore : déposez au fond d'une cuve à chromatographie un vase à précipiter contenant un mélange de 1 volume d'*acide chlorhydrique R1*, 1 volume d'*eau R* et 2 volumes d'une *solution de permanganate de potassium R* à 15 g/L. Fermez la cuve et laissez reposer pendant 15 min. Introduisez la plaque desséchée dans la cuve et fermez celle-ci. Laissez la plaque en contact avec les vapeurs de chlore pendant 5 min. Retirez la plaque et exposez-la à un courant d'air froid jusqu'à ce que l'excès de réactif soit éliminé et qu'un échantillon de la couche de gel de silice située au-dessous des points d'application ne soit plus coloré en bleu par addition d'une goutte de *solution amidonnée d'iodure de potassium R*.

Détection : pulvérisez de la *solution amidonnée d'iodure de potassium R*.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

C. Dissolvez environ 0,5 mg de chlorhydrate de xylométazoline dans 1 mL de *méthanol R*. Ajoutez 0,5 mL d'une solution récemment préparée de *nitroprussiate de sodium R* à 50 g/L et 0,5 mL d'une solution d'*hydroxyde de sodium R* à 20 g/L. Laissez reposer pendant 10 min et ajoutez 1 mL d'une solution de *bicarbonate de sodium R* à 80 g/L. Il se développe une coloration violette.

D. Dissolvez 0,2 g de chlorhydrate de xylométazoline dans 1 mL d'*eau R*, ajoutez 2,5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 2 mL d'*hydroxyde de sodium 1 M*. Mélangez soigneusement et examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. La solution ne présente pas de fluorescence ou tout au plus la même fluorescence qu'un blanc préparé de la même manière. L'identification n'est valable que si une solution préparée de la même manière avec du *chlorhydrate de naphazoline SCR* au lieu du chlorhydrate de xylométazoline présente une fluorescence bleuâtre nette.

E. Le chlorhydrate de xylométazoline donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 2,5 g de chlorhydrate de xylométazoline dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Acidité ou alcalinité. Dissolvez 0,25 g de chlorhydrate de xylométazoline dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 25 mL avec le même solvant. Ajoutez 0,1 mL de *solution de rouge de méthyle R* et 0,1 mL d'*acide chlorhydrique 0,01 M* ; la solution est rouge. Le virage de l'indicateur au jaune ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,01 M*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de chlorhydrate de xylométazoline dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Laissez reposer pendant 1 h avant injection.

Solution témoin (a). Prélevez 5,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Monographies T-Z

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté A de xylométazoline SCR* et 5 mg de chlorhydrate de xylométazoline dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau R*.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie, à groupements polaires incorporés, postgreffé R* (5 µm).

Phase mobile :

- *phase mobile A* : solution de *phosphate monopotassique R* à 1,36 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R,*
- *phase mobile B* : *acétonitrile R1,*

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 5	70	30
5 - 20	70 → 15	30 → 85
20 - 35	15	85

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 220 nm.

Injection : 10 µL.

Rétention relative par rapport à la xylométazoline (temps de rétention = environ 7,2 min) : impureté A = environ 0,79.

Conformité du système : solution témoin (b) :

- *résolution* : au minimum 2,5 entre les pics dus à l'impureté A et à la xylométazoline.

Limites :

- *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de xylométazoline.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de xylométazoline.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de chlorhydrate de xylométazoline dans 25 mL d'*acide acétique anhydre R* et ajoutez 10 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 28,08 mg de $C_{16}H_{25}ClN_2$.

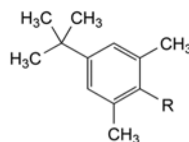
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, D, E, F.*



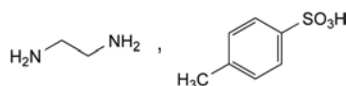
A. R = CH_2-CO-NH-CH_2-CH_2-NH_2 : *N*-(2-aminoéthyl)-2-[4-(1,1-diméthyléthyl)-2,6-diméthylphényl]acétamide,

B. R = CH_2-Cl : 2-(chlorométhyl)-5-(1,1-diméthyléthyl)-1,3-diméthylbenzène,

C. R = CH_2-CN : [4-(1,1-diméthyléthyl)-2,6-diméthylphényl]acétonitrile,

D. R = H : 1-(1,1-diméthyléthyl)-3,5-diméthylbenzène,

F. CH_2-CO_2H : acide [4-(1,1-diméthyléthyl)-2,6-diméthylphényl]acétique,

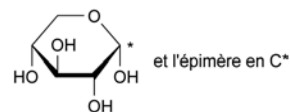


E. mono(4-méthylbenzènesulfonate) d'éthane-1,2-diamine.

01/2008:1278
corrigé 6.0

XYLOSE

Xylosum



$C_5H_{10}O_5$ M_r 150,1

[58-86-6]

DÉFINITION

(+)-D-Xylopyranose.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou aiguilles incolores.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent chaud.

IDENTIFICATION

Première identification : A.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *xylose SCR.*

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Mélange de solvants : *eau R, méthanol R* (2:3 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de xylose dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (a). Dissolvez 10 mg de *xylose SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin (b). Dissolvez 10 mg de *fructose R,* 10 mg de *glucose R* et 10 mg de *xylose R* dans le mélange de solvants et complétez à 20 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R.*

Monographies T-Z

Phase mobile : *eau R, méthanol R, acide acétique anhydre R, chlorure d'éthylène R* (10:15:25:50 *V/V/V/V*) ; mesurez les volumes avec précision car un faible excès d'eau suffit à troubler la phase mobile.

Dépôt : 2 µL ; séchez soigneusement les dépôts.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : pulvérisez une solution à 5 g/L de *thymol R* dans un mélange de 5 volumes d'*acide sulfurique R* et de 95 volumes d'*éthanol à 96 pour cent R*. Chauffez à l'étuve à 130 °C pendant 10 min.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 3 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez 0,1 g de xylose dans 10 mL d'*eau R*. Ajoutez 3 mL de *solution cupri-tartrique R*, puis chauffez. Il se forme un précipité orange ou rouge.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g de xylose dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. A 50 mL de solution S, ajoutez 0,3 mL de *solution de phénolphtaléine R1*. La solution est incolore. Le virage de l'indicateur au rose ne nécessite pas plus de 0,2 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 18,5 à + 19,5 (substance desséchée).

Dissolvez 10,0 g de xylose dans 80 mL d'*eau R*, ajoutez 1 mL d'*ammoniaque diluée R2* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Laissez reposer pendant 30 min.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 330 ppm.

Prélevez 1,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

12 mL de solution S satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 2 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa sur 1,000 g de xylose.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de xylose.

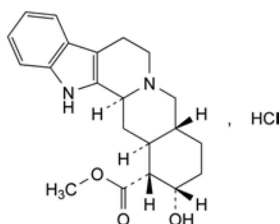
Y

Yohimbine (chlorhydrate de)..3463

01/2008:2172

YOHIMBINE (CHLORHYDRATE DE)

Yohimbini hydrochloridum



$C_{21}H_{27}ClN_2O_3$ M_r 390,9
[65-19-0]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 17α-hydroxyyohimbane-16α-carboxylate de méthyle.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou légèrement jaunâtre.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de yohimbine SCR*.

B. Le chlorhydrate de yohimbine donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez en chauffant 0,500 g de chlorhydrate de yohimbine dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*, laissez refroidir à température ambiante et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

pH (*2.2.3*) : 3,5 à 5,5 pour la solution S.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 101,0 à + 105,0 (substance desséchée), déterminé avec la solution S.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions à l'abri de la lumière.*

Solution à examiner. Dissolvez 10,0 mg de chlorhydrate de yohimbine dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5,0 mg de *chlorhydrate de yohimbine SCR* (contenant les impuretés A, F et G) dans du *méthanol R* et complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec du *méthanol R.*

Solution témoin (c). Prélevez 1,0 mL de solution témoin (b) et complétez à 10,0 mL avec du *méthanol R.*

Colonne :

- *dimensions* : l = 0,125 m, Ø = 4,0 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (4 µm),
- *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 50 mL d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 9,08 g/L, 100 mL d'une solution de *phosphate disodique dihydraté R* à 11,88 g/L, 285 mL d'*acétonitrile R*, 4,0 g de *laurilsulfate de sodium R* et 355 mL d'*eau R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 229 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention de la yohimbine.

Rétention relative par rapport à la yohimbine (temps de rétention = environ 7 min) : impureté F = environ 0,65 ; impureté G = environ 0,70 ; impureté A = environ 0,75.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *rapport pic/vallée* : au minimum 1,3, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté G et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté A et au minimum 1,3, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté G et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et le pic dû à l'impureté F.

Limites :

- *somme des impuretés A et G* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (1,0 pour cent),
- *impureté F* : au maximum 4 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,4 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2,0 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de chlorhydrate de yohimbine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de yohimbine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner et solution témoin (a).

Calculez la teneur pour cent en $C_{21}H_{27}ClN_2O_3$ en tenant compte de la teneur déclarée du *chlorhydrate de yohimbine SCR*.

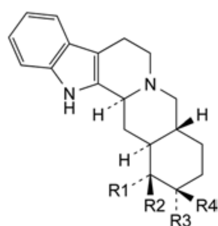
CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

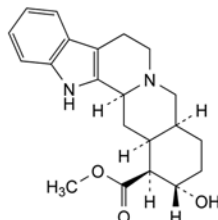
Impuretés spécifiées : *A, F, G.*

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034).* Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B, C, D, E.*

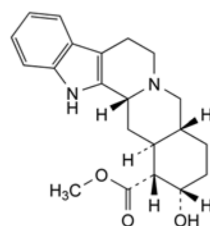


A. R1 = CO-OCH_3, R2 = R3 = H, R4 = OH : 17β-hydroxyyohimbane-16α-carboxylate de méthyle (β-yohimbine),

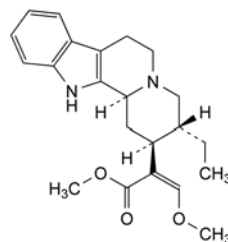
C. R1 = R4 = H, R2 = CO-OCH_3, R3 = OH : 17α-hydroxyyohimbane-16β-carboxylate de méthyle (corynanthéine),



B. 17α-hydroxy-20α-yohimbane-16β-carboxylate de méthyle (α-yohimbine),



D. 17α-hydroxy-3β-yohimbane-16α-carboxylate de méthyle (pseudo-yohimbine),



E. (2*Z*)-2-[(2*S*,3*R*,12b*S*)-3-éthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-2-yl]-3-méthoxyprop-2-énoate de méthyle,

F. structure inconnue,

G. structure inconnue.

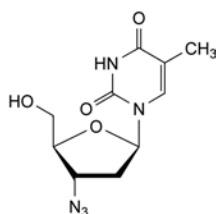
Z

Zidovudine.. 3467
Zinc (acétate de) dihydraté.. 3468
Zinc (acéxamate de).. 3469
Zinc (chlorure de).. 3470
Zinc (gluconate de).. 3471
Zinc (oxyde de) 3472
Zinc (stéarate de) 3472
Zinc (sulfate de) heptahydraté.. 3473
Zinc (sulfate de) hexahydraté.. 3473
Zinc (sulfate de) monohydraté.. 3474
Zinc (undécylénate de).. 3474
Ziprasidone (chlorhydrate de) monohydraté.. 3475
Zolpidem (tartrate de).. 3477
Zopiclone.. 3478
Zuclopenthixol (décanoate de).. 3480

07/2009:1059

ZIDOVUDINE

Zidovudinum



$C_{10}H_{13}N_5O_4$ M_r 267,2
[30516-87-1]

DÉFINITION

1-(3-Azido-2,3-didésoxy-β-D-*érythro*-pentofuranosyl)-5-méthylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione.

Teneur : 97,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou brunâtre.

Solubilité : assez soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydre.

F : environ 124 °C.

La zidovudine présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *zidovudine SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans un volume minimal d'*eau R*, évaporez à siccité dans un dessiccateur sous vide poussé, en présence de *pentoxyde de diphosphore R* et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

ESSAI

Aspect de la solution. La solution n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin JB_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Dissolvez 0,5 g de zidovudine dans 50 mL d'*eau R*, en chauffant si nécessaire.

Pouvoir rotatoire spécifique (*2.2.7*) : + 60,5 à + 63,0 (substance desséchée).

Dissolvez 0,50 g de zidovudine dans de l'*éthanol anhydre R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Effectuez la détermination à 25 °C.

Substances apparentées

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,20 g de zidovudine dans du *méthanol R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *thymine R* (impureté C), 5 mg d'*impureté A de zidovudine SCR* et 5 mg de *triphénylméthanol R* (impureté D) dans du *méthanol R*, ajoutez 0,25 mL de solution à examiner et complétez à 25 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R*.

Phase mobile : *méthanol R, chlorure de méthylène R* (10:90 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 12 cm.

Séchage : à l'air.

Détection A : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Limites :

- *impureté A* : s'il apparaît une tache due à l'impureté A, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
- *toute autre impureté* : s'il apparaît d'autres taches que la tache principale et une tache due à l'impureté C (dont la concentration est limitée par chromatographie liquide), aucune d'entre elles n'est plus intense que la tache due à la zidovudine dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Détection B : pulvérisez une solution de *vanilline R* à 10 g/L dans l'*acide sulfurique R*.

Limite :

- *impureté D* : s'il apparaît une tache due à l'impureté D, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent).

Conformité du système : solution témoin (a) :

- le chromatogramme présente 4 taches nettement séparées dues, dans l'ordre des R_F croissants, à l'impureté C, l'impureté A, la zidovudine et l'impureté D.

B. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 50,0 mg de zidovudine dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution à examiner (b). Prélevez 10,0 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 10,0 mg de *zidovudine SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 10,0 mg de *thymine R* (impureté C) dans du *méthanol R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 5 mg d'*impureté B de zidovudine SCR* dans 25,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (d). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (c) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (e). Prélevez 0,25 mL de solution à examiner (a) et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *méthanol R, eau R* (20:80 *V/V*).

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 265 nm.

Equilibrage : avec la phase mobile pendant environ 45 min.

Injection : 10 µL de solution à examiner (a) et des solutions témoins (b), (c), (d) et (e).

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la zidovudine.

Ordre d'élution : impureté C, zidovudine, impureté B.

Conformité du système : solution témoin (c) :

- *résolution* : au minimum 1,5 entre les pics dus à la zidovudine et à l'impureté B.

Limites :

– *impureté C* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (2 pour cent),
– *impureté B* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (d) (1 pour cent),
– *toute autre impureté* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,5 pour cent),
– *total* : au maximum 6 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (3,0 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (e) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,00 g de zidovudine satisfait à l'essai D. Préparez la solution témoin en utilisant 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de zidovudine.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,25 pour cent, déterminé sur 1,00 g de zidovudine.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*) selon les indications de l'essai des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection : solution à examiner (b) et solution témoin (a).

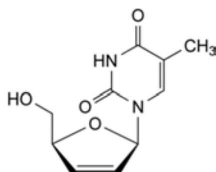
Calculez la teneur en $C_{10}H_{13}N_5O_4$ en tenant compte de la teneur déclarée de la *zidovudine SCR*.

CONSERVATION

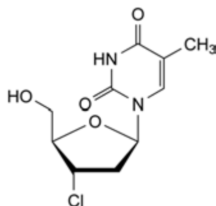
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

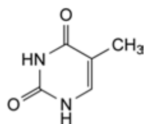
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



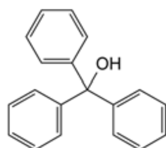
A. 1-[(2*R*,5*S*)-5-(hydroxyméthyl)-2,5-dihydrofuran-2-yl)-5-méthylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione,



B. 1-(3-chloro-2,3-didésoxy-β-D-*érythro*-pentofuranosyl)-5-méthylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione,



C. 5-méthylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (thymine),



D. triphénylméthanol.

01/2008:1482
corrigé 7.0

ZINC (ACÉTATE DE) DIHYDRATÉ

Zinci acetas dihydricus

$C_4H_6O_4Zn,2H_2O$ M_r 219,5

[5970-45-6]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent de $C_4H_6O_4Zn,2H_2O$.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche ou paillettes.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. L'acétate de zinc dihydraté donne la réaction (a) des acétates (*2.3.1*).

B. L'acétate de zinc dihydraté donne la réaction du zinc (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 10,0 g d'acétate de zinc dihydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R* et complétez à 100 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,8 à 7,0.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 20 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R*.

Substances réductrices. A 10 mL de solution S, ajoutez 90 mL d'*eau R*, 5 mL d'*acide sulfurique dilué R* et 1,5 mL d'une solution de *permanganate de potassium R* à 0,3 g/L. Faites bouillir pendant 5 min. La coloration rose de la solution ne disparaît pas complètement.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 50 ppm.

Prélevez 10 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 100 ppm, déterminé avec la solution S.

Aluminium : au maximum 5 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,50 g d'acétate de zinc dihydraté dans 20 mL d'une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 200 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution acide.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 200 ppm d'aluminium (Al) R*, diluée avec une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 200 g/L.

Source : lampe à cathode creuse à l'aluminium.

Longueur d'onde : 309,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène ou acétylène-protoxyde d'azote.

Arsenic (*2.4.2, Méthode A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 0,5 g d'acétate de zinc dihydraté.

Cadmium : au maximum 2 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Utilisez la solution décrite dans l'essai de l'aluminium.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 0,1 pour cent de cadmium (Cd) R*, diluée avec une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 200 g/L.

Source : lampe à cathode creuse au cadmium.

Longueur d'onde : 228,8 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Cuivre : au maximum 50 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Utilisez la solution décrite dans l'essai du fer.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 10 ppm de cuivre (Cu) R*, diluée avec une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 200 g/L.

Source : lampe à cathode creuse au cuivre.

Longueur d'onde : 324,8 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Fer : au maximum 50 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,25 g d'acétate de zinc dihydraté dans 20 mL d'une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 200 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution acide.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 20 ppm de fer (Fe) R*, diluée avec une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 200 g/L.

Source : lampe à cathode creuse au fer.

Longueur d'onde : 248,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Plomb : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,00 g d'acétate de zinc dihydraté dans 20 mL d'une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 200 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution acide.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 0,1 pour cent de plomb (Pb) R*, diluée avec une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 200 g/L.

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 283,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g d'acétate de zinc dihydraté dans 5 mL d'*acide acétique dilué R*. Effectuez le dosage du zinc par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 21,95 mg de $C_4H_6O_4Zn,2H_2O$.

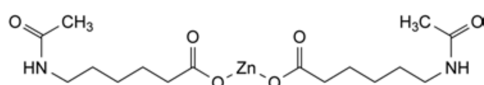
CONSERVATION

En récipient non métallique.

07/2010:1279
corrigé 7.0

ZINC (ACÉXAMATE DE)

Zinci acexamas



$C_{16}H_{28}N_2O_6Zn$ M_r 409,8
[70020-71-2]

DÉFINITION

6-(Acétylamino)hexanoate de zinc.

Teneur : 97,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent. L'acéxamate de zinc se dissout dans l'acide nitrique dilué.

F : environ 198 °C.

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).
   Comparaison : *acéxamate de zinc SCR*.

B. 5 mL de solution S (voir Essai) donnent la réaction du zinc (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 0,5 g d'acéxamate de zinc dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 20 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin IV (*2.2.1*) et elle est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 5,0 à 7,0 pour la solution S.

Impureté B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 0,30 g d'acéxamate de zinc dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 15 mg d'acide *6-aminohexanoïque R* (impureté B) dans de l'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R*.

Phase mobile : *ammoniaque R, eau R, éthanol à 96 pour cent R* (2:30:68 *V/V/V*).

Dépôt : 5 μL, laissez sécher à l'air.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : dans un courant d'air chaud.

Détection : pulvérisez de la *solution de ninhydrine R* et chauffez à 100-105 °C pendant 15 min.

Limite :

– *impureté B* : s'il apparaît une tache due à l'impureté B, elle n'est pas plus intense que la tache correspondante du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (0,5 pour cent).

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 0,50 g d'acéxamate de zinc dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution à examiner (b). A 20,0 mL de solution à examiner (a), ajoutez 20 mL de phase mobile et 0,4 mL d'une solution d'*acide phosphorique R* à 100 g/L, puis complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 40 mg de *N-acétyl-ε-caprolactame R* (impureté C) dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (b). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (c). Dissolvez 20 mg d'*impureté A d'acéxamate de zinc SCR* dans de l'*eau R* et complétez à 50,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (d). Dissolvez 40 mg de *ε-caprolactame R* (impureté D) dans de l'*eau R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solution témoin (e). Prélevez 20,0 mL de solution à examiner (a), ajoutez 5,0 mL de solution témoin (b), 5,0 mL de solution témoin (c) et 5,0 mL de solution témoin (d), ajoutez 0,4 mL d'une solution d'*acide phosphorique R* à 100 g/L et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (f). Prélevez 5,0 mL de solution témoin (c), ajoutez 5,0 mL de solution témoin (b) et 5,0 mL de solution témoin (d), ajoutez 0,4 mL d'une solution d'*acide phosphorique R* à 100 g/L et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,0 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 μm).

Phase mobile : mélangez 0,2 volume d'*acide phosphorique R*, 8 volumes d'*acétonitrile R* et 92 volumes d'*eau R*, puis ajustez à pH 4,5 avec de l'*ammoniaque diluée R1*.

Débit : 1,2 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 210 nm.

Injection : 20 μL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (b), (e) et (f).

Enregistrement : 8 fois le temps de rétention de l'acéxamate de zinc.

Ordre d'élution : acéxamate de zinc, impureté D, impureté A, impureté C.

Conformité du système : solution témoin (e) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'acéxamate de zinc et à l'impureté D ; si nécessaire, ajustez la phase mobile à pH 4,7 avec de l'*ammoniaque diluée R1*.

Limites :

– *impureté A* : au maximum la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec solution témoin (f) (2 pour cent),
– *impuretés C, D* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic correspondant dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic dû à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,05 pour cent),
– *somme des impuretés autres que A* : au maximum 5 fois la surface du pic dû à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,5 pour cent),
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic dû à l'impureté C dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (f) (0,05 pour cent).

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 2 ppm, déterminé sur 0,5 g d'acéxamate de zinc.

Cadmium : au maximum 2 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,50 g d'acéxamate de zinc dans 20 mL d'une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 200 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution acide.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 0,1 pour cent de cadmium (Cd) R*, en la diluant avec une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 200 g/L.

Source : lampe à cathode creuse au cadmium.

Longueur d'onde : 228,8 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Fer : au maximum 50 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 1,25 g d'acéxamate de zinc dans 20 mL d'une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 200 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution acide.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 20 ppm de fer (Fe) R*, en la diluant avec une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 200 g/L.

Source : lampe à cathode creuse au fer.

Longueur d'onde : 248,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Plomb : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé I*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,00 g d'acéxamate de zinc dans 20 mL d'une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 200 g/L et complétez à 25,0 mL avec la même solution acide.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 0,1 pour cent de plomb (Pb) R*, en la diluant avec une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 200 g/L.

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 283,3 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g d'acéxamate de zinc.

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g d'acéxamate de zinc dans 10 mL d'*acide acétique dilué R*. Effectuez le dosage du zinc par complexométrie (*2.5.11*).

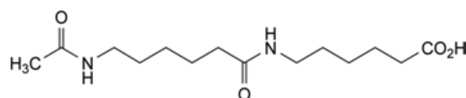
1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 40,98 mg de $C_{16}H_{28}N_2O_6Zn$.

CONSERVATION

En récipient non métallique.

IMPURETÉS

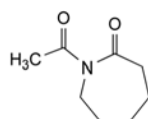
Impuretés spécifiées : A, B, C, D.



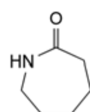
A. acide 6-[[6-(acétylamino)hexanoyl]amino]hexanoïque,



B. acide 6-aminohexanoïque (acide 6-aminocaproïque),



C. 1-acétylhexahydro-2*H*-azépin-2-one (*N*-acétyl-ε-caprolactame),



D. hexahydro-2*H*-azépin-2-one (ε-caprolactame).

01/2008:0110
corrigé 6.6

ZINC (CHLORURE DE)

Zinci chloridum

$ZnCl_2$ M_r 136,3
[7646-85-7]

DÉFINITION

Teneur : 95,0 pour cent à 100,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou masse coulée en bâtonnets blancs ou sensiblement blancs, déliquescente.

Solubilité : très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le glycérol.

IDENTIFICATION

A. Dissolvez 0,5 g de chlorure de zinc dans de l'*acide nitrique dilué R* et complétez à 10 mL avec le même acide. La solution donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

B. 5 mL de solution S (voir Essai) donnent la réaction du zinc (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. A 2,0 g de chlorure de zinc, ajoutez 38 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R*, puis, goutte à goutte, de l'*acide chlorhydrique dilué R* jusqu'à dissolution complète. Complétez à 40 mL avec de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* préparée à partir d'*eau distillée R*.

pH (*2.2.3*) : 4,6 à 5,5.

Dissolvez 1,0 g de chlorure de zinc dans 9 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* sans tenir compte d'une opalescence éventuelle.

Oxychlorures. Dissolvez 10,0 g de chlorure de zinc dans 10 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*). A 1,5 mL de solution, ajoutez 7,5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Dans les 10 min qui suivent, il peut se former une opalescence qui disparaît par addition de 0,2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 200 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. Préparez le témoin avec un mélange de 5 mL de *solution à 10 ppm de sulfate (SO_4) R* et de 10 mL d'*eau distillée R*.

Aluminium, calcium, fer, magnésium, métaux lourds. A 8 mL de solution S, ajoutez 2 mL d'*ammoniaque concentrée R*, puis agitez. La solution est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*). Ajoutez 1 mL de *solution de phosphate disodique R*. La solution reste limpide pendant au moins 5 min. Ajoutez 0,2 mL de *solution de sulfure de sodium R*. Il se forme un précipité blanc et la solution surnageante reste incolore.

Ammonium (*2.4.1*) : au maximum 400 ppm.

Prélevez 0,5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de chlorure de zinc dans 5 mL d'*acide acétique dilué R*. Effectuez le dosage du zinc par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 13,63 mg de $ZnCl_2$.

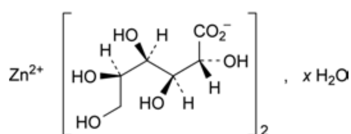
CONSERVATION

En récipient non métallique.

07/2009:2164
corrigé 7.0

ZINC (GLUCONATE DE)

Zinci gluconas



$C_{12}H_{22}ZnO_{14},xH_2O$ — M_r 455,7 (substance anhydre)

DÉFINITION

D-Gluconate de zinc anhydre ou hydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol anhydre et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

A. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 20 mg de gluconate de zinc dans 1 mL d'*eau R*.

Solution témoin. Dissolvez 20 mg de *gluconate de calcium SCR* dans 1 mL d'*eau R*, en chauffant si nécessaire dans un bain-marie à 60 °C.

Plaque : *plaque au gel de silice pour CCM R* (5-40 µm) [ou *plaque au gel de silice pour CCM R* (2-10 µm)].

Phase mobile : *ammoniaque concentrée R, acétate d'éthyle R, eau R, éthanol à 96 pour cent R* (10:10:30:50 *V/V/V/V*).

Dépôt : 1 µL.

Développement : sur les 3/4 de la plaque.

Séchage : à 100-105 °C pendant 20 min, puis laissez refroidir à température ambiante.

Détection : pulvérisez une solution contenant 25 g/L de *molybdate d'ammonium R* et 10 g/L de *sulfate de cérium R* dans de l'*acide sulfurique dilué R* et chauffez à 100-105 °C pendant environ 10 min.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position, sa coloration et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

B. Dissolvez 0,1 g de gluconate de zinc dans 5 mL d'*eau R*. Ajoutez 0,5 mL de *solution de ferrocyanure de potassium R*. Il se forme un précipité blanc qui ne se dissout pas après addition de 5 mL d'*acide chlorhydrique R*.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de gluconate de zinc dans de l'*eau R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Saccharose et sucres réducteurs. Dissolvez 0,5 g de gluconate de zinc dans un mélange de 2 mL d'*acide chlorhydrique R1* et de 10 mL d'*eau R*. Chauffez à ébullition pendant 5 min et laissez refroidir. Ajoutez 10 mL de *solution de carbonate de sodium R* et laissez reposer pendant 10 min, puis complétez à 25 mL avec de l'*eau R* et filtrez. A 5 mL du filtrat, ajoutez 2 mL de *solution cupri-tartrique R* et chauffez à ébullition pendant 1 min. Laissez reposer pendant 2 min. Il ne se forme pas de précipité rouge.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 500 ppm.

Prélevez 5 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm.

Dissolvez 2,0 g de gluconate de zinc dans un mélange de 10 mL d'*acide acétique R* et de 90 mL d'*eau distillée R*.

Cadmium : au maximum 2 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez à l'aide d'ultrasons 5,00 g de gluconate de zinc dans 20 mL d'*eau distillée désionisée R*, puis complétez à 25,0 mL avec le même solvant.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 0,1 pour cent de cadmium (Cd) R*, en la diluant avec de l'*eau distillée désionisée R*.

Source : lampe à cathode creuse au cadmium.

Longueur d'onde : 228,8 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 10 ppm.

Dissolvez 2,0 g de gluconate de zinc dans 20 mL d'*eau R*, en chauffant dans un bain-marie à 60 °C. 12 mL de solution satisfont à l'essai A. Préparez la solution témoin avec la *solution à 1 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.32*) : au maximum 12,0 pour cent, déterminé sur 80,0 mg de gluconate de zinc.

Contamination microbienne

DGAT : critère d'acceptation 10^3 UFC/g (*2.6.12*).

DMLT : critère d'acceptation 10^2 UFC/g (*2.6.12*).

DOSAGE

Dissolvez 0,400 g de gluconate de zinc dans 5 mL d'*acide acétique dilué R* et effectuez le titrage du zinc par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 45,57 mg de $C_{12}H_{22}ZnO_{14}$.

CONSERVATION

En récipient étanche non métallique.

01/2008:0252
corrigé 7.0

ZINC (OXYDE DE)

Zinci oxidum

ZnO M_r 81,4
[1314-13-2]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 100,5 pour cent (substance calcinée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre lisse, amorphe, légère, blanche ou blanc jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent. L'oxyde de zinc se dissout dans les acides minéraux dilués.

IDENTIFICATION

A. Fortement chauffé, l'oxyde de zinc prend une coloration jaune qui disparaît par refroidissement.

B. Dissolvez 0,1 g d'oxyde de zinc dans 1,5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 5 mL avec de l'*eau R*. La solution donne la réaction du zinc (*2.3.1*).

ESSAI

Alcalinité. Agitez 1,0 g d'oxyde de zinc avec 10 mL d'*eau R* à ébullition. Ajoutez 0,1 mL de *solution de phénolphtaléine R* et filtrez. Si le filtrat est rouge, le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,3 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*.

Carbonates et substances insolubles dans les acides. Dissolvez 1,0 g d'oxyde de zinc dans 15 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*. Il se dissout sans effervescence. La solution n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et elle est incolore (*2.2.2, Procédé II*).

Arsenic (*2.4.2, Procédé A*) : au maximum 5 ppm, déterminé sur 0,2 g d'oxyde de zinc.

Cadmium : au maximum 10 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 2,0 g d'oxyde de zinc dans 14 mL d'un mélange à volumes égaux d'*eau R* et d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R*. Chauffez à ébullition pendant 1 min, refroidissez et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de reférence. Préparez les solutions de référence à partir de *solution à 0,1 pour cent de cadmium (Cd) R* en la diluant avec une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 3,5 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse au cadmium.

Longueur d'onde : 228,8 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-propane ou air-acétylène.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 200 ppm.

Dissolvez 50 mg d'oxyde de zinc dans 1 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Utilisez dans cet essai 0,5 mL d'*acide thioglycolique R*.

Plomb : au maximum 50 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 g d'oxyde de zinc dans 24 mL d'un mélange à volumes égaux d'*eau R* et d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R*. Chauffez à ébullition pendant 1 min, refroidissez et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de *solution à 0,1 pour cent de plomb (Pb) R* en la diluant avec une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 3,5 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 283,3 nm ; 217,0 nm peut être utilisé suivant l'appareil.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

Perte à la calcination : au maximum 1,0 pour cent, déterminé par chauffage jusqu'à masse constante à 500 ± 50 °C sur 1,00 g d'oxyde de zinc.

DOSAGE

Dissolvez 0,150 g d'oxyde de zinc dans 10 mL d'*acide acétique dilué R*. Effectuez le titrage du zinc par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 8,14 mg de ZnO.

01/2008:0306
corrigé 7.0

ZINC (STÉARATE DE)

Zinci stearas

[557-05-1]

DÉFINITION

Le stéarate de zinc [$(C_{17}H_{35}COO)_2Zn$; M_r 632] peut contenir en proportions variables du palmitate de zinc [$(C_{15}H_{31}COO)_2Zn$; M_r 576,2] et de l'oléate de zinc [$(C_{17}H_{33}COO)_2Zn$; M_r 628].

Teneur : 10,0 pour cent à 12,0 pour cent de Zn.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou sensiblement blanche, amorphe, légère, exempte de particules grumeleuses.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol anhydre.

IDENTIFICATION

A. Point de solidification (*2.2.18*) : au minimum 53 °C, déterminé sur le résidu obtenu dans la préparation de la solution S (voir Essai).

B. Neutralisez 5 mL de solution S au *papier tournesol rouge R* avec la *solution concentrée d'hydroxyde de sodium R*. La solution donne la réaction du zinc (*2.3.1*).

ESSAI

Solution S. A 5,0 g de stéarate de zinc, ajoutez 50 mL d'*éther R* et 40 mL d'une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 7,5 pour cent *V/V* dans de l'*eau distillée R*. Chauffez à reflux jusqu'à dissolution complète. Laissez

refroidir. Dans une ampoule à décantation, laissez séparer la phase aqueuse et agitez la phase éthérée avec 2 fois 4 mL d'*eau distillée R*. Réunissez les phases aqueuses et lavez avec 15 mL d'*éther R*. Chauffez la solution au bain-marie jusqu'à élimination complète de l'éther. Laissez refroidir et complétez à 50,0 mL avec de l'*eau distillée R* (solution S). Evaporez la phase éthérée à siccité et desséchez le résidu à 105 °C.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 (*2.2.2, Procédé II*).

Aspect de la solution des acides gras. Dissolvez 0,5 g du résidu obtenu dans la préparation de la solution S dans 10 mL de *chloroforme R*. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_5 (*2.2.2, Procédé II*).

Acidité ou alcalinité. Agitez 1,0 g de stéarate de zinc avec 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R*. Ajoutez 20 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et 0,1 mL de *solution de rouge de phénol R*. Le virage de l'indicateur ne nécessite pas plus de 0,3 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M* ou de 0,1 mL d'*hydroxyde de sodium 0,1 M*.

Indice d'acide des acides gras (*2.5.1*) : 195 à 210.

Dissolvez 0,20 g du résidu obtenu au cours de la préparation de la solution S dans 25 mL du mélange des solvants prescrit.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 250 ppm.

Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 0,6 pour cent.

Prélevez 1 mL de solution S et complétez à 50 mL avec de l'*eau distillée R*. Prélevez 12,5 mL de cette solution et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*.

Cadmium : au maximum 5 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Prélevez 20,0 mL de solution S et complétez à 50,0 mL avec une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 3,5 pour cent *V/V*.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 0,1 pour cent de cadmium (Cd) R* en la diluant avec une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 3,5 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse au cadmium.

Longueur d'onde : 228,8 nm.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène ou air-propane.

Plomb : au maximum 25 ppm.

Spectrométrie d'absorption atomique (*2.2.23, Procédé II*).

Solution à examiner. Solution S.

Solutions de référence. Préparez les solutions de référence à partir de la *solution à 0,1 pour cent de plomb (Pb) R* en la diluant avec une solution d'*acide nitrique exempt de cadmium et de plomb R* à 3,5 pour cent *V/V*.

Source : lampe à cathode creuse au plomb.

Longueur d'onde : 283,3 nm. En fonction de l'appareil utilisé, la raie à 217,0 nm peut être utilisée.

Dispositif d'atomisation : flamme air-acétylène.

DOSAGE

Chauffez à ébullition 1,000 g de stéarate de zinc avec 50 mL d'*acide acétique dilué R* pendant au moins 10 min ou jusqu'à limpidité de la couche des acides gras. Rétablissez le volume initial si nécessaire en complétant avec de l'*eau R*. Refroidissez et filtrez. Lavez le filtre et la fiole à l'*eau R* jusqu'à ce que l'eau de lavage ne soit plus acide au *papier tournesol bleu R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage. Effectuez le dosage du zinc par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 6,54 mg de Zn.

01/2008:0111
corrigé 6.0

ZINC (SULFATE DE) HEPTAHYDRATÉ

Zinci sulfas heptahydricus

$ZnSO_4,7H_2O$ — M_r 287,5
[7446-20-0]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 104,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux transparents, incolores, efflorescents.

Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) donne les réactions des sulfates (*2.3.1*).

B. La solution S donne la réaction du zinc (*2.3.1*).

C. Le sulfate de zinc heptahydraté satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de sulfate de zinc heptahydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,4 à 5,6 pour la solution S.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 300 ppm.

Prélevez 3,3 mL de la solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 2 mL de la solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite du fer. Utilisez 0,5 mL d'*acide thioglycolique R* dans cet essai.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de sulfate de zinc heptahydraté dans 5 mL d'*acide acétique dilué R*. Effectuez le dosage du zinc par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 28,75 mg de $ZnSO_4,7H_2O$.

CONSERVATION

En récipient non métallique étanche.

01/2008:1683
corrigé 6.0

ZINC (SULFATE DE) HEXAHYDRATÉ

Zinci sulfas hexahydricus

$ZnSO_4,6H_2O$ — M_r 269,5
[13986-24-8]

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 104,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux transparents incolores, efflorescents.

Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'alcool.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) donne les réactions des sulfates (*2.3.1*).

B. La solution S donne la réaction du zinc (*2.3.1*).

C. Le sulfate de zinc hexahydraté satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de sulfate de zinc hexahydraté dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,4 à 5,6 pour la solution S.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 300 ppm.

Prélevez 3,3 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*. La solution satisfait à l'essai limite des chlorures.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R* . La solution satisfait à l'essai limite du fer. Utilisez 0,5 mL d'*acide thioglycolique R* dans cet essai.

DOSAGE

Dissolvez 0,200 g de sulfate de zinc hexahydraté dans 5 mL d'*acide acétique dilué R*. Effectuez le dosage du zinc par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 26,95 mg de $ZnSO_4,6H_20$.

CONSERVATION

En récipient non métallique étanche.

01/2010:2159

ZINC (SULFATE DE) MONOHYDRATÉ

Zinci sulfas monohydricus

$ZnSO_4,H_2O$ M_r 179,5

DÉFINITION

Teneur : 99,0 pour cent à 101,0 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux transparents, incolores.

Solubilité : très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

A. La solution S (voir Essai) donne les réactions des sulfates (*2.3.1*).

B. La solution S donne la réaction du zinc (*2.3.1*).

C. La substance à examiner satisfait aux limites du dosage.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 2,5 g de substance à examiner dans de l'*eau exempte de dioxyde de carbone R* et complétez à 50 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S est limpide (*2.2.1*) et incolore (*2.2.2, Procédé II*).

pH (*2.2.3*) : 4,0 à 5,6 pour la solution S.

Chlorures (*2.4.4*) : au maximum 300 ppm.

Prélevez 3,3 mL de solution S et complétez à 15 mL avec de l'*eau R*.

Fer (*2.4.9*) : au maximum 100 ppm.

Prélevez 2 mL de solution S et complétez à 10 mL avec de l'*eau R*. Dans cet essai utilisez 0,5 mL d'*acide thioglycolique R*.

DOSAGE

Dissolvez 0,160 g de substance à examiner dans 5 mL d'*acide acétique dilué R*. Effectuez le dosage du zinc par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 17,95 mg de $ZnSO_4,H_2O$.

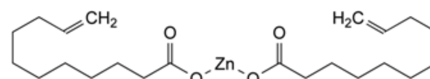
CONSERVATION

En récipient non métallique.

01/2008:0539
corrigé 6.0

ZINC (UNDÉCYLÉNATE DE)

Zinci undecylenas



$C_{22}H_{38}O_4Zn$ M_r 431,9
[557-08-4]

DÉFINITION

Di(undéc-10-énoate) de zinc.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre fine blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol à 96 pour cent.

F :116 °C à 121 °C, en laissant éventuellement un léger résidu.

IDENTIFICATION

A. Agitez un mélange de 2,5 g d'undécylénate de zinc, de 10 mL d'*eau R* et de 10 mL d'*acide sulfurique dilué R* avec 2 fois 10 mL d'*éther R*. Réservez la phase aqueuse pour l'identification C. Réunissez les phases éthérées et lavez-les à l'*eau R*, puis évaporez-les à siccité. Au résidu, ajoutez 2 mL d'*aniline R* récemment distillée et chauffez à reflux pendant 10 min. Laissez refroidir et ajoutez 30 mL d'*éther R*. Agitez la solution avec 3 fois 20 mL d'*acide chlorhydrique dilué R*, puis avec 20 mL d'*eau R*. Evaporez la phase organique à siccité au bain-marie. Faites cristalliser le résidu à 2 reprises dans l'*éthanol à 70 pour cent V/V R* et séchez les cristaux sous vide pendant 3 h. Le point de fusion (*2.2.14*) est de 66 °C à 68 °C.

B. Dissolvez 0,1 g d'undécylénate de zinc dans un mélange de 2 mL d'*acide sulfurique dilué R* et de 5 mL d'*acide acétique glacial R*. Ajoutez, goutte à goutte, 0,25 mL de *solution de permanganate de potassium R*. La solution de permanganate de potassium se décolore.

C. Le mélange de 1 mL de la phase aqueuse obtenue dans l'identification A et de 4 mL d'*eau R* donne la réaction du zinc (*2.3.1*).

ESSAI

Alcalinité. Mélangez 1,0 g d'undécylénate de zinc, 5 mL d'*éthanol à 96 pour cent R* et 0,5 mL de *solution de rouge de phénol R*. Ajoutez 50 mL d'*eau exempte de dioxyde de carbone R*. Immédiatement après, le mélange ne présente pas de coloration rougeâtre.

Métaux alcalins et alcalino-terreux : au maximum 2,0 pour cent.

Chauffez à ébullition 1,0 g d'undécylénate de zinc, 25 mL d'*eau R* et 5 mL d'*acide chlorhydrique R*, puis filtrez à chaud. Lavez le filtre et le résidu avec 25 mL d'*eau R* chaude. Réunissez le filtrat et l'eau de lavage et ajoutez de l'*ammoniaque concentrée R* jusqu'à réaction alcaline.

Ajoutez 7,5 mL de *solution de thioacétamide R* et chauffez au bain-marie pendant 30 min. Filtrez le précipité et lavez-le avec 2 fois 10 mL d'*eau R*. Réunissez le filtrat et les eaux de lavage. Evaporez à siccité au bain-marie et calcinez. La masse du résidu est au maximum de 20 mg.

Sulfates (*2.4.13*) : au maximum 500 ppm.

Chauffez à ébullition 0,1 g d'undécylénate de zinc dans un mélange de 2 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 10 mL d'*eau distillée R*. Refroidissez, filtrez et complétez à 15 mL avec de l'*eau distillée R*. Préparez le témoin avec un mélange de 5 mL de *solution à 10 ppm de sulfate (SO_4) R* et de 10 mL d'*eau distillée R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 1,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,500 g d'undécylénate de zinc.

Degré d'insaturation. Dissolvez 0,100 g d'undécylénate de zinc dans un mélange de 5 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et de 30 mL d'*acide acétique glacial R*. Titrez par le *bromure-bromate 0,0167 M* en présence de 0,05 mL de *solution de carmin d'indigo R1* ajouté en fin de titrage, jusqu'à virage du bleu au jaune. Le titrage nécessite au moins 9,1 mL et au plus 9,4 mL de *bromure-bromate 0,0167 M*. Effectuez un titrage à blanc.

DOSAGE

Chauffez à ébullition 0,350 g d'undécylénate de zinc dans 25 mL d'*acide acétique dilué R*. Effectuez le dosage du zinc par complexométrie (*2.5.11*).

1 mL d'*édétate de sodium 0,1 M* correspond à 43,19 mg de $C_{22}H_{38}O_4Zn$.

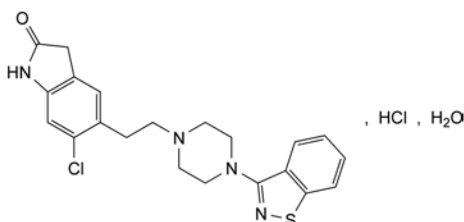
CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

01/2011:2421

ZIPRASIDONE (CHLORHYDRATE DE) MONOHYDRATÉ

Ziprasidoni hydrochloridum monohydricum



$C_{21}H_{22}Cl_2N_4OS,H_2O$ M_r 467,4
[138982-67-9]

DÉFINITION

Chlorhydrate de 5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)pipérazin-1-yl]éthyl]-6-chloro-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one monohydraté.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou légèrement rose.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène.

Le chlorhydrate de ziprasidone monohydraté présente le phénomène du polymorphisme (*5.9*).

IDENTIFICATION

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *chlorhydrate de ziprasidone monohydraté SCR*.

Si les spectres obtenus à l'état solide présentent des différences, dissolvez séparément la substance à examiner et la substance de référence dans du *méthanol R*, évaporez à siccité et enregistrez de nouveaux spectres à partir des résidus.

B. Mettez en suspension 30 mg de chlorhydrate de ziprasidone monohydraté dans 2 mL d'*eau R*, acidifiez avec 0,15 mL d'*acide nitrique dilué R* et filtrez. Le filtrat limpide donne la réaction (a) des chlorures (*2.3.1*).

ESSAI

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière et préparez les solutions extemporanément.*

Mélange de solvants A : *eau R, méthanol R* (40:60 *V/V*).

Mélange de solvants B : *acide chlorhydrique R, eau R, méthanol R* (0,04:20:80 *V/V/V*).

Solution à examiner (a). Dissolvez 23 mg de chlorhydrate de ziprasidone monohydraté dans le mélange de solvants A et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants A.

Solution à examiner (b). Dissolvez 23 mg de chlorhydrate de ziprasidone monohydraté dans le mélange de solvants B et complétez à 50,0 mL avec le mélange de solvants B.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,5 mg de *ziprasidone pour conformité du système 1 SCR* (contenant les impuretés A, B et C) dans le mélange de solvants B et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants B.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner (b) et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants B. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec le mélange de solvants B.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *ziprasidone pour conformité du système 2 SCR* (contenant les impuretés D et E) dans 1,0 mL de mélange de solvants B.

A. *Colonne* :

- *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques,
- *température* : 40 °C.

Phase mobile :

- *phase mobile A* : mélangez 40 volumes de *méthanol R* et 60 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R*,
- *phase mobile B* : *méthanol R*,

Intervalle (min)	Phase mobile A (pour cent *V/V*)	Phase mobile B (pour cent *V/V*)
0 - 20	100	0
20 - 21	100 → 0	0 → 100
21 - 24	0	100

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 229 nm.

Injection : 20 µL des solutions à examiner (a) et (b) et des solutions témoins (a) et (b).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *ziprasidone pour conformité du système 1 SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport à la ziprasidone (temps de rétention = environ 7 min) : impureté A = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,8 ; impureté C = environ 0,9.

Conformité du système : solution témoin (a) :

- *rapport pic/vallée* : au minimum 1,2, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté B.

Limites :

– *facteur de correction* : pour le calcul de la teneur, multipliez la surface du pic de l'impureté A par 0,7,
– *impureté B dans la solution à examiner (b)* : au maximum 2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
– *impureté A dans la solution à examiner (b)* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
– *impureté C dans la solution à examiner (a)* : au maximum 0,75 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent),
– *impuretés non spécifiées dans la solution à examiner (b)* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent),
– *limite d'exclusion dans la solution à examiner (b)* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'impureté C et des pics dont le temps de rétention est supérieur à 20 min.

B. *Colonne* :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques,
– *température* : 35 °C.

Phase mobile : mélangez 5 volumes de *méthanol R*, 40 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L ajustée à pH 6,0 avec une solution d'*hydroxyde de potassium R* à 280 g/L, et 55 volumes d'*acétonitrile R1*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 229 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner (b) et des solutions témoins (b) et (c).

Enregistrement : 11 fois le temps de rétention de la ziprasidone.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec la *ziprasidone pour conformité du système 2 SCR* et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier les pics dus aux impuretés D et E.

Rétention relative par rapport à la ziprasidone (temps de rétention = environ 4,5 min) : impureté D = environ 2,0 ; impureté E = environ 3,0.

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 6,0 entre les pics dus à la ziprasidone et à l'impureté D.

Limites :

– *facteurs de correction* : pour le calcul des teneurs, multipliez la surface du pic des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté D = 1,4 ; impureté E = 0,5 ;
– *impuretés D, E* : pour chaque impureté, au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,15 pour cent) ;
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent) ;
– *limite d'exclusion* : 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte des pics éluant avant le pic dû à la ziprasidone.

Limite :

– *total pour les essais A et B* : au maximum 0,5 pour cent.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1 g de chlorhydrate de ziprasidone monohydraté satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Eau (*2.5.12*) : 3,7 pour cent à 5,0 pour cent, déterminé sur 0,250 g de chlorhydrate de ziprasidone monohydraté.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de chlorhydrate de ziprasidone monohydraté.

DOSAGE

Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière et préparez les solutions extemporanément.*

Mélange de solvants : *eau R, méthanol R* (40:60 *V/V*).

Solution à examiner. Dissolvez 23,0 mg de chlorhydrate de ziprasidone monohydraté dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Solution témoin. Dissolvez 23,0 mg de *chlorhydrate de ziprasidone monohydraté SCR* dans le mélange de solvants et complétez à 100,0 mL avec le mélange de solvants.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,15 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octylsilylé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques,
– *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 40 volumes de *méthanol R* et 60 volumes d'une solution de *phosphate monopotassique R* à 6,8 g/L ajustée à pH 3,0 avec de l'*acide phosphorique R.*

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 229 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention de la ziprasidone.

Temps de rétention : ziprasidone = environ 7 min.

Conformité du système : solution témoin :

– *facteur de symétrie* : au maximum 2,0 pour le pic dû à la ziprasidone.

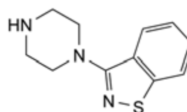
Calculez la teneur pour cent en $C_{21}H_{22}Cl_2N_4OS$ en tenant compte de la teneur déclarée du *chlorhydrate de ziprasidone monohydraté SCR*.

CONSERVATION

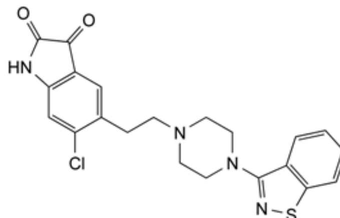
A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

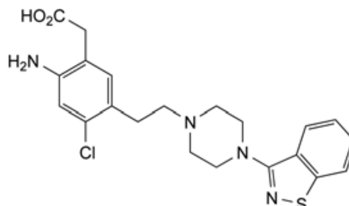
Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



A. 3-pipérazin-1-yl-1,2-benzisothiazole,

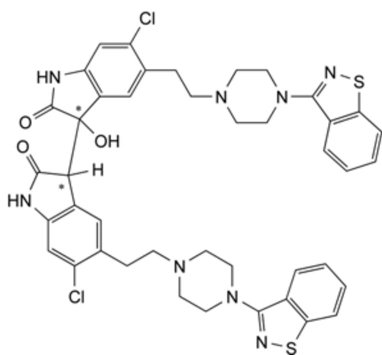


B. 5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)pipérazin-1-yl]éthyl]-6-chloro-1*H*-indole-2,3-dione,

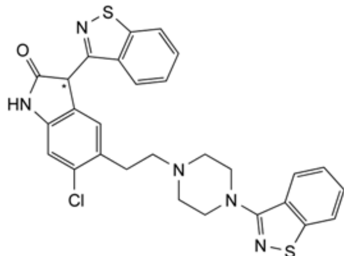


C. acide 2-[2-amino-5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)pipérazin-1-yl]éthyl]-4-chlorophényl]acétique,

Monographies T-Z



D. 5,5′-bis[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)pipérazin-1-yl]éthyl]-6,6′-dichloro-3-hydroxy-1,1′,3,3′-tétrahydro-2*H*,2′*H*-3,3′-biindole-2,2′-dione,

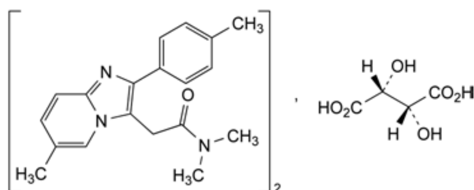


E. 3-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)pipérazin-1-yl]éthyl]-6-chloro-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one.

01/2011:1280

ZOLPIDEM (TARTRATE DE)

Zolpidemi tartras



$C_{42}H_{48}N_6O_8$ M_r 765
[99294-93-6]

DÉFINITION

(2*R*,3*R*)-2,3-Dihydroxybutanedioate de bis[*N*,*N*-diméthyl-2-[6-méthyl-2-(4-méthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]acétamide].

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance anhydre).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, assez soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Seconde identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : dissolvez 0,10 g de tartrate de zolpidem dans 10 mL d'*acide chlorhydrique 0,1 M*. Ajoutez 10 mL d'*eau R* et, en agitant, versez goutte à goutte 1 mL d'*ammoniaque diluée R2.* Filtrez et recueillez le précipité formé. Lavez-le à l'*eau R,* puis séchez à 105 °C pendant 2 h. Examinez le précipité sous forme de pastille.

Comparaison : mêmes opérations avec 0,10 g de *tartrate de zolpidem SCR.*

B. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de tartrate de zolpidem dans 5 mL de *méthanol R*. Ajoutez 0,1 mL de *diéthylamine R* et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (a). Dissolvez 50 mg de *tartrate de zolpidem SCR* dans 5 mL de *méthanol R*. Ajoutez 0,1 mL de *diéthylamine R* et complétez à 10 mL avec du *méthanol R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 50 mg de *flunitrazépam SCR* dans 5 mL de *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant. Mélangez 1 mL de cette solution avec 1 mL de solution témoin (a).

Plaque : *plaque au gel de silice F_{254} pour CCM R.*

Phase mobile : *diéthylamine R, cyclohexane R, acétate d'éthyle R* (10:45:45 *V/V/V*).

Dépôt : 5 µL.

Développement : sur les 2/3 de la plaque.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– le chromatogramme présente 2 taches nettement séparées.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a).

C. Dissolvez en chauffant légèrement environ 0,1 g de tartrate de zolpidem dans 1 mL de *méthanol R*. 0,1 mL de cette solution donne la réaction (b) des tartrates (*2.3.1*).

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J_6 ou JB_6 (*2.2.2, Procédé II*). *Préparez les solutions à l'abri de la lumière et effectuez l'essai aussi rapidement que possible.*

Triturez 0,25 g de tartrate de zolpidem avec 0,125 g d'*acide tartrique R*. Dissolvez le mélange dans 20 mL d'*eau R* et complétez à 25 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 25 mg de tartrate de zolpidem dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg d'*impureté A de zolpidem SCR* dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Dissolvez 5 mg de tartrate de zolpidem dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile. A 10 mL de cette solution, ajoutez 10 mL de solution témoin (a).

Solution témoin (c). Prélevez 2,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,

– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (4 µm).

Phase mobile : mélangez 18 volumes d'*acétonitrile R*, 23 volumes de *méthanol R* et 59 volumes d'une solution d'*acide phosphorique R* à 5,6 g/L ajustée à pH 5,5 avec de la *triéthylamine R*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 20 µL de solution à examiner et des solutions témoins (b) et (c).

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) pour identifier le pic dû à l'impureté A.

Rétention relative par rapport au zolpidem (temps de rétention = environ 10 min) : acide tartrique = environ 0,16 ; impureté A = environ 0,8.

Conformité du système : solution témoin (b) :

– *résolution* : au minimum 2,0 entre les pics dus à l'impureté A et au zolpidem.

Limites :

– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,10 pour cent),

– *total* : au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,2 pour cent),

– *limite d'exclusion* : 0,25 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) (0,05 pour cent) ; ne tenez pas compte du pic dû à l'acide tartrique.

Eau (*2.5.12*) : au maximum 3,0 pour cent, déterminé sur 0,50 g de tartrate de zolpidem.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de tartrate de zolpidem.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de tartrate de zolpidem dans un mélange de 20 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 20 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*). Effectuez un titrage à blanc.

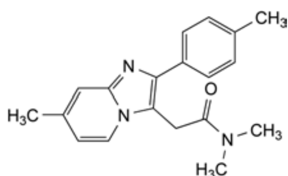
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 38,24 mg de $C_{42}H_{48}N_6O_8$.

CONSERVATION

En récipient étanche, à l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *A*.



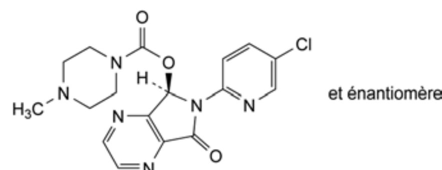
A. *N*,*N*-diméthyl-2-[7-méthyl-2-(4-méthylphényl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]acétamide.

Monographies T-Z

01/2008:1060

ZOPICLONE

Zopiclonum



$C_{17}H_{17}ClN_6O_3$ M_r 388,8
[43200-80-2]

DÉFINITION

4-Méthylpipérazine-1-carboxylate de (5*RS*)-6-(5-chloropyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yle.

Teneur : 98,5 pour cent à 100,5 pour cent.

CARACTÈRES

Aspect : poudre blanche ou faiblement jaunâtre.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, facilement soluble dans le chlorure de méthylène, assez soluble dans l'acétone, pratiquement insoluble dans l'éthanol à 96 pour cent. La zopiclone se dissout dans les acides minéraux dilués.

F : environ 177 °C, avec décomposition.

IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (*2.2.25*).

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de zopiclone dans une solution d'*acide chlorhydrique R* à 3,5 g/L et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 2,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec une solution d'*acide chlorhydrique R* à 3,5 g/L.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximum d'absorption : à 303 nm.

Absorbance spécifique au maximum d'absorption : 340 à 380.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *zopiclone SCR*.

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de zopiclone dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *zopiclone SCR* dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice* GF_{254} *pour CCM R*.

Phase mobile : *triéthylamine R, acétone R, acétate d'éthyle R* (2:50:50 *V/V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air.

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Solution S. Dissolvez 1,0 g de zopiclone dans du *diméthylformamide R* et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Aspect de la solution. La solution S n'est pas plus fortement opalescente que la suspension témoin II (*2.2.1*) et n'est pas plus fortement colorée que la solution de degré 5 de la gamme des solutions témoins présentant la coloration la plus appropriée (*2.2.2, Procédé II*).

Angle de rotation optique (*2.2.7*) : – 0,05° à + 0,05°.

Prélevez 10,0 mL de solution S et complétez à 50,0 mL avec du *diméthylformamide R*.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution à examiner. Dissolvez 40,0 mg de zopiclone dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Prélevez 3,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (c). Dissolvez 4,0 mg d'*oxyde de zopiclone SCR* (impureté A) dans la phase mobile et complétez à 10,0 mL avec la phase mobile. A 10,0 mL de cette solution, ajoutez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

– *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm),
– *température* : 30 °C.

Phase mobile : mélangez 38 volumes d'*acétonitrile R* et 62 volumes d'une solution contenant 8,1 g/L de *laurilsulfate de sodium R* et 1,6 g/L de *phosphate monosodique R* ajustée à pH 3,5 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 10 pour cent *V/V*.

Débit : 1,5 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 303 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention de la zopiclone.

Temps de rétention : zopiclone = 27 min à 31 min ; si nécessaire, ajustez la concentration en acétonitrile dans la phase mobile (une augmentation de la concentration diminue le temps de rétention).

Conformité du système : solution témoin (c) :

– *résolution* : au minimum 3,0 entre les pics dus à l'impureté A et à la zopiclone ; si nécessaire, ajustez la phase mobile à pH 4,0 avec une solution d'*acide phosphorique R* à 10 pour cent *V/V*.

Limites :

– *impuretés A, B, C* : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent) et 2 de ces pics au plus peuvent présenter une surface supérieure à celle du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,1 pour cent).

2-Propanol. Chromatographie en phase gazeuse (*2.2.28*).

Solution d'étalon interne. Diluez 5 mL d'*éthanol R1* dans du *chlorure d'éthylène R* et complétez à 100 mL avec le même solvant. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 10 mL avec du *chlorure d'éthylène R*.

Solution à examiner. Dissolvez 0,25 g de zopiclone dans du *chlorure d'éthylène R*, ajoutez 0,5 mL de solution d'étalon interne et complétez à 5,0 mL avec du *chlorure d'éthylène R*.

Solution témoin. Diluez 4,5 mL de *2-propanol R* dans du *chlorure d'éthylène R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 1,0 mL de cette solution, ajoutez 10,0 mL de solution d'étalon interne et complétez à 100,0 mL avec du *chlorure d'éthylène R*.

Colonne :

– *matériau* : silice fondue,
– *dimensions* : *l* = 10 m, Ø = environ 0,53 mm,
– *phase stationnaire* : *copolymère styrènedivinylbenzène R* (épaisseur du film 20 µm).

Gaz vecteur : *hélium pour chromatographie R*.

Débit : 4 mL/min.

Température :

	Intervalle (min)	Température (°C)
Colonne	0 - 5	50
	5 - 10	50 → 70
	10 - 14	70
	14 - 20,5	70 → 200
	20,5 - 27,5	200
Chambre à injection		150
Détecteur		250

Détection : ionisation de flamme.

Injection : 1 µL.

Calculez la teneur pour cent *m/m* en 2-propanol en prenant 0,785 g/mL comme masse volumique à 20 °C.

Limite :

– *2-propanol* : au maximum 0,7 pour cent *m/m*.

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de zopiclone satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de zopiclone.

DOSAGE

Dissolvez 0,300 g de zopiclone dans un mélange de 10 mL d'*acide acétique anhydre R* et de 40 mL d'*anhydride acétique R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

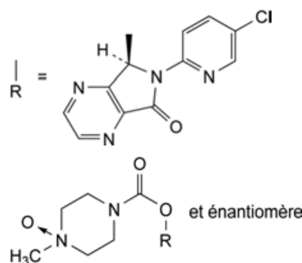
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 38,88 mg de $C_{17}H_{17}ClN_6O_3$.

CONSERVATION

A l'abri de la lumière.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. 4-oxyde de 4-méthylpipérazine-1-carboxylate de (5*RS*)-6-(5-chloropyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yle (oxyde de zopiclone),

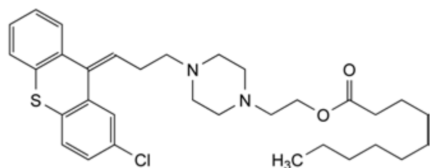
B. R-OH et énantiomère : (7*RS*)-6-(5-chloropyridin-2-yl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyrazin-5-one,

C. R-H : 6-(5-chloropyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyrazin-5-one.

01/2008:1707

ZUCLOPENTHIXOL (DÉCANOATE DE)

Zuclopenthixoli decanoas



$C_{32}H_{43}ClN_2O_2S$ M_r 555,2
[64053-00-5]

DÉFINITION

Décanoate de 2-[4-[3-[(9*Z*)-2-chloro-9*H*-thioxanthén-9-ylidène]propyl]pipérazin-1-yl]éthyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : liquide huileux, visqueux, jaune.

Solubilité : très peu soluble dans l'eau, très soluble dans l'éthanol à 96 pour cent et dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Comparaison : *spectre de référence du décanoate de zuclopenthixol de la Ph. Eur.*

ESSAI

Aspect de la solution. La solution est limpide (*2.2.1*).

Dissolvez 1,0 g de décanoate de zuclopenthixol dans de l'*éthanol à 96 pour cent R*, en utilisant un bain à ultrasons, et complétez à 20,0 mL avec le même solvant.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*). *Effectuez l'essai à l'abri de la lumière et préparez les solutions immédiatement avant l'emploi.*

Solution A. Dissolvez 8,89 g de *docusate sodique R* dans de l'*eau R* en mélangeant pendant environ 6-8 h et complétez à 1000 mL avec le même solvant.

Solution à examiner. Dissolvez 25,0 mg de décanoate de zuclopenthixol dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant.

Solution témoin (a). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg d'*impureté B de zuclopenthixol SCR* dans de l'*acétonitrile R* et complétez à 100,0 mL avec le même solvant. Prélevez 5,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec de l'*acétonitrile R*.

Solution témoin (c). Dissolvez le contenu d'un flacon de *zuclopenthixol pour conformité du système SCR* (décanoate de zuclopenthixol contenant les impuretés A, B et C) dans 1 mL de *méthanol R*.

Colonne :
- *dimensions* : *l* = 0,25 m, Ø = 4,6 mm,
- *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé postgreffé pour chromatographie R* (5 µm) à particules sphériques,
- *température* : 40 °C.

Phase mobile : mélangez 25 volumes de solution A et 75 volumes d'*éthanol anhydre R* puis ajoutez 0,1 volume d'*acide phosphorique R*.

Débit : 1,0 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 270 nm.

Injection : 20 µL.

Enregistrement : 2 fois le temps de rétention du décanoate de zuclopenthixol.

Identification des impuretés : utilisez le chromatogramme fourni avec le *zuclopenthixol pour conformité du système SCR* et les chromatogrammes obtenus avec les solutions témoins (b) et (c) pour identifier les pics dus aux impuretés A, B et C.

Rétention relative par rapport au décanoate de zuclopenthixol (temps de rétention = environ 12 min) : impureté C = environ 0,4 ; impureté B = environ 0,5 ; impureté A = environ 1,1.

Conformité du système : solution témoin (c) :
- *rapport pic/vallée* : au minimum 2,0, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté C et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû à l'impureté B, et au minimum 2,5, avec H_p = hauteur au-dessus de la ligne de base du pic dû à l'impureté A et H_v = hauteur au-dessus de la ligne de base du point le plus bas du tracé entre ce pic et celui dû au décanoate de zuclopenthixol.

Limites :
- *impureté A* : au maximum 1,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,3 pour cent),
- *impureté B* : au maximum 0,2 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,2 pour cent),
- *impureté C* : au maximum 0,3 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 pour cent),
- *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 pour cent),
- *total* : au maximum 1,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (1,5 pour cent),
- *limite d'exclusion* : 0,05 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 pour cent).

Métaux lourds (*2.4.8*) : au maximum 20 ppm.

1,0 g de décanoate de zuclopenthixol satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de *solution à 10 ppm de plomb (Pb) R*.

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 60 °C sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 3 h sur 1,000 g de décanoate de zuclopenthixol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de décanoate de zuclopenthixol.

DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de décanoate de zuclopenthixol dans 50 mL d'*acide acétique anhydre R*. Titrez par l'*acide perchlorique 0,1 M*. Déterminez le point de fin de titrage par potentiométrie (*2.2.20*).

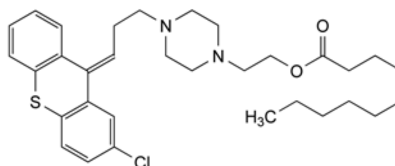
1 mL d'*acide perchlorique 0,1 M* correspond à 27,76 mg de $C_{32}H_{43}ClN_2O_2S$.

CONSERVATION

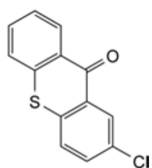
En récipient étanche, sous gaz inerte, à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas – 20 °C.

IMPURETÉS

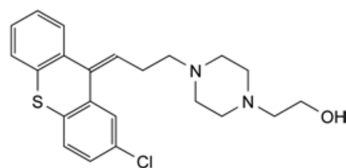
Impuretés spécifiées : A, B, C.



A. décanoate de 2-[4-[3-[(9*E*)-2-chloro-9*H*-thioxanthén-9-ylidène]propyl]pipérazin-1-yl]éthyle,



B. 2-chloro-9*H*-thioxanthén-9-one,



C. 2-[4-[3-[(9*Z*)-2-chloro-9*H*-thioxanthén-9-ylidène]propyl]-pipérazin-1-yl]éthanol.

INDEX

Les monographies supprimées de la 6e Edition ne figurent pas dans cet index ; la liste des textes supprimés est indiquée dans le contenu du tome 1, à la page xxii.

Index français 3485
Index latin 3521

1. Prescriptions générales....3
2.1.1. Compte-gouttes.... 15
2.1.2. Tableau de comparaison des filtres de verre fritté.... 15
2.1.3. Lampes à rayonnement ultraviolet pour analyses.... 15
2.1.4. Tamis....16
2.1.5. Tubes pour essais comparatifs....17
2.1.6. Tubes détecteurs de gaz....17
2.1. Appareils.... 15
2.2.10. Viscosité - Méthode du viscosimètre rotatif.... 28
2.2.11. Intervalle de distillation.... 30
2.2.12. Point d'ébullition....31
2.2.13. Détermination de l'eau par entraînement....31
2.2.14. Point de fusion - méthode au tube capillaire.... 32
2.2.15. Point de fusion - méthode au tube capillaire ouvert.... 32
2.2.16. Point de fusion - méthode de la fusion instantanée.... 33
2.2.17. Point de goutte.... 33
2.2.18. Point de solidification.... 34
2.2.19. Titrage ampérométrique.... 35
2.2.1. Limpidité et degré d'opalescence des liquides....21
2.2.20. Titrage potentiométrique.... 35
2.2.21. Fluorimétrie.... 35
2.2.22. Spectrométrie d'émission atomique.... 36
2.2.23. Spectrométrie d'absorption atomique.... 37
2.2.24. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge.... 39
2.2.25. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible....41
2.2.26. Chromatographie sur papier.... 42
2.2.27. Chromatographie sur couche mince.... 43
2.2.28. Chromatographie en phase gazeuse.... 44
2.2.29. Chromatographie liquide.... 46
2.2.2. Degré de coloration des liquides.... 22
2.2.30. Chromatographie d'exclusion.... 47
2.2.31. Électrophorèse.... 48
2.2.31. Electrophorèse (5.8.)....673
2.2.32. Perte à la dessiccation.... 53
2.2.33. Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire.... 53
2.2.34. Analyse thermique.... 57
2.2.35. Osmolalité.... 59
2.2.36. Détermination potentiométrique de la concentration ionique à l'aide d'électrodes à membrane sélective.... 60
2.2.37. Spectrométrie de fluorescence-X....61
2.2.38. Conductivité.... 62
2.2.39. Distribution de la masse moléculaire des dextrans.... 62
2.2.3. Détermination potentiométrique du pH.... 24
2.2.40. Spectrophotométrie dans le proche infrarouge.... 64
2.2.41. Dichroïsme circulaire.... 68
2.2.42. Masse volumique d'un solide.... 69
2.2.43. Spectrométrie de masse.... 70
2.2.44. Carbone organique total dans l'eau pour usage pharmaceutique.... 73
2.2.45. Chromatographie en phase supercritique....74
2.2.46. Techniques de séparation chromatographique....74
2.2.47. Électrophorèse capillaire....81
2.2.47. Electrophorèse capillaire (5.8.)....673
2.2.48. Spectrométrie Raman.... 86
2.2.49. Méthode du viscosimètre à chute de bille.... 88
2.2.4. Correspondance entre la réaction du milieu, le pH approximatif et la coloration de quelques indicateurs.... 25
2.2.54. Focalisation isoélectrique.... 88
2.2.54. Focalisation isoélectrique (5.8.)....673
2.2.55. Cartographie peptidique.... 90
2.2.55. Cartographie peptidique (5.8.)....673
2.2.56. Analyse des acides aminés.... 94
2.2.56. Analyse des acides aminés (5.8.)....673
2.2.57. Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif.... 101
2.2.58. Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif.... 102
2.2.59. Analyse glycanique des glycoprotéines.... 104
2.2.5. Densité.... 25
2.2.60. Point de fusion - méthode instrumentale.... 110
2.2.6. Indice de réfraction.... 26
2.2.7. Pouvoir rotatoire.... 26
2.2.8. Viscosité.... 27
2.2.9. Viscosité - méthode au tube capillaire.... 27
2.2. Méthodes physiques et physicochimiques....21
2.3.1. Réactions d'identité des ions et des groupes fonctionnels.... 115
2.3.2. Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince.... 118
2.3.3. Identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince.... 119
2.3.4. Odeur.... 119
2.3. Identification.... 115
2.4.10. Plomb dans les sucres.... 128
2.4.11. Phosphates.... 128
2.4.12. Potassium.... 128
2.4.13. Sulfates.... 128
2.4.14. Cendres sulfuriques.... 128
2.4.14. Cendres sulfuriques (5.8.).... 674
2.4.15. Nickel dans les polyols.... 128
2.4.16. Cendres totales.... 128
2.4.17. Aluminium.... 129
2.4.18. Formaldéhyde libre.... 129
2.4.19. Impuretés à réaction alcaline dans les huiles grasses.. 129
2.4.1. Ammonium.... 123
2.4.21. Huiles étrangères dans les huiles grasses par chromatographie sur couche mince.... 129
2.4.22. Composition en acides gras par chromatographie en phase gazeuse.... 130
2.4.23. Stérols dans les huiles grasses.... 132
2.4.24. Identification et contrôle des solvants résiduels.... 134
2.4.25. Oxyde d'éthylène et dioxane.... 138
2.4.26. *N,N*-Diméthylaniline.... 139
2.4.27. Métaux lourds dans les drogues végétales et dans les huiles grasses.... 140
2.4.28. Acide 2-éthylhexanoïque....141
2.4.29. Composition en acides gras des huiles riches en acides oméga-3.... 142
2.4.2. Arsenic.... 123
2.4.30. Éthylèneglycol et diéthylèneglycol dans les substances éthoxylées.... 143
2.4.31. Nickel dans les huiles végétales hydrogénées.... 144
2.4.32. Cholestérol total dans les huiles riches en acides oméga-3.... 144
2.4.3. Calcium.... 123
2.4.4. Chlorures.... 124
2.4.5. Fluorures.... 124
2.4.6. Magnésium.... 124
2.4.7. Magnésium et métaux alcalino-terreux.... 124
2.4.8. Métaux lourds.... 124
2.4.9. Fer.... 127
2.4. Essais limites des impuretés.... 123
2.5.10. Combustion dans l'oxygène.... 152
2.5.11. Titrages complexométriques.... 152
2.5.12. Semi-microdosage de l'eau.... 152
2.5.13. Aluminium dans les vaccins adsorbés.... 153
2.5.14. Calcium dans les vaccins adsorbés.... 153
2.5.15. Phénol dans les immunosérums et les vaccins.... 153
2.5.16. Protéines dans les vaccins polyosidiques.... 153
2.5.17. Acides nucléiques dans les vaccins polyosidiques.... 154
2.5.18. Phosphore dans les vaccins polyosidiques.... 154
2.5.19. *O*-Acétyle dans les vaccins polyosidiques.... 154
2.5.1. Indice d'acide.... 149
2.5.20. Hexosamines dans les vaccins polyosidiques.... 155
2.5.21. Méthylpentoses dans les vaccins polyosidiques.... 155
2.5.22. Acides uroniques dans les vaccins polyosidiques.... 155
2.5.23. Acide sialique dans les vaccins polyosidiques.... 155
2.5.24. Dioxyde de carbone dans les gaz.... 156
2.5.25. Monoxyde de carbone dans les gaz.... 156
2.5.26. Monoxyde d'azote et dioxyde d'azote dans les gaz.... 157
2.5.27. Oxygène dans les gaz.... 158
2.5.28. Teneur en eau dans les gaz.... 158
2.5.29. Dioxyde de soufre.... 158
2.5.2. Indice d'esters.... 149
2.5.30. Substances oxydantes.... 158

2.5.31. Ribose dans les vaccins polyosidiques 159
2.5.32. Microdosage de l'eau 159
2.5.33. Protéines totales 159
2.5.34. Acide acétique dans les peptides synthétiques 163
2.5.35. Protoxyde d'azote dans les gaz 163
2.5.36. Indice d'anisidine 163
2.5.3. Indice d'hydroxyle 149
2.5.4. Indice d'iode 149
2.5.5. Indice de peroxyde 150
2.5.6. Indice de saponification 151
2.5.7. Insaponifiable 151
2.5.8. Dosage de l'azote aminé primaire aromatique 151
2.5.9. Dosage de l'azote après minéralisation par l'acide sulfurique 151
2.5. Méthodes de dosage 149
2.6.10. Histamine 177
2.6.11. Substances hypotensives 178
2.6.12. Contrôle microbiologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien 178
2.6.12. Contrôle microbiologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien (5.8.) 674
2.6.13. Contrôle microbiologique des produits non stériles : recherche de microorganismes spécifiés 182
2.6.13. Contrôle microbiologique des produits non stériles : recherche de microorganismes spécifiés (5.8.) 674
2.6.14. Essai des endotoxines bactériennes 187
2.6.15. Activateur de prékallikréine 191
2.6.16. Essai des agents étrangers dans les vaccins viraux pour usage humain 192
2.6.17. Essai d'activité anticomplémentaire de l'immunoglobuline 193
2.6.18. Essai de neurovirulence des vaccins à virus vivant 195
2.6.19. Essai de neurovirulence du vaccin poliomyélitique oral 196
2.6.1. Stérilité 167
2.6.20. Titre en hémagglutinines anti-A et anti-B (méthode indirecte) 197
2.6.21. Techniques d'amplification des acides nucléiques 197
2.6.22. Facteurs de coagulation activés 202
2.6.24. Vaccins viraux aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de semence 202
2.6.25. Vaccins viraux vivants aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de produit final 205
2.6.26. Recherche des anticorps anti-D dans l'immunoglobuline humaine pour administration par voie intraveineuse 209
2.6.27. Contrôle microbiologique des produits cellulaires 210
2.6.2. Mycobactéries 171
2.6.30. Essai d'activation des monocytes 211
2.6.31. Contrôle microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral 216
2.6.7. Mycoplasmes 171
2.6.8. Pyrogènes 176
2.6.9. Toxicité anormale 177
2.6. Méthodes biologiques 167
2.7.10. Dosage du facteur VII de coagulation humain 240
2.7.11. Dosage du facteur IX de coagulation humain 241
2.7.12. Dosage de l'héparine dans les facteurs de coagulation 242
2.7.13. Dosage de l'immunoglobuline humaine anti-D 242
2.7.14. Titrage de l'activité du vaccin de l'hépatite A 244
2.7.15. Titrage de l'activité du vaccin de l'hépatite B (ADNr) 245
2.7.16. Titrage de l'activité du vaccin coquelucheux acellulaire 245
2.7.17. Titrage de l'antithrombine III humaine 246
2.7.18. Dosage du facteur II de coagulation humain 246
2.7.19. Dosage du facteur X de coagulation humain 247
2.7.1. Méthodes immunochimiques 221
2.7.20. Titrage de l'activité *in vivo* du vaccin poliomyélitique inactivé 247
2.7.21. Dosage du facteur Willebrand humain 249
2.7.22. Dosage du facteur XI de coagulation humain 250
2.7.23. Numération des cellules CD34/CD45+ dans les produits hématopoïétiques 250
2.7.24. Cytométrie en flux 252
2.7.25. Dosage de l'inhibiteur de plasmine humain 253
2.7.27. Indice de floculation (Lf) des toxines et anatoxines diphtériques et tétaniques (titrage de Ramon) 254
2.7.28. Titrage des progéniteurs hématopoïétiques humains formant colonie 255
2.7.29. Numération et viabilité des cellules nucléées 256
2.7.2. Titrage microbiologique des antibiotiques 222
2.7.30. Dosage de la protéine C humaine 258
2.7.31. Dosage de la protéine S humaine 259
2.7.32. Dosage de l'inhibiteur d'α-1-protéinase humain 259
2.7.4. Dosage du facteur VIII de coagulation humain 227
2.7.5. Titrage de l'héparine 228
2.7.6. Titrage de l'activité du vaccin diphtérique adsorbé 229
2.7.7. Titrage de l'activité du vaccin coquelucheux 234
2.7.8. Titrage de l'activité du vaccin tétanique adsorbé 234
2.7.9. Essai de la fonction Fc de l'immunoglobuline 239
2.7. Titrages biologiques 221
2.8.10. Solubilité dans l'alcool des huiles essentielles 264
2.8.11. Dosage du 1,8-cinéole dans les huiles essentielles 264
2.8.12. Détermination des huiles essentielles dans les drogues végétales 265
2.8.13. Résidus de pesticides 266
2.8.14. Détermination des tanins dans les drogues végétales 267
2.8.15. Indice d'amertume 268
2.8.16. Résidu sec des extraits 269
2.8.17. Perte à la dessiccation des extraits 269
2.8.18. Dosage de l'aflatoxine B_1 dans les drogues végétales 269
2.8.1. Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique 263
2.8.20. Échantillonnage et préparation d'échantillons de drogues végétales 270
2.8.21. Essai des acides aristolochiques dans les drogues végétales 272
2.8.22. Dosage de l'ochratoxine A dans les drogues végétales 274
2.8.23. Examen microscopique des drogues végétales 275
2.8.2. Éléments étrangers 263
2.8.3. Stomates et indice stomatique 263
2.8.4. Indice de gonflement 263
2.8.5. Eau dans les huiles essentielles 263
2.8.6. Esters étrangers dans les huiles essentielles 263
2.8.7. Huiles grasses et huiles essentielles résinifiées dans les huiles essentielles 264
2.8.8. Odeur et saveur des huiles essentielles 264
2.8.9. Résidu d'évaporation des huiles essentielles 264
2.8. Méthodes de pharmacognosie 263
2.9.10. Teneur en éthanol et tableaux alcoométriques 295
2.9.11. Recherche du méthanol et du 2-propanol 296
2.9.12. Classification granulométrique des poudres par tamisage 296
2.9.14. Surface spécifique par perméabilité à l'air 297
2.9.16. Écoulement 299
2.9.17. Essai du volume extractible pour les préparations parentérales 299
2.9.17. Essai du volume extractible pour les préparations parentérales (5.8.) 674
2.9.18. Préparations pour inhalation : évaluation aérodynamique des particules fines 300
2.9.19. Contamination particulaire : particules non visibles 313
2.9.1. Désagrégation des comprimés et des capsules 279
2.9.20. Contamination particulaire : particules visibles 315
2.9.22. Temps de ramollissement des suppositoires lipophiles 315
2.9.23. Masse volumique des solides par pycnométrie à gaz 316
2.9.25. Essai de dissolution des gommes à mâcher médicamenteuses 317
2.9.26. Surface spécifique par adsorption gazeuse 319
2.9.26. Surface spécifique par adsorption gazeuse (5.8.) 674
2.9.27. Uniformité de masse de la dose délivrée par les récipients multidoses 322
2.9.29. Dissolution intrinsèque 322
2.9.2. Désagrégation des suppositoires et des ovules 281

2.9.31. Analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser 324
2.9.32. Porosité et distribution de la taille des pores des solides par porosimétrie au mercure 327
2.9.33. Caractérisation des solides cristallins et partiellement cristallins par diffraction X sur poudre 330
2.9.34. Masse volumique vrac et masse volumique après tassement 335
2.9.35. Finesse des poudres 337
2.9.36. Aptitude à l'écoulement des poudres 338
2.9.36. Aptitude à l'écoulement des poudres (5.8.) 674
2.9.37. Microscopie optique 341
2.9.37. Microscopie optique (5.8.) 674
2.9.38. Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique 343
2.9.38. Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique (5.8.) 675
2.9.3. Essai de dissolution des formes solides 282
2.9.40. Uniformité des préparations unidoses 345
2.9.41. Friabilité des granulés et des sphéroïdes 348
2.9.42. Essai de dissolution des formes solides lipophiles 349
2.9.43. Dissolution apparente 351
2.9.45. Mouillabilité des solides poreux, notamment des poudres 352
2.9.4. Essai de dissolution des dispositifs transdermiques 289
2.9.5. Uniformité de masse des préparations unidoses 291
2.9.6. Uniformité de teneur des préparations unidoses 292
2.9.7. Friabilité des comprimés non enrobés 292
2.9.7. Friabilité des comprimés non enrobés (5.8.) 674
2.9.8. Résistance à la rupture des comprimés 293
2.9.9. Mesure de la consistance par pénétrométrie 293
2.9. Méthodes de pharmacotechnie 279
3.1.10. Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) non plastifié pour conditionnement des solutions aqueuses non injectables 380
3.1.11. Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) non plastifié pour conditionnement de formes pharmaceutiques sèches pour administration par voie orale 382
3.1.1.1. Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour récipients destinés à contenir le sang humain et les produits du sang 359
3.1.1.2. Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour tubulures utilisées dans les nécessaires pour transfusion du sang et des composants sanguins 362
3.1.13. Additifs pour plastiques 384
3.1.14. Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour récipients destinés à contenir les solutions aqueuses pour perfusion intraveineuse 387
3.1.15. Poly(téréphtalate d'éthylène) pour récipients pour préparations à usage non parentéral 389
3.1.1. Matériaux pour récipients destinés à contenir le sang humain et les produits du sang 359
3.1.3. Polyoléfines 364
3.1.4. Polyéthylène sans additif pour récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques 368
3.1.5. Polyéthylène avec additifs pour récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques 369
3.1.6. Polypropylène pour récipients et fermetures destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques 373
3.1.7. Poly(éthylène - acétate de vinyle) pour récipients et tubulures destinés aux préparations pour l'alimentation parentérale totale 376
3.1.8. Huile de silicone utilisée comme lubrifiant 378
3.1.9. Silicone-élastomère pour fermetures et tubulures 379
3.1. Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients 359
3.2.1. Récipients de verre pour usage pharmaceutique 395
3.2.2.1. Récipients en matière plastique destinés au conditionnement des solutions aqueuses pour perfusion 401
3.2.2. Récipients et fermetures en matière plastique pour usage pharmaceutique 400
3.2.3. Récipients stériles en matière plastique pour le sang humain et les produits du sang 401
3.2.4. Récipients vides et stériles en matériau à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour le sang humain et les produits du sang 403
3.2.5. Récipients stériles en matériau à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour le sang humain, et renfermant une solution anticoagulante 404
3.2.6. Nécessaires pour la transfusion du sang et des produits du sang 405
3.2.8. Seringues en matière plastique non réutilisables, stériles 406
3.2.9. Fermetures en caoutchouc pour récipients destinés aux préparations parentérales aqueuses, aux poudres et aux poudres cryodesséchées 407
3.2. Récipients 395
4.1.1. Réactifs 413
4.1.2. Solutions étalons pour essais limites 528
4.1.3. Solutions tampons 533
4.1. Réactifs, solutions étalons et solutions tampons 413
4.2.1. Substances étalons pour volumétrie 538
4.2.2. Solutions titrées 538
4.2. Volumétrie 538
4-Aminobenzoïque (acide) 1492
4. Réactifs 413
5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique 683
5.1.10. Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes 568
5.1.1. Méthodes de préparation des produits stériles 549
5.11. Rubrique Caractères dans les monographies 689
5.12. Étalons de référence 693
5.1.2. Indicateurs biologiques de stérilisation 551
5.1.3. Efficacité de la conservation antimicrobienne 552
5.14. Médicaments de transfert génétique pour usage humain 699
5.1.4. Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles 553
5.1.4. Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles (5.8.) 675
5.1.5. Application du concept F_0 à la stérilisation par la vapeur des préparations aqueuses 554
5.15. Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients 715
5.1.6. Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique 554
5.17.1. Recommandations relatives à l'essai de dissolution 721
5.17. Recommandations relatives aux méthodes d'essai des formes pharmaceutiques 721
5.1.7. Sécurité virale 566
5.1.8. Qualité microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral 567
5.1.9. Indications sur l'application de l'essai de stérilité 567
5.1. Textes généraux sur la microbiologie 549
5.2.1. Terminologie utilisée dans les monographies sur les produits biologiques 575
5.2.2. Élevages de poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés pour la production et le contrôle de qualité des vaccins 575
5.2.3. Substrats cellulaires utilisés pour la production de vaccins pour usage humain 578
5.2.4. Cultures cellulaires utilisées pour la préparation de vaccins pour usage vétérinaire 581
5.2.5. Substances d'origine animale utilisées pour la préparation de médicaments immunologiques à usage vétérinaire 584
5.2.6. Évaluation de l'innocuité des vaccins et immunosérums vétérinaires 585
5.2.7. Évaluation de l'efficacité des vaccins et immunosérums vétérinaires 587

5.2.8. Réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire.....588
5.2.9. Évaluation de l'innocuité de chaque lot des vaccins et immunosérums vétérinaires.....597
5.2. Textes généraux sur les produits biologiques.....575
5.3. Analyse statistique des résultats des dosages et essais biologiques.....601
5.4. Solvants résiduels.....633
5.5. Tables alcoométriques.....643
5.6. Titrage des interférons.....657
5.7. Tableau des caractéristiques des radionucléides mentionnés dans la Pharmacopée Européenne.....663
5.8. Harmonisation des pharmacopées.....673
5.9. Polymorphisme.....679

A

Abeille domestique pour préparations homéopathiques.....1393
Abréviations et symboles (1.).....3
Absinthe.....1133
Absorption atomique - spectrométrie (2.2.23.).....37
Acamprosate calcique.....1407
Acarbose.....1407
Acébutolol (chlorhydrate d').....1409
Acéclofénac.....1411
Acémétacine.....1413
Acésulfame potassique.....1414
Acétate de polyvinyle.....2958
Acétate de sodium ([1-^{11}C]) (solution injectable d').....1075
Acétazolamide.....1415
Acétique (acide) dans les peptides synthétiques (2.5.34.).....163
Acétique glacial (acide).....1417
Acétone.....1417
Acétylcholine (chlorure d').....1418
Acétylcystéine.....1419
β-Acétyldigoxine.....1421
Acétyle dans les vaccins polyosidiques,*O*- (2.5.19.).....154
Acétylsalicylique (acide).....1423
Acétyltryptophane, *N*-.....1424
Acétyltyrosine, *N*-.....1426
Achillée millefeuille.....1133
Aciclovir.....1427
Acide 2-éthylhexanoïque (2.4.28.).....141
Acide 4-aminobenzoïque.....1492
Acide acétique dans les peptides synthétiques (2.5.34.).....163
Acide acétique glacial.....1417
Acide acétylsalicylique.....1423
Acide adipique.....1434
Acide alginique.....1451
Acide amidotrizoïque dihydraté.....1487
Acide aminocaproïque.....1494
Acide ascorbique.....1539
Acide aspartique.....1544
Acide benzoïque.....1594
Acide borique.....1630
Acide caprylique.....1697
Acide chénodésoxycholique.....1784
Acide chlorhydrique concentré.....1798
Acide chlorhydrique dilué.....1799
Acide citrique anhydre.....1845
Acide citrique monohydraté.....1846
Acide édétique.....2068
Acide étacrynique.....2121
Acide folique.....2243
Acide fusidique.....2260
Acide glutamique.....2290
Acide - indice (2.5.1.).....149
Acide iopanoïque.....2446
Acide iotalamique.....2450
Acide ioxaglique.....2454
Acide lactique.....2504
Acide lactique, (*S*)-.....2505
Acide lactobionique.....2507
Acide maléique.....2610
Acide malique.....2610
Acide médronique pour préparations radiopharmaceutiques.....1067
Acide méfénamique.....2625
Acide méthacrylique - acrylate d'éthyle, copolymère (1:1).....1900
Acide méthacrylique - acrylate d'éthyle, copolymère (1:1) (dispersion à 30 pour cent).....1901
Acide méthacrylique - méthacrylate de méthyle, copolymère (1:1).....1902
Acide méthacrylique - méthacrylate de méthyle, copolymère (1:2).....1903
Acide nalidixique.....2740
Acide nicotinique.....2764
Acide nitrique.....2775
Acide oléique.....2800
Acide oxolinique.....2835
Acide palmitique.....2854
Acide phosphorique concentré.....2925
Acide phosphorique dilué.....2926
Acide salicylique.....3101
Acides aminés - analyse (2.2.56.).....94
Acides aminés - analyse (2.2.56.) (5.8.).....673
Acides aristolochiques - essai dans les drogues végétales (2.8.21).....272
Acides gras - composition par chromatographie en phase gazeuse (2.4.22.).....130
Acide sialique dans les vaccins polyosidiques (2.5.23.).....155
Acide (*S*)-lactique.....2505
Acides nucléiques dans les vaccins polyosidiques (2.5.17.).....154
Acides oméga-3 (esters éthyliques 60 d').....2805
Acides oméga-3 (esters éthyliques 90 d').....2807
Acides oméga-3 (huile de poisson riche en).....2954
Acides oméga-3 (huiles riches en) - composition en acides gras (2.4.29.).....142
Acides oméga-3 (triglycérides d').....2809
Acide sorbique.....3188
Acide stéarique.....3212
Acide sulfurique.....3241
Acides uroniques dans les vaccins polyosidiques (2.5.22.).....155
Acide tannique.....3260
Acide tartrique.....3260
Acide thioctique.....3299
Acide tiaprofénique.....3313
Acide tranexamique.....3350
Acide trichloracétique.....3364
Acide undécylénique.....3406
Acide valproïque.....3420
Acitrétine.....1429
Acrylate d'éthyle - acide métacrylique, copolymère (1:1).....1900
Actinobacillose du porc - vaccin inactivé.....933
Activateur de prékallikréine (2.6.15.).....191
Adapalène.....1431
Additifs pour plastiques (3.1.13.).....384
Adénine.....1432
Adénosine.....1433
Adénovirose canine - vaccin inactivé.....934
Adénovirose canine - vaccin vivant.....993
Adipique (acide).....1434
ADN recombinant (produits obtenus par la méthode dite de l').....727
Adrénaline.....1435
Adrénaline (tartrate d').....1436
Aflatoxine B_1 - dosage dans les drogues végétales (2.8.18.).....269
Agar-agar.....1135
Agents étrangers : recherche dans les lots de produit final des vaccins viraux vivants aviaires (2.6.25.).....205
Agents étrangers : recherche dans les lots de semence des vaccins viraux aviaires (2.6.24.).....202
Agripaume.....1135
Aigremoine.....1136
Ail (poudre d').....1137

Ail pour préparations homéopathiques 1394
Air médicinal 1438
Air médicinal reconstitué 1440
Alanine 1441
Albendazole 1441
Albumine humaine iodée (^{125}I) (solution injectable d') 1047
Albumine humaine (solution d') 1442
Albumine humaine-technétium (^{99m}Tc) (solution injectable d') 1090
Alchémille 1138
Alcool benzylique 1596
Alcool cétostéarylique 1777
Alcool cétostéarylique émulsifiant (type A) 1777
Alcool cétostéarylique émulsifiant (type B) 1779
Alcool cétylique 1782
Alcool isopropylique 2468
Alcool oléique 2800
Alcool polyvinylique 2961
Alcools de graisse de laine 1444
Alcool stéarylique 3214
Alcoométriques - tableaux (2.9.10.) 295
Alcoométriques - tables (5.5.) 643
Alcuronium (chlorure d') 1445
Alfacalcidol 1446
Alfadex 1447
Alfentanil (chlorhydrate d') 1449
Alfuzosine (chlorhydrate d') 1450
Alginique (acide) 1451
Aliments médicamenteux (prémélanges pour) pour usage vétérinaire 777
Allantoïne 1452
Allergènes (produits) 750
Allopurinol 1453
Almagate 1455
Aloès des Barbades 1139
Aloès du Cap 1140
Aloès (extrait sec titré d') 1140
Alphacyclodextrine 1447
Alprazolam 1456
Alprénolol (chlorhydrate d') 1458
Alprostadil 1459
Altéplase pour solution injectable 1461
Altizide 1465
Aluminium (2.4.17.) 129
Aluminium (chlorure d') hexahydraté 1466
Aluminium dans les vaccins adsorbés (2.5.13.) 153
Aluminium (hydroxyde d') hydraté pour adsorption 1467
Aluminium (oxyde d') hydraté 1468
Aluminium (phosphate d'), gel de 1468
Aluminium (phosphate d') hydraté 1469
Aluminium (silicate d') et de magnésium 1470
Aluminium (silicate d') et de sodium 1471
Aluminium (sulfate d') 1472
Alun 1473
Alvérine (citrate d') 1473
Amande (huile d') raffinée 1474
Amande (huile d') vierge 1475
Amantadine (chlorhydrate d') 1475
Amaril - vaccin vivant 902
Ambroxol (chlorhydrate d') 1476
Amertume - indice (2.8.15.) 268
Amfétamine (sulfate d') 1477
Amidon de blé 1478
Amidon de maïs 1479
Amidon de pois 1479
Amidon de pomme de terre 1480
Amidon de riz 1480
Amidon hydroxypropylé 1481
Amidon prégélatinisé 1482
Amidons hydroxyéthylés 1483
Amidotrizoïque (acide) dihydraté 1487
Amikacine 1488
Amikacine (sulfate d') 1490
Amiloride (chlorhydrate d') 1491
Aminobenzoïque (acide), 4- 1492
Aminocaproïque (acide) 1494
Aminoglutéthimide 1495
Aminophylline anhydre 3290
Aminophylline hydratée 3291
Amiodarone (chlorhydrate d') 1496
Amisulpride 1498
Amitriptyline (chlorhydrate d') 1499
Amlodipine (bésilate d') 1500
Ammoniaque (^{13}N) (solution injectable d') 1048
Ammoniaque (solution concentrée d') 1502
Ammonio méthacrylate (type A), copolymère 1903
Ammonio méthacrylate (type B), copolymère 1904
Ammonium (2.4.1.) 123
Ammonium (bicarbonate d') 1502
Ammonium (bromure d') 1503
Ammonium (chlorure d') 1504
Ammonium (glycyrrhizate d') 1504
Amobarbital 1505
Amobarbital sodique 1506
Amoxicilline sodique 1507
Amoxicilline trihydratée 1509
Ampérométrique - titrage (2.2.19.) 35
Amphotéricine B 1512
Ampicilline anhydre 1514
Ampicilline sodique 1516
Ampicilline trihydratée 1518
Amplification des acides nucléiques - techniques (2.6.21.) 197
Amylmétacrésol 1520
Anacardier d'Orient pour préparations homéopathiques 1395
Analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser (2.9.31.) 324
Analyse des acides aminés (2.2.56.) 94
Analyse des acides aminés (2.2.56.) (5.8.) 673
Analyse glycanique des glycoprotéines (2.2.59.) 104
Analyse statistique des résultats des dosages et essais biologiques (5.3.) 601
Analyse thermique (2.2.34.) 57
Anémie infectieuse du poulet - vaccin vivant 1003
Angélique (racine d') 1141
Anis (fruit d') 1142
Anis (huile essentielle d') 1143
Anisidine - indice (2.5.36.) 163
Antazoline (chlorhydrate d') 1522
Antibiotiques - titrage microbiologique (2.7.2.) 222
Anticoagulantes (solutions) et de conservation du sang humain 3169
Anticomplémentaire (essai d'activité) de l'immunoglobuline (2.6.17.) 193
Anticorps anti-D dans l'immunoglobuline humaine pour administration par voie intraveineuse - recherche (2.6.26.) 209
Anticorps monoclonaux pour usage humain 729
Anti-D (immunoglobuline humaine) 2396
Anti-D (immunoglobuline humaine) - dosage (2.7.13.) 242
Anti-D (immunoglobuline humaine) pour administration par voie intraveineuse 2396
Anti-lymphocytes T (immunoglobuline animale) pour usage humain 2392
Antithrombine III humaine (concentré d') 1523
Antithrombine III humaine - titrage (2.7.17.) 246
Apomorphine (chlorhydrate d') 1524
Appareils (2.1.) 15
Application du concept F_0 à la stérilisation par la vapeur des préparations aqueuses (5.1.5.) 554
Aprotinine 1525
Aprotinine (solution concentrée d') 1527
Aptitude à l'écoulement des poudres (2.9.36.) 338
Aptitude à l'écoulement des poudres (2.9.36.) (5.8.) 674
Arachide (huile d') hydrogénée 1530
Arachide (huile d') raffinée 1531
Argent colloïdal pour usage externe 1531
Argent (nitrate d') 1532

Arginine....1532
Arginine (aspartate d')....1533
Arginine (chlorhydrate d')....1534
Argon....1535
Aristolochiques (acides) - essai dans les drogues végétales (2.8.21)....272
Arnica (fleur d')....1145
Arnica (teinture d')....1147
Arsenic (2.4.2.)....123
Arsénieux (anhydride) pour préparations homéopathiques....1396
Articaïne (chlorhydrate d')....1535
Artichaut (feuille d')....1148
Artichaut (feuille d'), extrait sec de....1150
Ascorbate sodique....1537
Ascorbique (acide)....1539
Ascorbyle (palmitate d')....1540
Asparagine monohydratée....1541
Aspartam....1542
Aspartate monopotassique hémihydraté....1543
Aspartique (acide)....1544
Aspic (huile essentielle d')....1151
Astragalus mongholicus (racine d')....1152
Aténolol....1545
Atracurium (bésilate d')....1546
Atropine....1549
Atropine (sulfate d')....1550
Aubépine (baie d')....1154
Aubépine (feuille et fleur d')....1155
Aubépine (feuille et fleur d'), extrait fluide quantifié de....1156
Aubépine (feuille et fleur d'), extrait sec de....1157
Aujeszky (maladie) - vaccin inactivé pour le porc....946
Aujeszky (maladie) - vaccin vivant pour le porc pour administration parentérale....996
Auriculaires (préparations)....777
Azapérone pour usage vétérinaire....1552
Azathioprine....1553
Azélastine (chlorhydrate d')....1554
Azithromycine....1555
Azote....1558
Azote aminé primaire aromatique - dosage (2.5.8.)....151
Azote - dosage après minéralisation par l'acide sulfurique (2.5.9.)....151
Azote (monoxyde d')....1559
Azote pauvre en oxygène....1560
Azote (protoxyde d')....1560

B

B19 - recommandations pour la validation des techniques d'amplification des acides nucléiques destinées à la quantification de l'ADN du virus B19 dans les mélanges de plasma....197
Bacampicilline (chlorhydrate de)....1565
Bacitracine....1567
Bacitracine-zinc....1569
Baclofène....1571
Badiane....1158
Badiane (huile essentielle de)....1159
Baie d'aubépine....1154
Bains de bouche (solutions pour)....779
Ballote noire....1161
Bambutérol (chlorhydrate de)....1572
Barbital....1574
Baryum (chlorure de) dihydraté pour préparations homéopathiques....1396
Baryum (sulfate de)....1574
Bâtons....767
Bâtons intra-utérins....782
Bâtons pour usage nasal....788
Baume de Tolu....1162
Baume du Pérou....1162
BCG pour immunothérapie....807
BCG - vaccin cryodesséché....808
Béclométasone (dipropionate de) anhydre....1575
Béclométasone (dipropionate de) monohydraté....1577
Belladone (feuille de)....1163
Belladone (feuille de), extrait sec titré de....1165
Belladone (feuille de), teinture titrée de....1166
Belladone (poudre titrée de)....1167
Bénazépril (chlorhydrate de)....1579
Bendrofluméthiazide....1581
Benfluorex (chlorhydrate de)....1581
Benjoin de Sumatra....1168
Benjoin de Sumatra (teinture de)....1169
Benjoin du Laos....1170
Benjoin du Laos (teinture de)....1171
Benpéridol....1583
Bensérazide (chlorhydrate de)....1584
Bentonite....1585
Benzalkonium (chlorure de)....1586
Benzalkonium (chlorure de), solution de....1588
Benzathine benzylpénicilline....1590
Benzbromarone....1592
Benzéthonium (chlorure de)....1593
Benzocaïne....1594
Benzoïque (acide)....1594
Benzoyle (peroxyde de) hydraté....2890
Benzyle (benzoate de)....1595
Benzylique (alcool)....1596
Benzylpénicilline (benzathine)....1590
Benzylpénicilline potassique....1597
Benzylpénicilline procaïne....1599
Benzylpénicilline sodique....1600
Bétacarotène....1602
Bêtacyclodextrine....1603
Bétadex....1603
Bétahistine (dichlorhydrate de)....1604
Bétahistine (mésilate de)....1605
Bétaméthasone....1607
Bétaméthasone (acétate de)....1609
Bétaméthasone (dipropionate de)....1610
Bétaméthasone (phosphate sodique de)....1612
Bétaméthasone (valérate de)....1613
Bétaxolol (chlorhydrate de)....1615
Bézafibrate....1616
Bicisate-technétium (^{99m}Tc) (solution injectable de)....1091
Bifonazole....1617
Biologiques - méthodes (2.6.)....167
Biologiques (produits) - terminologie utilisée dans les monographies (5.2.1.)....575
Biologiques (produits) - textes généraux (5.2.)....575
Biologiques - titrages (2.7.)....221
Biotine....1618
Bipéridène (chlorhydrate de)....1619
Bisacodyl....1621
Bismuth (sous-carbonate de)....1622
Bismuth (sous-gallate de)....1623
Bismuth (sous-nitrate de) lourd....1624
Bismuth (sous-salicylate de)....1625
Bisoprolol (fumarate de)....1626
Bistorte (rhizome de)....1171
Blé (amidon de)....1478
Bléomycine (sulfate de)....1628
Bleu de méthylène....2678
Boldo (feuille de)....1172
Boldo (feuille de), extrait sec de....1174
Borax....1629
Borique (acide)....1630
Botulinique (immunosérum)....1029
Botulinique (toxine) type A pour préparation injectable....3345
Botulinique - vaccin pour usage vétérinaire....919
Bouillon blanc (fleur de)....1175
Bouleau (feuille de)....1176
Bourdaine....1177
Bourdaine (extrait sec titré de)....1178
Bourrache (huile de) raffinée....1630

Bromazépam ... 1631
Bromhexine (chlorhydrate de) ... 1632
Bromocriptine (mésilate de) ... 1633
Brompéridol ... 1635
Brompéridol (décanoate de) ... 1637
Bromphéniramine (maléate de) ... 1638
Bronchite infectieuse aviaire - vaccin inactivé ... 925
Bronchite infectieuse aviaire - vaccin vivant ... 983
Brotizolam ... 1639
Brucellose (Brucella melitensis souche Rev. 1) - vaccin vivant pour usage vétérinaire ... 985
Buccales (capsules) ... 781
Buccales (préparations) ... 779
Buccales (préparations semi-solides) ... 780
Buccales (solutions et suspensions) ... 780
Budésonide ... 1640
Bufexamac ... 1643
Buflomédil (chlorhydrate de) ... 1644
Bugrane (racine de) ... 1179
Bumétanide ... 1645
Bupivacaïne (chlorhydrate de) ... 1646
Buprénorphine ... 1647
Buprénorphine (chlorhydrate de) ... 1649
Bursite infectieuse aviaire - vaccin inactivé ... 926
Bursite infectieuse aviaire - vaccin vivant ... 986
Buséréline ... 1651
Buspirone (chlorhydrate de) ... 1652
Busserole (feuille de) ... 1180
Busulfan ... 1654
Butyle (parahydroxybenzoate de) ... 1655
Butylhydroxyanisole ... 1656
Butylhydroxytoluène ... 1656

C

Cabergoline ... 1661
Cachets ... 769
Cadmium (sulfate de) hydraté pour préparations homéopathiques ... 1397
Caféine ... 1662
Caféine monohydratée ... 1663
Calcifédiol ... 1665
Calcipotriol anhydre ... 1666
Calcipotriol monohydraté ... 1668
Calcitonine de saumon ... 1670
Calcitriol ... 1673
Calcium (2.4.3.) ... 123
Calcium (acétate de) anhydre ... 1674
Calcium (ascorbate de) ... 1675
Calcium (carbonate de) ... 1676
Calcium (chlorure de) dihydraté ... 1677
Calcium (chlorure de) hexahydraté ... 1677
Calcium dans les vaccins adsorbés (2.5.14.) ... 153
Calcium (dobésilate de) monohydraté ... 1678
Calcium édétate de sodium ... 3138
Calcium (folinate de) ... 1679
Calcium (glucoheptonate de) ... 1681
Calcium (gluconate de) ... 1682
Calcium (gluconate de) anhydre ... 1683
Calcium (gluconate de) pour solution injectable ... 1684
Calcium (glycérophosphate de) ... 1685
Calcium (hydrogénophosphate de) anhydre ... 1686
Calcium (hydrogénophosphate de) dihydraté ... 1687
Calcium (hydroxyde de) ... 1688
Calcium (iodure de) tétrahydraté pour préparations homéopathiques ... 1397
Calcium (lactate de) anhydre ... 1689
Calcium (lactate de) monohydraté ... 1689
Calcium (lactate de) pentahydraté ... 1690
Calcium (lactate de) trihydraté ... 1690
Calcium (lévulinate de) dihydraté ... 1691
Calcium (pantothénate de) ... 1692
Calcium pentétate de sodium pour préparations radiopharmaceutiques ... 1072
Calcium (stéarate de) ... 1693
Calcium (sulfate de) dihydraté ... 1694
Calicivirose du chat - vaccin inactivé ... 928
Calicivirose du chat - vaccin vivant ... 988
Camomille (grande) ... 1181
Camomille romaine (fleur de) ... 1182
Camphre, D- ... 1695
Camphre racémique ... 1696
Cannelier dit de Ceylan (feuille de), huile essentielle de ... 1182
Cannelier (huile essentielle de) ... 1183
Cannelle dite de Ceylan ... 1184
Cannelle dite de Ceylan (huile essentielle de) ... 1185
Cannelle dite de Ceylan (teinture de) ... 1186
Caoutchouc (fermeture en) pour récipients destinés aux préparations parentérales, aux poudres et aux poudres cryodesséchées (3.2.9.) ... 407
Capillaire - électrophorèse (2.2.47.) ... 81
Capillaire - électrophorèse (2.2.47.) (5.8.) ... 673
Caprylique (acide) ... 1697
Caprylocapriques (macrogolglycérides) ... 2581
Capsules ... 768
Capsules à enveloppe dure ou gélules ... 768
Capsules à enveloppe molle ... 768
Capsules à libération modifiée ... 769
Capsules buccales ... 781
Capsules de cyanocobalamine (^{57}Co) ... 1050
Capsules de cyanocobalamine (^{58}Co) ... 1051
Capsules d'iodure (^{131}I) de sodium à usage diagnostique ... 1080
Capsules d'iodure (^{131}I) de sodium à usage thérapeutique ... 1081
Capsules et comprimés - désagrégation (2.9.1.) ... 279
Capsules gastrorésistantes ... 769
Capsules intra-utérines ... 782
Capsules rectales ... 798
Capsules vaginales ... 802
Captopril ... 1698
Caractères (rubrique) dans les monographies (5.11.) ... 689
Caractérisation des solides cristallins et partiellement cristallins par diffraction X sur poudre (2.9.33.) ... 330
Caractéristiques liées à la fonctionnalité des excipients (5.15.) ... 715
Carbachol ... 1700
Carbamazépine ... 1701
Carbasalate calcique ... 1702
Carbidopa ... 1704
Carbimazol ... 1705
Carbocistéine ... 1706
Carbomères ... 1707
Carbone (dioxyde de) ... 1708
Carbone (monoxyde (^{15}O) de) ... 1048
Carbone (monoxyde de) ... 1710
Carbone organique total dans l'eau pour usage pharmaceutique (2.2.44.) ... 73
Carboplatine ... 1711
Carboprost trométamol ... 1712
Carboxyméthylamidon sodique (type A) ... 1713
Carboxyméthylamidon sodique (type B) ... 1714
Carboxyméthylamidon sodique (type C) ... 1715
Carboxyméthylcellulose ... 1717
Carboxyméthylcellulose calcique ... 1717
Carboxyméthylcellulose sodique ... 1718
Carboxyméthylcellulose sodique faiblement substituée ... 1719
Carboxyméthylcellulose sodique réticulée ... 1912
Carisoprodol ... 1716
Carmellose ... 1717
Carmellose calcique ... 1717
Carmellose sodique ... 1718
Carmellose sodique et cellulose microcristalline ... 1771
Carmellose sodique faiblement substituée ... 1719
Carmustine ... 1720
Carnauba (cire de) ... 1721
Carprofène pour usage vétérinaire ... 1721

Carraghénanes 1722
Carré (maladie) - vaccin vivant pour le chien 998
Carré (maladie) - vaccin vivant pour mustélidés 999
Cartéolol (chlorhydrate de) 1723
Carthame (fleur de) 1186
Carthame (huile de) raffinée 1725
Cartographie peptidique (2.2.55.) 90
Cartographie peptidique (2.2.55.) (5.8.) 673
Carvédilol 1725
Carvi 1187
Carvi (huile essentielle de) 1188
Cascara 1189
Cascara (extrait sec titré de) 1191
Cataplasmes 801
Catgut stérile 1113
Catgut stérile en distributeur pour usage vétérinaire 1125
Céfaclor 1726
Céfadroxil monohydraté 1728
Céfalexine monohydratée 1729
Céfalotine sodique 1731
Céfamandole (nafate de) 1732
Céfapirine sodique 1734
Céfatrizine propylèneglycol 1735
Céfazoline sodique 1736
Céfépime (dichlorhydrate de) monohydraté 1738
Céfixime 1740
Céfopérazone sodique 1741
Céfotaxime sodique 1743
Céfoxitine sodique 1745
Cefpodoxime proxétil 1746
Céfradine 1749
Ceftazidime pentahydratée 1750
Ceftazidime pentahydratée avec du carbonate de sodium pour préparations injectables 1752
Ceftriaxone sodique 1755
Céfuroxime axétil 1756
Céfuroxime sodique 1757
Céliprolol (chlorhydrate de) 1759
Cellules bactériennes utilisées pour la production de vecteurs plasmidiques pour usage humain 702
Cellules CD34/CD45+ - numération dans les produits hématopoïétiques (2.7.23.) 250
Cellules génétiquement modifiées 700
Cellules nucléées - numération et viabilité (2.7.29.) 256
Cellules souches hématopoïétiques humaines 1760
Cellulose (acétate butyrate de) 1761
Cellulose (acétate de) 1762
Cellulose (acétate phtalate de) 1763
Cellulose en poudre 1764
Cellulose microcristalline 1768
Cellulose microcristalline et carmellose sodique 1771
Cendres insolubles dans l'acide chlorhydrique (2.8.1.) 263
Cendres sulfuriques (2.4.14.) 128
Cendres sulfuriques (2.4.14.) (5.8.) 674
Cendres totales (2.4.16.) 128
Centaurée (petite) 1192
Cétirizine (dichlorhydrate de) 1772
Cétobémidone (chlorhydrate de) 1774
Cétostéaryle (isononanoate de) 1775
Cétostéaryle (sulfate de) sodique 1775
Cétostéarylique (alcool) 1777
Cétostéarylique (alcool) émulsifiant (type A) 1777
Cétostéarylique (alcool) émulsifiant (type B) 1779
Cétrimide 1780
Cétyle (palmitate de) 1781
Cétylique (alcool) 1782
Cétylpyridinium (chlorure de) 1783
CFC sur progéniteurs hématopoïétiques - titrage (2.7.28.) 255
Charbon activé 1783
Chardon marie 1193
Chardon marie (extrait sec purifié et titré de) 1194
Chélidoine 1196
Chêne (écorce de) 1197
Chénodésoxycholique (acide) 1784
Chiendent (rhizome de) 1197
Chitosane (chlorhydrate de) 1786
Chlamydiose du chat - vaccin inactivé 929
Chloral (hydrate de) 1787
Chlorambucil 1787
Chloramine 3344
Chloramphénicol 1788
Chloramphénicol (palmitate de) 1789
Chloramphénicol (succinate sodique de) 1790
Chlorcyclizine (chlorhydrate de) 1791
Chlordiazépoxide 1792
Chlordiazépoxide (chlorhydrate de) 1793
Chlorhexidine (diacétate de) 1794
Chlorhexidine (dichlorhydrate de) 1796
Chlorhexidine (digluconate de), solution de 1797
Chlorhydrique (acide) concentré 1798
Chlorhydrique (acide) dilué 1799
Chlorobutanol anhydre 1799
Chlorobutanol hémihydraté 1800
Chlorocrésol 1800
Chloroquine (phosphate de) 1801
Chloroquine (sulfate de) 1802
Chlorothiazide 1803
Chlorphénamine (maléate de) 1804
Chlorpromazine (chlorhydrate de) 1805
Chlorpropamide 1806
Chlorprothixène (chlorhydrate de) 1807
Chlortalidone 1809
Chlortétracycline (chlorhydrate de) 1810
Chlorure de strontium (^{89}Sr) (solution injectable de) 1089
Chlorure d'indium (^{111}In) (solution de) 1061
Chlorures (2.4.4.) 124
Chlorure stanneux dihydraté 1811
Cholécalciférol 1812
Cholécalciférol (concentrat de), forme huileuse 1813
Cholécalciférol (concentrat de), forme hydrodispersible 1815
Cholécalciférol (concentrat de), forme pulvérulente 1816
Choléra aviaire - vaccin inactivé 976
Cholérique - vaccin 809
Cholérique - vaccin cryodesséché 810
Cholérique - vaccin oral inactivé 810
Cholestérol 1818
Cholestérol total dans les huiles riches en acides oméga-3 (2.4.32.) 144
Chondroïtine (sulfate sodique de) 1819
Chromate (^{51}Cr) de sodium, solution stérile de 1076
Chromatographie d'exclusion (2.2.30.) 47
Chromatographie en phase gazeuse (2.2.28.) 44
Chromatographie en phase supercritique (2.2.45.) 74
Chromatographie liquide (2.2.29.) 46
Chromatographie sur couche mince (2.2.27.) 43
Chromatographie sur papier (2.2.26.) 42
Chromatographique - techniques de séparation (2.2.46.) 74
Chrome (^{51}Cr) (édétate de), solution injectable d' 1049
Chute de bille (viscosimètre à) - détermination de la viscosité (2.2.49.) 88
Chymotrypsine 1821
Ciclopirox 1823
Ciclopirox olamine 1824
Ciclosporine 1825
Cilastatine sodique 1827
Cilazapril 1828
Cimétidine 1829
Cimétidine (chlorhydrate de) 1831
Cinchocaïne (chlorhydrate de) 1833
Cinéole 1834
Cinéole - dosage dans les huiles essentielles, 1,8- (2.8.11.) 264
Cinnarizine 1835
Ciprofibrate 1836
Ciprofloxacine 1837
Ciprofloxacine (chlorhydrate de) 1839
Cire d'abeille blanche 1840

Cire d'abeille jaune 1841
Cire de carnauba 1721
Cisplatine 1841
Citalopram (bromhydrate de) 1843
Citalopram (chlorhydrate de) 1844
Citrate de gallium (^{67}Ga) (solution injectable de) 1060
Citrique (acide) anhydre 1845
Citrique (acide) monohydraté 1846
Citron (huile essentielle de) 1198
Citronnelle (huile essentielle de) 1199
Cladribine 1847
Clarithromycine 1849
Classification granulométrique des poudres par tamisage (2.9.12.) 296
Clazuril pour usage vétérinaire 1851
Clébopride (malate de) 1852
Clémastine (fumarate de) 1854
Clenbutérol (chlorhydrate de) 1855
Clindamycine (chlorhydrate de) 1856
Clindamycine (phosphate de) 1858
Clioquinol 1859
Clobazam 1860
Clobétasol (propionate de) 1861
Clobétasone (butyrate de) 1863
Clodronate disodique tétrahydraté 1864
Clofazimine 1865
Clofibrate 1866
Clomifène (citrate de) 1867
Clomipramine (chlorhydrate de) 1869
Clonazépam 1870
Clonidine (chlorhydrate de) 1871
Clopamide 1872
Clorazépate dipotassique 1874
Closantel sodique dihydraté pour usage vétérinaire 1875
Clostridium chauvoei - vaccin pour usage vétérinaire 919
Clostridium novyi alpha (immunosérum) pour usage vétérinaire 1039
Clostridium novyi (type B) - vaccin pour usage vétérinaire 920
Clostridium perfringens bêta (immunosérum) pour usage vétérinaire 1040
Clostridium perfringens epsilon (immunosérum) pour usage vétérinaire 1041
Clostridium perfringens - vaccin pour usage vétérinaire 921
Clostridium septicum - vaccin pour usage vétérinaire 923
Clotrimazole 1876
Clou de girofle 1200
Clou de girofle (huile essentielle de) 1201
Cloxacilline sodique 1878
Clozapine 1879
Cocaïne (chlorhydrate de) 1880
Coccidiose pour le poulet - vaccin vivant 989
Coco (huile de) raffinée 1881
Cocoyle (caprylocaprate de) 1882
Codéine 1883
Codéine (chlorhydrate de) dihydraté 1885
Codéine (phosphate de) hémihydraté 1886
Codéine (phosphate de) sesquihydraté 1888
Codergocrine (mésilate de) 1890
Colchicine 1891
Colestyramine 1893
Colibacillose néonatale des porcelets - vaccin inactivé 930
Colibacillose néonatale des ruminants - vaccin inactivé 931
Colistiméthate sodique 1894
Colistine (sulfate de) 1895
Colle-fibrine (nécessaire de) 1896
Collyres 789
Colophane 1201
Coloration (degré de) des liquides (2.2.2.) 22
Colza (huile de) raffinée 1898
Combustion dans l'oxygène (2.5.10.) 152
Complexe prothrombique humain 1898
Complexométriques - titrages (2.5.11.) 152
Composition en acides gras des huiles riches en acides oméga-3 (2.4.29.) 142
Composition en acides gras par chromatographie en phase gazeuse (2.4.22.) 130
Comprimés 769
Comprimés à libération modifiée 771
Comprimés à sucer 781
Comprimés à utiliser dans la cavité buccale 771
Comprimés dispersibles 771
Comprimés effervescents 771
Comprimés enrobés 770
Comprimés et capsules - désagrégation (2.9.1.) 279
Comprimés gastro-résistants 771
Comprimés intra-utérins 782
Comprimés non enrobés 770
Comprimés non enrobés - friabilité (2.9.7.) 292
Comprimés non enrobés - friabilité (2.9.7.) (5.8.) 674
Comprimés orodispersibles 771
Comprimés pour solutions et suspensions intra-utérines 782
Comprimés pour solutions ou suspensions vaginales 803
Comprimés - résistance à la rupture (2.9.8.) 293
Comprimés solubles 771
Comprimés sublinguaux et comprimés gingivaux 781
Comprimés vaginaux 802
Compte-gouttes (2.1.1.) 15
Concentrat d'acétate d'α-tocophéryle (forme pulvérulente) 3334
Concentrat de cholécalciférol, forme huileuse 1813
Concentrat de cholécalciférol, forme hydrodispersible 1815
Concentrat de cholécalciférol, forme pulvérulente 1816
Concentrat de vitamine A synthétique, forme huileuse 3442
Concentrat de vitamine A synthétique, forme pulvérulente 3443
Concentrat de vitamine A synthétique, solubilisat/émulsion 3444
Concentration ionique - détermination potentiométrique à l'aide d'électrodes à membrane sélective (2.2.36.) 60
Concentré d'antithrombine III humaine 1523
Concept F_0 - indications pour l'application à la stérilisation par la vapeur des préparations aqueuses (5.1.5.) 554
Conductivité (2.2.38.) 62
Cône de houblon 1247
Conservation antimicrobienne - efficacité (5.1.3.) 552
Consistance - mesure par pénétrométrie (2.9.9.) 293
Contamination microbienne - contrôle des médicaments à base de plantes pour usage oral (2.6.31.) 216
Contamination microbienne - contrôle des produits non stériles - essais de dénombrement microbien (2.6.12.) 178
Contamination microbienne - contrôle des produits non stériles - essais de dénombrement microbien (2.6.12.) (5.8.) 674
Contamination microbienne - contrôle des produits non stériles - recherche des microorganismes spécifiés (2.6.13.) 182
Contamination microbienne - contrôle des produits non stériles - recherche des microorganismes spécifiés (2.6.13.) (5.8.) ... 674
Contamination particulaire : particules non visibles (2.9.19.) 313
Contamination particulaire : particules visibles (2.9.20.) 315
Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique (5.10.) 683
Contrôle microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral (2.6.31.) 216
Contrôle microbiologique des produits cellulaires (2.6.27.) ... 210
Contrôle microbiologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien (2.6.12.) 178
Contrôle microbiologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien (2.6.12.) (5.8.) 674
Contrôle microbiologique des produits non stériles : recherche de microorganismes spécifiés (2.6.13.) 182
Contrôle microbiologique des produits non stériles : recherche de microorganismes spécifiés (2.6.13.) (5.8.) 674
Copolymère basique de méthacrylate de butyle 1899
Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) 1900

Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) (dispersion de) à 30 pour cent........................ 1901
Copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:1)...1902
Copolymère d'acide méthacrylique et de méthacrylate de méthyle (1:2)...1903
Copolymère d'ammonio méthacrylate (type A).......................1903
Copolymère d'ammonio méthacrylate (type B).......................1904
Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique) ..1905
Copovidone..1906
Coquelicot (pétales de) 1202
Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique et tétanique - vaccin adsorbé 851
Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique, tétanique, de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé 833
Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique, tétanique et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé..836
Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique, tétanique et de l'hépatite B (ADNr) - vaccin adsorbé 838
Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique, tétanique et poliomyélitique (inactivé), vaccin adsorbé........840
Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique, tétanique et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)..842
Coquelucheux (acellulaire, multicomposé), diphtérique, tétanique, poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé 844
Coquelucheux acellulaire - titrage de l'activité du vaccin (2.7.16.)...245
Coquelucheux, diphtérique et tétanique - vaccin adsorbé......853
Coquelucheux, diphtérique, tétanique et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé..847
Coquelucheux, diphtérique, tétanique, poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé..........849
Coquelucheux - vaccin adsorbé à cellules entières...................817
Coquelucheux - vaccin adsorbé, copurifié, acellulaire............ 818
Coquelucheux - vaccin adsorbé, multicomposé, acellulaire ...820
Coriandre 1203
Coriandre (huile essentielle de) 1203
Correspondance entre la réaction du milieu, le pH approximatif et la coloration de quelques indicateurs (2.2.4.)...................... 25
Cortisone (acétate de)..1908
Coton (huile de) hydrogénée 1910
Coton hydrophile 1910
Couche mince - chromatographie (2.2.27.).................................. 43
Coulométrie - microdosage de l'eau (2.5.32.) 159
Crèmes.. 801
Crésol brut... 1911
Croscarmellose sodique.. 1912
Crospovidone 1913
Crotamiton 1915
Cuivre (acétate de) monohydraté pour préparations homéopathiques...1398
Cuivre pour préparations homéopathiques 1398
Cuivre (sulfate de) anhydre... 1916
Cuivre (sulfate de) pentahydraté 1917
Cultures cellulaires utilisées pour la préparation de vaccins pour usage vétérinaire (5.2.4.)..581
Cutanée (poudres pour application).. 776
Cutanée (préparations liquides pour application)....................784
Cutanée (préparations semi-solides pour application) 799
Cutanée (préparations vétérinaires liquides pour application) 803
Cyanocobalamine... 1917
Cyanocobalamine (^{57}Co) (capsules de) 1050
Cyanocobalamine (^{57}Co) (solution de)... 1051
Cyanocobalamine (^{58}Co) (capsules de) 1051
Cyanocobalamine (^{58}Co) (solution de)... 1052
Cyclizine (chlorhydrate de)... 1918
Cyclopentolate (chlorhydrate de) 1920
Cyclophosphamide... 1921
Cynorrhodon...1204
Cyproheptadine (chlorhydrate de) 1922
Cyprotérone (acétate de)...1923
Cystéine (chlorhydrate de) monohydraté 1925
Cystine 1926
Cytarabine 1927
Cytométrie en flux (2.7.24.) 252

D

Dacarbazine.. 1931
Daltéparine sodique 1932
Danaparoïde sodique 1934
Dapsone 1936
Daunorubicine (chlorhydrate de)...1937
D-Camphre...1695
Décyle (oléate de)...1938
Déféroxamine (mésilate de) 1938
Degré de coloration des liquides (2.2.2.) 22
Dembrexine (chlorhydrate de) monohydraté pour usage vétérinaire 1940
Déméclocycline (chlorhydrate de)... 1941
Dénombrement microbien des médicaments à base de plantes pour usage oral - essais (2.6.31.) 216
Dénombrement microbien - essais (2.6.12.) 178
Dénombrement microbien - essais (2.6.12.) (5.8.) 674
Densité (2.2.5.)... 25
Densité d'un solide (2.2.42.)... 69
Deptropine (citrate de)..1942
Déqualinium (chlorure de)..1943
Dérivé protéinique purifié de tuberculine aviaire..................3389
Dérivé protéinique purifié de tuberculine bovine..................3390
Dérivé protéinique purifié de tuberculine pour usage humain 3391
Désagrégation des comprimés et des capsules (2.9.1.)...........279
Désagrégation des suppositoires et des ovules (2.9.2.)........... 281
Desflurane 1945
Désipramine (chlorhydrate de) 1946
Deslanoside 1947
Desmopressine..1948
Désogestrel 1949
Désoxycortone (acétate de).. 1951
Dessiccation - perte (2.2.32.) 53
Détermination de l'eau par entrainement (2.2.13.)....................31
Détermination des huiles essentielles dans les drogues végétales (2.8.12.) 265
Détermination des tanins dans les drogues végétales (2.8.14.) 267
Détermination potentiométrique de la concentration ionique à l'aide d'électrodes à membrane sélective (2.2.36.) 60
Détermination potentiométrique du pH (2.2.3.) 24
Détomidine (chlorhydrate de) pour usage vétérinaire...........1952
Dexaméthasone 1953
Dexaméthasone (acétate de)...1955
Dexaméthasone (isonicotinate de) 1957
Dexaméthasone (phosphate sodique de).................................1958
Dexchlorphéniramine (maléate de)...1960
Dexpanthénol... 1961
Dextran 1 pour préparations injectables..................................1962
Dextran 40 pour préparations injectables................................1964
Dextran 60 pour préparations injectables................................1965
Dextran 70 pour préparations injectables................................1966
Dextranomère 1962
Dextrans - distribution de la masse moléculaire (2.2.39.)........ 62
Dextrine..1966
Dextrométhorphane (bromhydrate de) 1967
Dextromoramide (tartrate de) 1969
Dextropropoxyphène (chlorhydrate de)...................................1969
Dialyse péritonéale (solutions pour)..3174
Diarrhées à coronavirus des veaux - vaccin inactivé...............973
Diarrhées à rotavirus des veaux - vaccin inactivé 974
Diarrhée virale bovine - vaccin inactivé 935
Diazépam 1971

Diazoxide 1972
Dibrompropamidine (diisétionate de) 1973
Dibutyle (phtalate de) 1974
Dichlorométhane 2664
Dichroïsme circulaire (2.2.41.) 68
Diclazuril pour usage vétérinaire 1975
Diclofénac potassique 1976
Diclofénac sodique 1977
Dicloxacilline sodique 1978
Dicyclovérine (chlorhydrate de) 1980
Didanosine 1981
Diènestrol 1982
Diéthylcarbamazine (citrate de) 1983
Diéthylèneglycol et éthylèneglycol dans les substances éthoxylées (2.4.30.) 143
Diéthylèneglycol (éther monoéthylique de) 1985
Diéthylèneglycol (palmitostéarate de) 1986
Diéthyle (phtalate de) 1984
Diéthylstilbestrol 1987
Diffraction de la lumière laser - analyse de la taille des particules (2.9.31.) 324
Diffraction X sur poudre - caractérisation des solides cristallins et partiellement cristallins (2.9.33.) 330
Diflunisal 1988
Digitale pourprée (feuille de) 1205
Digitoxine 1989
Digoxine 1990
Dihydralazine (sulfate de) hydraté 1992
Dihydrocodéine (hydrogénotartrate de) 1994
Dihydroergocristine (mésilate de) 1995
Dihydroergotamine (mésilate de) 1997
Dihydroergotamine (tartrate de) 1999
Dihydrostreptomycine (sulfate de) pour usage vétérinaire 2000
Dihydrotachystérol 2002
Diltiazem (chlorhydrate de) 2004
Dimenhydrinate 2005
Dimercaprol 2007
Diméthylacétamide 2007
Diméthylaniline, *N,N* (2.4.26.) 139
Diméthylsulfoxyde 2008
Diméticone 2009
Dimétindène (maléate de) 2010
Dinoprostone 2012
Dinoprost trométamol 2011
Diosmine 2014
Dioxane (oxyde d'éthylène et) (2.4.25.) 138
Dioxyde de carbone 1708
Dioxyde de carbone dans les gaz (2.5.24.) 156
Dioxyde de soufre (2.5.29.) 158
Dioxyde de titane 3327
Diphénhydramine (chlorhydrate de) 2015
Diphénoxylate (chlorhydrate de) 2016
Diphtérique et tétanique - vaccin adsorbé 831
Diphtérique et tétanique - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s) 832
Diphtérique (immunosérum) 1030
Diphtériques et tétaniques - indice de floculation (Lf) des toxines et anatoxines (titrage de Ramon) (2.7.27.) 254
Diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé 833
Diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé 836
Diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et de l'hépatite B (ADNr) - vaccin adsorbé 838
Diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), vaccin adsorbé 840
Diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s) 842
Diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé 844
Diphtérique, tétanique, coquelucheux et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé 847
Diphtérique, tétanique, coquelucheux, poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé 849
Diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) - vaccin adsorbé 851
Diphtérique, tétanique et coquelucheux - vaccin adsorbé 853
Diphtérique, tétanique et de l'hépatite B (ADNr) - vaccin adsorbé 854
Diphtérique, tétanique et poliomyélitique (inactivé), vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s) 855
Diphtérique - titrage de l'activité du vaccin adsorbé (2.7.6.) 229
Diphtérique - vaccin adsorbé 829
Diphtérique - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène 830
Dipivéfrine (chlorhydrate de) 2017
Diprophylline 2018
Dipyridamole 2019
Dirithromycine 2020
Disopyramide 2022
Disopyramide (phosphate de) 2023
Dispersion à 30 pour cent de poly(acétate de vinyle) 2959
Dispersion de polyacrylate à 30 pour cent 2960
Dispositifs cutanés 801
Dispositifs intraruminaux 772
Dispositifs transdermiques 772
Dispositifs transdermiques - essai de dissolution (2.9.4.) 289
Dissolution apparente (2.9.43.) 351
Dissolution des dispositifs transdermiques - essai (2.9.4.) 289
Dissolution des formes solides - essai (2.9.3.) 282
Dissolution des formes solides lipophiles - essai (2.9.42.) 349
Dissolution des formes solides - recommandations sur l'essai (5.17.1.) 721
Dissolution (essai de) des gommes à mâcher médicamenteuses (2.9.25) 317
Dissolution intrinsèque (2.9.29.) 322
Distillation - intervalle de (2.2.11.) 30
Distribution de la masse moléculaire des dextrans (2.2.39.) 62
Distribution granulométrique - estimation par tamisage analytique (2.9.38.) 343
Distribution granulométrique - estimation par tamisage analytique (2.9.38.) (5.8.) 675
Disulfirame 2024
Dithranol 2025
DL-Méthionine 2652
DL-α-Tocophéryle (hydrogénosuccinate de) 3335
Dobutamine (chlorhydrate de) 2026
Docétaxel trihydraté 2027
Docusate sodique 2029
Dodécyle (gallate de) 2030
Dompéridone 2031
Dompéridone (maléate de) 2032
Dopamine (chlorhydrate de) 2034
Dopexamine (dichlorhydrate de) 2035
Dorzolamide (chlorhydrate de) 2037
Dosage de l'aflatoxine B_1 dans les drogues végétales (2.8.18.) 269
Dosage de la protéine C humaine (2.7.30.) 258
Dosage de la protéine S humaine (2.7.31.) 259
Dosage de l'azote aminé primaire aromatique (2.5.8.) 151
Dosage de l'azote après minéralisation par l'acide sulfurique (2.5.9.) 151
Dosage de l'héparine dans les facteurs de coagulation (2.7.12.) 242
Dosage de l'immunoglobuline humaine anti-D (2.7.13.) 242
Dosage de l'inhibiteur d'α-1-protéinase humain (2.7.32.) 259
Dosage de l'inhibiteur de plasmine humain (2.7.25.) 253
Dosage de l'ochratoxine A dans les drogues végétales (2.8.22.) 274
Dosage du 1,8-cinéole dans les huiles essentielles (2.8.11.) 264
Dosage du facteur II de coagulation humain (2.7.18.) 246

Dosage du facteur IX de coagulation humain (2.7.11.) 241
Dosage du facteur VII de coagulation humain (2.7.10.).......... 240
Dosage du facteur VIII de coagulation humain (2.7.4.) 227
Dosage du facteur Willebrand humain (2.7.21.)........................ 249
Dosage du facteur X de coagulation humain (2.7.19.)............ 247
Dosage du facteur XI de coagulation humain (2.7.22.) 250
Dosage - méthodes (2.5.) 149
Dosulépine (chlorhydrate de)..2038
Doxapram (chlorhydrate de)..2039
Doxazosine (mésilate de)...2040
Doxépine (chlorhydrate de) 2042
Doxorubicine (chlorhydrate de)...2044
Doxycycline (hyclate de) 2045
Doxycycline monohydratée..2046
Doxylamine (hydrogénosuccinate de) 2048
Drogues végétales... 731
Drogues végétales - détermination des huiles essentielles (2.8.12.) 265
Drogues végétales - détermination des tanins (2.8.14.)........... 267
Drogues végétales - dosage de l'aflatoxine B_1 (2.8.18.).......... 269
Drogues végétales - dosage de l'ochratoxine A (2.8.22.)......... 274
Drogues végétales - échantillonnage et préparation d'échantillons (2.8.20.) 270
Drogues végétales - essai des acides aristolochiques (2.8.21).. 272
Drogues végétales - examen microscopique (2.8.23.) 275
Drogues végétales - métaux lourds dans les huiles grasses et (2.4.27.) 140
Drogues végétales pour préparations homéopathiques 1381
Drogues végétales (préparations à base de) 743
Dropéridol..2049
Drospirénone 2050
Dydrogestérone 2052

E

Eau (^{15}O) injectable 1053
Eau dans les huiles essentielles (2.8.5.)..................................... 263
Eau hautement purifiée..2057
Eau - microdosage (2.5.32.) 159
Eau par entraînement - détermination (2.2.13.)..........................31
Eau pour dilution des solutions concentrées pour hémodialyse 3172
Eau pour préparations injectables..2059
Eau pour usage pharmaceutique - carbone organique total (2.2.44.) 73
Eau purifiée..2062
Eau - semi-microdosage (2.5.12.) 152
Eau - teneur dans les gaz (2.5.28.).. 158
Eau tritiée (^{3}H) (solution injectable d') 1054
Ébastine 2064
Ébullition - point (2.2.12.) 31
Échantillonnage et préparation d'échantillons de drogues végétales (2.8.20.).. 270
Echinacea angustifolia (racine d')...1206
Echinacea pallida (racine d') 1208
Echinacea purpurea (parties aériennes fleuries d') 1210
Echinacea purpurea (racine d').. 1211
Éconazole 2065
Éconazole (nitrate d')..2066
Écorce de chêne 1197
Écorce de prunier d'Afrique 1324
Écorce de saule..1345
Ecorce de saule (extrait sec d') 1346
Écoulement (2.9.16.) 299
Edétate de chrome (^{51}Cr) (solution injectable d') 1049
Édétate disodique 2067
Édétique (acide)...2068
Édrophonium (chlorure d')...2069
Efficacité de la conservation antimicrobienne (5.1.3.)............ 552
Efficacité des vaccins et immunosérums vétérinaires - évaluation (5.2.7.)... 587
Électrodes à membrane sélective - détermination potentiométrique de la concentration ionique (2.2.36.) 60
Électrophorèse (2.2.31.)... 48
Electrophorèse (2.2.31.) (5.8.)... 673
Électrophorèse capillaire (2.2.47.)..81
Electrophorèse capillaire (2.2.47.) (5.8.)..................................... 673
Éléments étrangers (2.8.2.) 263
Éleuthérocoque 1213
Élevages de poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés pour la production et le contrôle de qualité des vaccins (5.2.2.) 575
Émédastine (difumarate d') 2070
Émétine (chlorhydrate d') heptahydraté....................................2071
Émétine (chlorhydrate d') pentahydraté....................................2072
Émission atomique - spectrométrie (2.2.22.)............................... 36
Emplâtres médicamenteux.. 801
Emulsions, solutions et suspensions intra-utérines 782
Énalaprilate dihydraté 2073
Énalapril (maléate d')..2074
Encens indien 1216
Encéphalite verno-estivale - vaccin inactivé 871
Encéphalomyélite infectieuse aviaire - vaccin vivant 1017
Encéphalopathies spongiformes animales (produits comportant un risque de transmission d'agents d') 752
Encéphalopathies spongiformes animales - réduction du risque de transmission par les médicaments à usage humain et vétérinaire (5.2.8.).. 588
Endotoxines bactériennes (2.6.14.).. 187
Endotoxines bactériennes - recommandations pour la réalisation de l'essai (5.1.10.)... 568
Énilconazole pour usage vétérinaire..2076
Énoxaparine sodique..2077
Énoxolone..2078
Enrofloxacine pour usage vétérinaire 2079
Entacapone...2081
EOPS (poulets) - élevages pour la production et le contrôle de qualité des vaccins (5.2.2.)... 575
Éphédra (parties aériennes d')... 1217
Éphédrine anhydre 2082
Éphédrine (chlorhydrate d') 2083
Éphédrine (chlorhydrate d') racémique 2084
Éphédrine hémihydratée..2085
Épicarpe et mésocarpe d'orange amère....................................1299
Épinastine (chlorhydrate d')..2086
Epinéphrine.. 1435
Epinéphrine (tartrate d') 1436
Épirubicine (chlorhydrate d')..2087
Ergocalciférol...2089
Ergométrine (maléate d') 2090
Ergotamine (tartrate d') 2091
Érythritol 2093
Érythromycine 2094
Érythromycine (estolate d') 2096
Érythromycine (éthylsuccinate d') 2098
Érythromycine (lactobionate d')...2100
Érythromycine (stéarate d')...2102
Érythropoïétine (solution concentrée d') 2104
Ésérine (salicylate d') 2108
Ésérine (sulfate d')..2109
Eskétamine (chlorhydrate d').. 2110
Ésoméprazole magnésique trihydraté....................................... 2111
Essai d'activation des monocytes (2.6.30.)................................ 211
Essai d'activité anticomplémentaire de l'immunoglobuline (2.6.17.)... 193
Essai de dissolution des dispositifs transdermiques (2.9.4.) .. 289
Essai de dissolution des formes solides (2.9.3.) 282
Essai de dissolution des formes solides lipophiles (2.9.42.).... 349
Essai de dissolution des gommes à mâcher médicamenteuses (2.9.25.) 317
Essai de dissolution - recommandations (5.17.1.) 721
Essai de la fonction Fc de l'immunoglobuline (2.7.9.)............. 239
Essai de neurovirulence des vaccins à virus vivant (2.6.18.).. 195
Essai de neurovirulence du vaccin poliomyélitique oral (2.6.19.) 196

Index

Essai des acides aristolochiques dans les drogues végétales (2.8.21) 272
Essai des agents étrangers dans les vaccins viraux pour usage humain (2.6.16.) 192
Essai des endotoxines bactériennes (2.6.14.) 187
Essai du volume extractible pour les préparations parentérales (2.9.17.) 299
Essai du volume extractible pour les préparations parentérales (2.9.17.) (5.8.) 674
Essais limites des impuretés (2.4.) 123
Essais limites - solutions étalons (4.1.2.) 528
EST animales - produits comportant un risque de transmission 752
EST animales - réduction du risque de transmission par les médicaments à usage humain et vétérinaire (5.2.8.) 588
Esters éthyliques 60 d'acides oméga-3 2805
Esters éthyliques 90 d'acides oméga-3 2807
Esters étrangers dans les huiles essentielles (2.8.6.) 263
Esters - indice (2.5.2.) 149
Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique (2.9.38.) 343
Estimation de la distribution granulométrique par tamisage analytique (2.9.38.) (5.8.) 675
Estradiol (benzoate d') 2113
Estradiol hémihydraté 2115
Estradiol (valérate d') 2116
Estriol 2117
Estrogènes conjugués 2118
Étacrynique (acide) 2121
Étain colloïdal (solution injectable d'), et de technétium (^{99m}Tc) 1092
Etain (pyrophosphate d') (solution injectable de) et de technétium (^{99m}Tc) 1103
Étalons de référence (5.12.) 693
Étamsylate 2122
Éthacridine (lactate d') monohydraté 2123
Éthambutol (chlorhydrate d') 2124
Éthanol à 96 pour cent 2127
Éthanol anhydre 2125
Éthanol - teneur (2.9.10.) 295
Éther 2129
Éther anesthésique 2129
Éthinylestradiol 2130
Éthionamide 2131
Éthosuximide 2132
Éthylcellulose 2134
Éthyle (acétate d') 2135
Éthylènediamine 2138
Éthylèneglycol et diéthylèneglycol dans les substances éthoxylées (2.4.30.) 143
Éthylèneglycol (monopalmitostéarate d') 2139
Éthylèneglycol (monostéarate d') 2139
Éthyle (oléate d') 2135
Éthyle (parahydroxybenzoate d') 2136
Éthyle (parahydroxybenzoate d') sodique 2137
Éthylhexanoïque (acide), 2- (2.4.28.) 141
Éthylmorphine (chlorhydrate d') 2139
Étidronate disodique 2140
Étifénine-technétium (^{99m}Tc) (solution injectable d') 1093
Étiléfrine (chlorhydrate d') 2141
Étodolac 2143
Étofénamate 2144
Étofylline 2146
Étomidate 2147
Étoposide 2148
Eucalyptus (feuille d') 1218
Eucalyptus (huile essentielle d') 1219
Eugénol 2152
Évaluation aérodynamique des particules fines dans les préparations pour inhalation (2.9.18.) 300
Evaluation de l'efficacité des vaccins et immunosérums vétérinaires (5.2.7.) 587
Évaluation de l'innocuité de chaque lot des vaccins et immunosérums vétérinaires (5.2.9.) 597
Évaluation de l'innocuité des vaccins et immunosérums vétérinaires (5.2.6.) 585
Examen microscopique des drogues végétales (2.8.23.) 275
Examétazime-technétium (^{99m}Tc) (solution injectable d') 1094
Exclusion - chromatographie (2.2.30.) 47
Extrait aqueux sec de valériane 1368
Extrait fluide de matricaire 1265
Extrait fluide éthanolique titré de réglisse 1329
Extrait fluide quantifié de feuille et fleur d'aubépine 1156
Extrait fluide titré de quinquina 1326
Extrait fluide titré d'ipécacuanha 1251
Extrait hydroalcoolique sec de valériane 1369
Extraits 732
Extrait sec d'écorce de saule 1346
Extrait sec de feuille d'artichaut 1150
Extrait sec de feuille de boldo 1174
Extrait sec de feuille de mélisse 1275
Extrait sec de feuille de menthe poivrée 1278
Extrait sec de feuille d'olivier 1293
Extrait sec de feuille et fleur d'aubépine 1157
Extrait sec de passiflore 1308
Extrait sec de réglisse pour aromatisation 1330
Extrait sec d'harpagophyton 1245
Extrait sec purifié et titré de chardon marie 1194
Extrait sec purifié et titré de fruit frais de myrtille 1285
Extrait sec quantifié de millepertuis 1282
Extrait sec raffiné et quantifié de ginkgo 1233
Extrait sec titré d'aloès 1140
Extrait sec titré de bourdaine 1178
Extrait sec titré de cascara 1191
Extrait sec titré de feuille de belladone 1165
Extrait sec titré de feuille de séné 1351
Extrait sec titré d'opium 1295
Extraits fluides 733
Extraits mous ou fermes 734
Extraits - perte à la dessication (2.8.17.) 269
Extraits - résidu sec (2.8.16.) 269
Extraits secs 734

F

Facteur II de coagulation humain - dosage (2.7.18.) 246
Facteur IX de coagulation humain 2160
Facteur IX de coagulation humain - dosage (2.7.11.) 241
Facteurs de coagulation activés (2.6.22.) 202
Facteurs de coagulation - dosage de l'héparine (2.7.12.) 242
Facteur VII de coagulation humain 2157
Facteur VII de coagulation humain - dosage (2.7.10.) 240
Facteur VIII de coagulation humain 2158
Facteur VIII de coagulation humain (ADNr) 2159
Facteur VIII de coagulation humain - dosage (2.7.4.) 227
Facteur Willebrand humain 2162
Facteur Willebrand humain - dosage (2.7.21.) 249
Facteur X de coagulation humain - dosage (2.7.19.) 247
Facteur XI de coagulation humain 2161
Facteur XI de coagulation humain - dosage (2.7.22.) 250
Famotidine 2164
Fébantel pour usage vétérinaire 2165
Felbinac 2166
Félodipine 2167
Félypressine 2168
Fenbendazole pour usage vétérinaire 2169
Fenbufène 2170
Fénofibrate 2171
Fénotérol (bromhydrate de) 2173
Fenouil amer (fruit de) 1220
Fenouil amer (fruit de), huile essentielle de 1221
Fenouil amer (parties aériennes de), huile essentielle des 1222
Fenouil doux (fruit de) 1224
Fentanyl 2174
Fentanyl (citrate de) 2175

Index

Fenticonazole (nitrate de) ... 2176
Fenugrec ... 1225
Fer (2.4.9.) ... 127
Fermentation (produits de) ... 752
Fermetures en caoutchouc pour récipients destinés aux préparations parentérales aqueuses, aux poudres et aux poudres cryodesséchées (3.2.9.) ... 407
Fermetures et récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques - polypropylène (3.1.6.) ... 373
Fermetures et récipients en matière plastique pour usage pharmaceutique (3.2.2.) ... 400
Fermetures et tubulures - silicone-élastomère (3.1.9.) ... 379
Fer pour préparations homéopathiques ... 1399
Ferrique (chlorure) hexahydraté ... 2178
Feuille d'artichaut ... 1148
Feuille d'artichaut (extrait sec de) ... 1150
Feuille d'aubépine (fleur et) ... 1155
Feuille d'aubépine (fleur et), extrait fluide quantifié de ... 1156
Feuille d'aubépine (fleur et), extrait sec de ... 1157
Feuille de belladone ... 1163
Feuille de belladone (extrait sec titré de) ... 1165
Feuille de belladone (teinture titrée de) ... 1166
Feuille de boldo ... 1172
Feuille de boldo (extrait sec de) ... 1174
Feuille de bouleau ... 1176
Feuille de busserole ... 1180
Feuille de digitale pourprée ... 1205
Feuille de frêne ... 1226
Feuille de ginkgo ... 1236
Feuille de guimauve ... 1242
Feuille de lierre ... 1260
Feuille de mauve ... 1270
Feuille de mélisse ... 1273
Feuille de mélisse (extrait sec de) ... 1275
Feuille de menthe poivrée ... 1277
Feuille de menthe poivrée (extrait sec de) ... 1278
Feuille de sauge officinale ... 1342
Feuille de sauge trilobée ... 1344
Feuille de séné ... 1350
Feuille de séné (extrait sec titré de) ... 1351
Feuille de stramoine ... 1358
Feuille d'eucalyptus ... 1218
Feuille de verveine odorante ... 1374
Feuille d'hamamélis ... 1244
Feuille d'olivier ... 1292
Feuille d'olivier (extrait sec de) ... 1293
Feuille d'ortie ... 1306
Fexofénadine (chlorhydrate de) ... 2178
Fibrine (colle-), nécessaire de ... 1896
Fibrinogène humain ... 2180
Fièvre aphteuse - vaccin inactivé pour ruminants ... 937
Fièvre charbonneuse - vaccin pour usage humain (adsorbé, préparé à partir de filtrats de culture) ... 822
Fièvre charbonneuse - vaccin vivant sporulé pour usage vétérinaire ... 1025
Fièvre jaune - vaccin vivant ... 902
Filgrastim (solution concentrée de) ... 2181
Fils chirurgicaux, catgut stérile ... 1113
Fils chirurgicaux, catgut stérile en distributeur pour usage vétérinaire ... 1125
Fils chirurgicaux, fil de lin stérile en distributeur pour usage vétérinaire ... 1126
Fils chirurgicaux, fil de polyamide 6/6 stérile en distributeur pour usage vétérinaire ... 1127
Fils chirurgicaux, fil de polyamide-6 stérile en distributeur pour usage vétérinaire ... 1126
Fils chirurgicaux, fil de poly(téréphtalate d'éthylène) stérile en distributeur pour usage vétérinaire ... 1127
Fils chirurgicaux, fils non résorbables stériles ... 1114
Fils chirurgicaux, fils non résorbables stériles en distributeur pour usage vétérinaire ... 1127
Fils chirurgicaux, fils résorbables synthétiques monofilaments stériles ... 1118
Fils chirurgicaux, fils résorbables synthétiques tressés stériles ... 1119
Fils chirurgicaux, soies tressées et stériles en distributeur pour usage vétérinaire ... 1129
Filtres de verre fritté ... 15
Finastéride ... 2184
Finesse des poudres (2.9.35.) ... 337
Flavoxate (chlorhydrate de) ... 2185
Flécaïnide (acétate de) ... 2186
Fleur d'arnica ... 1145
Fleur d'aubépine (feuille et) ... 1155
Fleur d'aubépine (feuille et), extrait fluide quantifié de ... 1156
Fleur d'aubépine (feuille et), extrait sec de ... 1157
Fleur de bouillon blanc ... 1175
Fleur de camomille romaine ... 1182
Fleur de carthame ... 1186
Fleur de lavande ... 1257
Fleur de matricaire ... 1266
Fleur de mauve ... 1270
Fleur de sureau ... 1360
Fleur de tilleul ... 1366
Fleur d'oranger amer ... 1301
Fleur d'oranger amer (huile essentielle de) ... 1288
Floculation (Lf) des toxines et anatoxines diphtériques et tétaniques - indice (titrage de Ramon) (2.7.27.) ... 254
Flubendazole ... 2187
Flucloxacilline magnésique octahydratée ... 2188
Flucloxacilline sodique ... 2190
Fluconazole ... 2191
Flucytosine ... 2193
Fludarabine (phosphate de) ... 2195
Fludésoxyglucose (^{18}F) (solution injectable de) ... 1054
Fludrocortisone (acétate de) ... 2197
Flumazénil ... 2199
Flumazénil (*N*-[^{11}C]méthyl), solution injectable de ... 1056
Fluméquine ... 2200
Flumétasone (pivalate de) ... 2201
Flunarizine (dichlorhydrate de) ... 2202
Flunitrazépam ... 2204
Flunixine méglumine pour usage vétérinaire ... 2205
Fluocinolone (acétonide de) ... 2206
Fluocortolone (pivalate de) ... 2207
Fluorescéine ... 2208
Fluorescéine sodique ... 2209
Fluorescence-X - spectrométrie (2.2.37.) ... 61
Fluorimétrie (2.2.21.) ... 35
Fluorodopa (^{18}F) préparée par substitution électrophile (solution injectable de) ... 1058
Fluorouracile ... 2211
Fluorure (^{18}F) de sodium, solution injectable de ... 1076
Fluorure (^{18}F) pour radiomarquage, solution de ... 1060
Fluorures (2.4.5.) ... 124
Fluoxétine (chlorhydrate de) ... 2212
Flupentixol (dichlorhydrate de) ... 2214
Fluphénazine (décanoate de) ... 2216
Fluphénazine (dichlorhydrate de) ... 2217
Fluphénazine (énantate de) ... 2219
Flurazépam (monochlorhydrate de) ... 2220
Flurbiprofène ... 2221
Fluspirilène ... 2222
Flutamide ... 2223
Fluticasone (propionate de) ... 2224
Flutrimazole ... 2226
Fluvastatine sodique ... 2227
Fluvoxamine (maléate de) ... 2229
Focalisation isoélectrique (2.2.54.) ... 88
Focalisation isoélectrique (2.2.54.) (5.8.) ... 673
Foie de morue d'élevage (huile de) ... 2230
Foie de morue (huile de) (type A) ... 2235
Foie de morue (huile de) (type B) ... 2239
Folique (acide) ... 2243
Fonction Fc de l'immunoglobuline - essai (2.7.9.) ... 239
Formaldéhyde libre (2.4.18.) ... 129

Formaldéhyde (solution de) à 35 pour cent....2245
Formes pharmaceutiques (glossaire)....767
Formes solides - essai de dissolution (2.9.3.)....282
Formes solides lipophiles - essai de dissolution (2.9.42.)....349
Formes solides - recommandations sur l'essai de dissolution (5.17.1.)....721
Formotérol (fumarate de) dihydraté....2245
Foscarnet sodique hexahydraté....2247
Fosfomycine calcique....2249
Fosfomycine sodique....2250
Fosfomycine trométamol....2251
Fosinopril sodique....2252
Framycétine (sulfate de)....2255
Frêne (feuille de)....1226
Friabilité des comprimés non enrobés (2.9.7.)....292
Friabilité des comprimés non enrobés (2.9.7.) (5.8.)....674
Friabilité des granulés et des sphéroïdes (2.9.41.)....348
Fructose....2256
Fruit d'anis....1142
Fruit de fenouil amer....1220
Fruit de fenouil amer (huile essentielle de)....1221
Fruit de fenouil doux....1224
Fruit de gattilier....1228
Fruit de sabal....1337
Fruit de schisandra de Chine....1347
Fruit de séné de Khartoum ou d'Alexandrie....1348
Fruit de séné de l'Inde ou de Tinnevelly....1349
Fruit frais de myrtille....1285
Fruit frais de myrtille (extrait sec purifié et titré de)....1285
Fruit sec de myrtille....1287
Fucus....1373
Fumarate ferreux....2257
Fumeterre....1227
Furonculose - vaccin inactivé, injectable, à adjuvant huileux, pour salmonidés....978
Furosémide....2259
Fusidique (acide)....2260
Fusion instantanée (2.2.16.)....33

G

Gaïacol....2263
Galactomannane du guar....2325
Galactose....2264
Galantamine (bromhydrate de)....2265
Gallium (^{67}Ga) (citrate de), solution injectable de....1060
Ganciclovir....2267
Gangreneux (immunosérum) (Clostridium novyi)....1031
Gangreneux (immunosérum) (Clostridium perfringens)....1032
Gangreneux (immunosérum) (Clostridium septicum)....1033
Gangreneux (immunosérum) polyvalent....1034
Gargarisme (solutions pour)....779
Gattilier (fruit de)....1228
Gaz - dosage de l'oxygène (2.5.27.)....158
Gaz - dosage du dioxyde de carbone (2.5.24.)....156
Gaz - dosage du monoxyde d'azote et du dioxyde d'azote (2.5.26.)....157
Gaz - dosage du monoxyde de carbone (2.5.25.)....156
Gaz - dosage du protoxyde d'azote (2.5.35.)....163
Gaz pour inhalation (krypton (^{81m}Kr))....1067
Gaz - teneur en eau (2.5.28.)....158
Gaz - tubes détecteurs (2.1.6.)....17
Gélatine....2269
Gel de phosphate d'aluminium....1468
Gels....801
Gels injectables....792
Gélules....768
Gemcitabine (chlorhydrate de)....2270
Gemfibrozil....2271
Genièvre....1229
Genièvre (huile essentielle de)....1230
Gentamicine (sulfate de)....2273
Gentiane (racine de)....1231
Gentiane (teinture de)....1232
Germes de blé (huile de) raffinée....2274
Germes de blé (huile de) vierge....2275
Gestodène....2275
Gingembre....1232
Gingivales (solutions)....780
Gingivaux (comprimés)....781
Ginkgo (extrait sec raffiné et quantifié de)....1233
Ginkgo (feuille de)....1236
Ginseng....1237
Glibenclamide....2277
Gliclazide....2279
Glimépiride....2280
Glipizide....2282
Glossaire (formes pharmaceutiques)....767
Glucagon humain....2284
Gluconate ferreux....2285
Gluconate-technétium (^{99m}Tc) (solution injectable de)....1095
Glucose anhydre....2286
Glucose liquide....2287
Glucose liquide (nébulisat de)....2288
Glucose monohydraté....2289
Glutamique (acide)....2290
Glutathion....2291
Glycérides hémi-synthétiques solides....2293
Glycérol....2293
Glycérol à 85 pour cent....2295
Glycérol (dibéhénate de)....2296
Glycérol (distéarate de)....2297
Glycérol (monocaprylate de)....2298
Glycérol (monocaprylocaprate de)....2299
Glycérol (monolinoléate de)....2300
Glycérol (mono-oléate de)....2301
Glycérol (monostéarate de) 40-55....2302
Glycérol (triacétate de)....3355
Glycéryle (trinitrate de), solution de....2303
Glycine....2304
Glycoprotéines - analyse glycanique (2.2.59.)....104
Glycyrrhizate d'ammonium....1504
Gomme adragante....1239
Gomme arabique....1240
Gomme arabique (nébulisat de)....2305
Gommes à mâcher médicamenteuses....773
Gommes à mâcher médicamenteuses - essai de dissolution (2.9.25.)....317
Gommes laques....2308
Gomme xanthane....2306
Gonadoréline (acétate de)....2309
Gonadotropine chorionique....2310
Gonadotropine sérique équine pour usage vétérinaire....2311
Gonflement - indice (2.8.4.)....263
Goséréline....2312
Goutte - point (2.2.17.)....33
Gouttes buvables....786
Graine de lin....1261
Graine de psyllium....1325
Graine d'ispaghul....1254
Graine d'ispaghul (tégument de la)....1255
Graisse de laine....2313
Graisse de laine (alcools de)....1444
Graisse de laine hydratée....2317
Graisse de laine hydrogénée....2319
Gramicidine....2320
Grande camomille....1181
Granisétron (chlorhydrate de)....2321
Granulés....774
Granulés à libération modifiée....774
Granulés effervescents....774
Granulés enrobés....774
Granulés et sphéroïdes - friabilité (2.9.41.)....348
Granulés gastrorésistants....775
Granulométrique (classification) des poudres par tamisage (2.9.12.)....296

Index

Grippal - vaccin inactivé (antigène de surface) 860
Grippal - vaccin inactivé (antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) 861
Grippal - vaccin inactivé (antigène de surface, virosomal) 864
Grippal - vaccin inactivé à virion entier 866
Grippal - vaccin inactivé à virion entier préparé sur cultures cellulaires 867
Grippal - vaccin inactivé à virion fragmenté 869
Grippe équine - vaccin inactivé 938
Grippe porcine - vaccin inactivé 941
Griséofulvine 2323
Groupes fonctionnels et ions - réactions d'identité (2.3.1.) 115
Guaifénésine 2324
Guanéthidine (monosulfate de) 2325
Guar 1241
Guar (galactomannane du) 2325
Guimauve (feuille de) 1242
Guimauve (racine de) 1243

H

Haemophilus type b (conjugué), diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr) et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé 833
Haemophilus type b (conjugué), diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé 844
Haemophilus type b (conjugué), diphtérique, tétanique, coquelucheux et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé 849
Haemophilus type b (conjugué), diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) - vaccin adsorbé 836
Haemophilus type b - vaccin conjugué 812
Halofantrine (chlorhydrate d') 2329
Halopéridol 2330
Halopéridol (décanoate d') 2331
Halothane 2332
Hamamélis (feuille d') 1244
Harmonisation des pharmacopées (5.8.) 673
Harpagophyton (extrait sec d') 1245
Harpagophyton (racine d') 1246
Hélium 2334
Hémagglutinines anti-A et anti-B - titre par méthode indirecte (2.6.20.) 197
Hémodiafiltration (solutions pour hémofiltration et pour) 3179
Hémodialyse (eau pour dilution des solutions concentrées pour) 3172
Hémodialyse (solutions concentrées pour) 3176
Hémodialyse (solutions pour) 3176
Hémofiltration (solutions pour) et pour hémodiafiltration 3179
Héparine calcique 2335
Héparine - dosage dans les facteurs de coagulation (2.7.12.) 242
Héparines de basse masse moléculaire 2339
Héparine sodique 2337
Héparine - titrage (2.7.5.) 228
Hépatite A (immunoglobuline humaine de l') 2398
Hépatite A (inactivé) et hépatite B (ADNr) - vaccin adsorbé 824
Hépatite A - titrage de l'activité du vaccin (2.7.14.) 244
Hépatite A - vaccin inactivé adsorbé 873
Hépatite A - vaccin inactivé, virosomal 825
Hépatite B (ADNr), diphtérique et tétanique - vaccin adsorbé 854
Hépatite B (ADNr), diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé 833
Hépatite B (ADNr), diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) - vaccin adsorbé 838
Hépatite B (ADNr) et hépatite A (inactivé) - vaccin adsorbé 824
Hépatite B (ADNr) - titrage de l'activité du vaccin (2.7.15.) 245
Hépatite B (ADNr) - vaccin 828
Hépatite B (immunoglobuline humaine de l') 2398
Hépatite B (immunoglobuline humaine de l'), pour administration par voie intraveineuse 2398
Hépatite C - recommandations pour la validation des techniques d'amplification des acides nucléiques pour la détection de l'ARN du virus VHC dans les mélanges de plasma 197
Hépatite virale du canard, type I - vaccin vivant 1019
Heptaminol (chlorhydrate d') 2341
Herpèsvirus équin - vaccin inactivé 971
Hexamidine (diisétionate d') 2342
Hexétidine 2343
Hexobarbital 2345
Hexosamines dans les vaccins polyosidiques (2.5.20.) 155
Hexylrésorcinol 2345
Histamine (2.6.10.) 177
Histamine (dichlorhydrate d') 2347
Histamine (phosphate d') 2347
Histidine 2348
Histidine (chlorhydrate d') monohydraté 2349
Homatropine (bromhydrate d') 2350
Homatropine (méthylbromure d') 2351
Homéopathiques (préparations) 1391
Homéopathiques (préparations), abeille domestique pour 1393
Homéopathiques (préparations), ail pour 1394
Homéopathiques (préparations), anacardier d'Orient pour 1395
Homéopathiques (préparations), arsénieux (anhydride) pour 1396
Homéopathiques (préparations), baryum (chlorure de) dihydraté pour 1396
Homéopathiques (préparations), cadmium (sulfate de) hydraté pour 1397
Homéopathiques (préparations), calcium (iodure de) tétrahydraté pour 1397
Homéopathiques (préparations), cuivre (acétate de) monohydraté pour 1398
Homéopathiques (préparations), cuivre pour 1398
Homéopathiques (préparations), drogues végétales pour 1381
Homéopathiques (préparations), fer pour 1399
Homéopathiques (préparations), jusquiame noire pour 1400
Homéopathiques (préparations), lierre grimpant pour 1401
Homéopathiques (préparations), millepertuis pour 1402
Homéopathiques (préparations), ortie dioïque pour 1402
Homéopathiques (préparations), safran pour 1403
Homéopathiques (préparations), teintures mères pour 1392
Homéopathiques (souches) - méthodes de préparation et déconcentration 1382
Houblon (cône de) 1247
Huile d'amande raffinée 1474
Huile d'amande vierge 1475
Huile d'arachide hydrogénée 1530
Huile d'arachide raffinée 1531
Huile de bourrache raffinée 1630
Huile de carthame raffinée 1725
Huile de coco raffinée 1881
Huile de colza raffinée 1898
Huile de coton hydrogénée 1910
Huile de foie de morue d'élevage 2230
Huile de foie de morue (type A) 2235
Huile de foie de morue (type B) 2239
Huile de germes de blé raffinée 2274
Huile de germes de blé vierge 2275
Huile de lin vierge 2547
Huile de maïs raffinée 2608
Huile de poisson riche en acides oméga-3 2954
Huile de ricin hydrogénée 3067
Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 2586
Huile de ricin polyoxyéthylénée 2588
Huile de ricin raffinée 3068
Huile de ricin vierge 3069
Huile de saumon d'élevage 3106
Huile de sésame raffinée 3121
Huile de silicone utilisée comme lubrifiant (3.1.8.) 378
Huile de soja hydrogénée 3168
Huile de soja raffinée 3168

Huile de tournesol raffinée 3344
Huile d'olive raffinée 2801
Huile d'olive vierge 2802
Huile d'onagre raffinée 2815
Huile essentielle d'anis 1143
Huile essentielle d'aspic 1151
Huile essentielle de badiane 1159
Huile essentielle de cannelier 1183
Huile essentielle de cannelle dite de Ceylan 1185
Huile essentielle de carvi 1188
Huile essentielle de citron 1198
Huile essentielle de citronnelle 1199
Huile essentielle de clou de girofle 1201
Huile essentielle de coriandre 1203
Huile essentielle de feuille de cannelier dit de Ceylan 1182
Huile essentielle de fleur d'oranger amer 1288
Huile essentielle de fruit de fenouil amer 1221
Huile essentielle de genièvre 1230
Huile essentielle de lavande 1258
Huile essentielle de mandarine 1262
Huile essentielle de matricaire 1267
Huile essentielle de mélaleuca 1271
Huile essentielle de menthe poivrée 1279
Huile essentielle de néroli 1288
Huile essentielle de noix muscade 1289
Huile essentielle de pin de montagne 1316
Huile essentielle de pin sylvestre 1317
Huile essentielle de romarin 1336
Huile essentielle de sauge d'Espagne 1341
Huile essentielle de sauge sclarée 1343
Huile essentielle des parties aériennes de fenouil amer 1222
Huile essentielle de térébenthine, type Pinus pinaster 1362
Huile essentielle de thym 1365
Huile essentielle d'eucalyptus 1219
Huile essentielle d'orange douce 1300
Huile essentielle partiellement démentholée de Mentha arvensis 1276
Huiles essentielles 734
Huiles essentielles - détermination dans les drogues végétales (2.8.12.) 265
Huiles essentielles - dosage du 1,8-cinéole (2.8.11.) 264
Huiles essentielles - odeur et saveur (2.8.8.) 264
Huiles essentielles - recherche de l'eau (2.8.5.) 263
Huiles essentielles - recherche des esters étrangers (2.8.6.) 263
Huiles essentielles - recherche des huiles grasses et huiles essentielles résinifiées (2.8.7.) 264
Huiles essentielles - résidu d'évaporation (2.8.9.) 264
Huiles essentielles - solubilité dans l'alcool (2.8.10.) 264
Huiles étrangères dans les huiles grasses par chromatographie sur couche mince (2.4.21.) 129
Huiles grasses et huiles essentielles résinifiées dans les huiles essentielles (2.8.7.) 264
Huiles grasses - huiles étrangères par chromatographie sur couche mince (2.4.21.) 129
Huiles grasses - identification par chromatographie sur couche mince (2.3.2.) 118
Huiles grasses - impuretés à réaction alcaline (2.4.19.) 129
Huiles grasses - métaux lourds dans les drogues végétales et (2.4.27.) 140
Huiles grasses - stérols (2.4.23.) 132
Huiles grasses végétales 736
Huiles riches en acides oméga-3 - composition en acides gras (2.4.29.) 142
Huiles riches en acides oméga-3 - teneur en cholestérol total (2.4.32.) 144
Huiles végétales hydrogénées - nickel (2.4.31.) 144
Hyaluronidase 2353
Hydralazine (chlorhydrate d') 2353
Hydrastis 1248
Hydrochlorothiazide 2355
Hydrocodone (hydrogénotartrate d') 2,5-hydraté 2356
Hydrocortisone 2358
Hydrocortisone (acétate d') 2360
Hydrocortisone (hydrogénosuccinate d') 2362
Hydrocotyle 1250
Hydrogène (peroxyde d'), solution de, à 30 pour cent 2364
Hydrogène (peroxyde d'), solution de, à 3 pour cent 2364
Hydromorphone (chlorhydrate d') 2365
Hydroxocobalamine (acétate d') 2366
Hydroxocobalamine (chlorure d') 2367
Hydroxocobalamine (sulfate d') 2368
Hydroxycarbamide 2369
Hydroxyéthylcellulose 2370
Hydroxyéthyle (salicylate d') 2372
Hydroxyéthylméthylcellulose 2666
Hydroxyle - indice (2.5.3.) 149
Hydroxypropylbétadex 2373
Hydroxypropylcellulose 2374
Hydroxypropylméthylcellulose 2379
Hydroxypropylméthylcellulose (phtalate d') 2381
Hydroxyzine (chlorhydrate d') 2375
Hymécromone 2376
Hyoscine 3108
Hyoscine (bromhydrate de) 3109
Hyoscine (butylbromure de) 3110
Hyoscyamine (sulfate d') 2377
Hypromellose 2379
Hypromellose (phtalate d') 2381

I

Ibuprofène 2385
ICH (5.8.) 673
Ichtammol 2387
Identification (2.3.) 115
Identification des huiles grasses par chromatographie sur couche mince (2.3.2.) 118
Identification des phénothiazines par chromatographie sur couche mince (2.3.3.) 119
Identification et contrôle des solvants résiduels (2.4.24.) 134
Idoxuridine 2388
Ifosfamide 2389
Imipénem 2390
Imipramine (chlorhydrate d') 2391
Immunochimiques - méthodes (2.7.1.) 221
Immunoglobuline - activité anticomplémentaire (2.6.17.) 193
Immunoglobuline animale anti-lymphocytes T pour usage humain 2392
Immunoglobuline - essai de la fonction Fc (2.7.9.) 239
Immunoglobuline humaine anti-D 2396
Immunoglobuline humaine anti-D - dosage (2.7.13.) 242
Immunoglobuline humaine anti-D pour administration par voie intraveineuse 2396
Immunoglobuline humaine de la varicelle 2397
Immunoglobuline humaine de la varicelle pour administration par voie intraveineuse 2397
Immunoglobuline humaine de l'hépatite A 2398
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B 2398
Immunoglobuline humaine de l'hépatite B pour administration par voie intraveineuse 2398
Immunoglobuline humaine normale 2399
Immunoglobuline humaine normale pour administration par voie intraveineuse 2401
Immunoglobuline humaine pour administration par voie intraveineuse - recherche des anticorps anti-D (2.6.26.) 209
Immunoglobuline humaine rabique 2403
Immunoglobuline humaine rougeoleuse 2404
Immunoglobuline humaine rubéoleuse 2405
Immunoglobuline humaine tétanique 2405
Immunosérum antivenimeux de vipère européenne 1029
Immunosérum botulinique 1029
Immunosérum Clostridium novyi alpha pour usage vétérinaire 1039
Immunosérum Clostridium perfringens bêta pour usage vétérinaire 1040

Immunosérum Clostridium perfringens epsilon pour usage vétérinaire ... 1041
Immunosérum diphtérique ... 1030
Immunosérum gangreneux (Clostridium novyi) ... 1031
Immunosérum gangreneux (Clostridium perfringens) ... 1032
Immunosérum gangreneux (Clostridium septicum) ... 1033
Immunosérum gangreneux polyvalent ... 1034
Immunosérums d'origine animale pour usage humain ... 738
Immunosérums et vaccins - dosage du phénol (2.5.15.) ... 153
Immunosérums et vaccins vétérinaires - évaluation de l'efficacité (5.2.7.) ... 587
Immunosérums et vaccins vétérinaires - évaluation de l'innocuité (5.2.6.) ... 585
Immunosérums et vaccins vétérinaires - évaluation de l'innocuité de chaque lot (5.2.9.) ... 597
Immunosérums pour usage vétérinaire ... 740
Immunosérum tétanique pour usage humain ... 1034
Immunosérum tétanique pour usage vétérinaire ... 1042
Implants ... 793
Impuretés à réaction alcaline dans les huiles grasses (2.4.19.) ... 129
Impuretés - contrôle dans les substances pour usage pharmaceutique (5.10.) ... 683
Indapamide ... 2406
Indicateurs biologiques de stérilisation (5.1.2.) ... 551
Indicateurs - correspondance entre la réaction du milieu, le pH approximatif et la coloration (2.2.4.) ... 25
Indications sur l'application de l'essai de stérilité (5.1.9.) ... 567
Indice d'acide (2.5.1.) ... 149
Indice d'amertume (2.8.15.) ... 268
Indice d'anisidine (2.5.36.) ... 163
Indice de floculation (Lf) des toxines et anatoxines diphtériques et tétaniques (titrage de Ramon) (2.7.27.) ... 254
Indice de gonflement (2.8.4.) ... 263
Indice de peroxyde (2.5.5.) ... 150
Indice de réfraction (2.2.6.) ... 26
Indice de saponification (2.5.6.) ... 151
Indice d'esters (2.5.2.) ... 149
Indice d'hydroxyle (2.5.3.) ... 149
Indice d'iode (2.5.4.) ... 149
Indice stomatique et stomates (2.8.3.) ... 263
Indinavir (sulfate d') ... 2408
Indium (^{111}In) (chlorure d'), solution de ... 1061
Indium (^{111}In) (pentétate d'), solution injectable de ... 1062
Indométacine ... 2410
Infrarouge (proche) - spectrophotométrie (2.2.40.) ... 64
Infrarouge - spectrophotométrie d'absorption (2.2.24.) ... 39
Inhalation (préparations pour) ... 793
Inhalation (préparations pour) : évaluation aérodynamique des particules fines (2.9.18.) ... 300
Inhibiteur d'α-1-protéinase humain ... 2411
Inhibiteur d'α-1-protéinase humain - dosage (2.7.32.) ... 259
Inhibiteur de plasmine humain - dosage (2.7.25.) ... 253
Innocuité de chaque lot des vaccins et immunosérums vétérinaires - évaluation (5.2.9.) ... 597
Innocuité des vaccins et immunosérums vétérinaires - évaluation (5.2.6.) ... 585
Inositol, *myo-* ... 2412
Insaponifiable (2.5.7.) ... 151
Inserts ophtalmiques ... 790
Insuline asparte ... 2413
Insuline biphasique (préparation injectable d') ... 2415
Insuline bovine ... 2415
Insuline humaine ... 2417
Insuline-isophane biphasique (préparation injectable d') ... 2420
Insuline-isophane (préparation injectable d') ... 2420
Insuline lispro ... 2420
Insuline porcine ... 2423
Insuline (préparations injectables d') ... 2425
Insuline soluble (préparation injectable d') ... 2427
Insuline-zinc amorphe (suspension injectable d') ... 2428
Insuline-zinc cristalline (suspension injectable d') ... 2428
Insuline-zinc (suspension injectable d') ... 2429
Interféron alfa-2 (solution concentrée d') ... 2429
Interféron bêta-1a (solution concentrée d') ... 2432
Interféron gamma-1b (solution concentrée d') ... 2435
Interférons - titrage (5.6.) ... 657
Intervalle de distillation (2.2.11.) ... 30
Intramammaires (préparations) pour usage vétérinaire ... 781
Intraruminaux (dispositifs) ... 772
Intra-utérines (capsules) ... 782
Intra-utérines (mousses) ... 782
Intra-utérines (préparations) pour usage vétérinaire ... 782
Intra-utérines (préparations semi-solides) ... 782
Intra-utérines (solutions) à diluer ... 782
Intra-utérines (solutions, émulsions et suspensions) ... 782
Intra-utérins (bâtons) ... 782
Intra-utérins (comprimés) ... 782
Iobenguane (^{123}I) (solution injectable d') ... 1063
Iobenguane (^{131}I) (solution injectable d') à usage diagnostique ... 1064
Iobenguane (^{131}I) (solution injectable d') à usage thérapeutique ... 1064
Iobenguane (sulfate d') pour préparations radiopharmaceutiques ... 1065
Iode ... 2438
Iode - indice (2.5.4.) ... 149
Iodixanol ... 2439
Iodohippurate (^{123}I) de sodium (solution injectable d') ... 1077
Iodohippurate (^{131}I) de sodium (solution injectable d') ... 1078
Iodométhylnorcholestérol (^{131}I) (solution injectable d') ... 1066
Iodure (^{123}I) de sodium pour radiomarquage (solution d') ... 1079
Iodure (^{123}I) de sodium (solution injectable d') ... 1079
Iodure (^{131}I) de sodium (capsules d') à usage diagnostique ... 1080
Iodure (^{131}I) de sodium (capsules d') à usage thérapeutique ... 1081
Iodure (^{131}I) de sodium pour radiomarquage (solution d') ... 1082
Iodure (^{131}I) de sodium (solution d') ... 1083
Iohexol ... 2442
Ions et groupes fonctionnels - réactions d'identité (2.3.1.) ... 115
Iopamidol ... 2444
Iopanoïque (acide) ... 2446
Iopromide ... 2447
Iotalamique (acide) ... 2450
Iotrolane ... 2451
Ioxaglique (acide) ... 2454
Ipécacuanha (extrait fluide titré d') ... 1251
Ipécacuanha (poudre titrée d') ... 1252
Ipécacuanha (racine d') ... 1253
Ipécacuanha (teinture titrée d') ... 1253
Ipratropium (bromure d') ... 2456
Irbésartan ... 2457
Irrigation (préparations pour) ... 797
Isoconazole ... 2458
Isoconazole (nitrate d') ... 2460
Isoélectrique - focalisation (2.2.54.) ... 88
Isoélectrique - focalisation (2.2.54.) (5.8.) ... 673
Isoflurane ... 2461
Isoleucine ... 2462
Isomalt ... 2463
Isoniazide ... 2464
Isoprénaline (chlorhydrate d') ... 2465
Isoprénaline (sulfate d') ... 2466
Isopropyle (myristate d') ... 2466
Isopropyle (palmitate d') ... 2467
Isopropylique (alcool) ... 2468
Isosorbide (dinitrate d') dilué ... 2469
Isosorbide (mononitrate d') dilué ... 2470
Isotrétinoïne ... 2472
Isoxsuprine (chlorhydrate d') ... 2474
Ispaghul (graine d') ... 1254
Ispaghul (graine d'), tégument de la ... 1255
Isradipine ... 2475
Itraconazole ... 2477
Ivermectine ... 2478

J

Josamycine....2483
Josamycine (propionate de) 2485
Jusquiame noire pour préparations homéopathiques 1400

K

Kanamycine (monosulfate de)....2491
Kanamycine (sulfate acide de)....2492
Kaolin lourd 2493
Karkadé....1255
Kétamine (chlorhydrate de)....2493
Kétoconazole 2494
Kétoprofène....2496
Kétorolac trométamol....2498
Kétotifène (hydrogénofumarate de)....2499
Kola....1256
Krypton (^{81m}Kr) (gaz pour inhalation)....1067

L

Labétalol (chlorhydrate de) 2503
Lactique (acide) 2504
Lactique (acide), (*S*)-....2505
Lactitol monohydraté....2505
Lactobionique (acide)....2507
Lactose anhydre 2508
Lactose monohydraté....2509
Lactulose....2510
Lactulose liquide....2512
Lamivudine....2514
Lamotrigine....2516
Lampes à rayonnement ultraviolet pour analyses (2.1.3.) 15
Lansoprazole....2518
Laryngotrachéite infectieuse aviaire - vaccin vivant 994
Lauriques (macrogolglycérides) 2582
Lauromacrogol 400 2519
Lavande (fleur de)....1257
Lavande (huile essentielle de)....1258
Léflunomide....2522
Leptospirose bovine - vaccin inactivé 942
Leptospirose canine - vaccin inactivé 944
Létrozole....2523
Leucine....2524
Leucose féline - vaccin inactivé....945
Leuproréline....2525
Lévamisole (chlorhydrate de)....2526
Lévamisole pour usage vétérinaire 2527
Lévétiracétam 2528
Lévocabastine (chlorhydrate de) 2530
Lévocarnitine 2532
Lévodopa....2533
Lévodropropizine....2534
Lévofolinate calcique pentahydraté....2536
Lévomenthol 2538
Lévomépromazine (chlorhydrate de)....2539
Lévomépromazine (maléate de)....2540
Lévométhadone (chlorhydrate de)....2541
Lévonorgestrel....2542
Lévothyroxine sodique 2543
Lichen d'Islande....1259
Lidocaïne 2544
Lidocaïne (chlorhydrate de)....2546
Lierre (feuille de)....1260
Lierre grimpant pour préparations homéopathiques.... 1401
Limpidité et degré d'opalescence des liquides (2.2.1.) 21
Lincomycine (chlorhydrate de) 2548
Lin (graine de) 1261
Lin (huile de) vierge 2547
Linoléiques (macrogolglycérides)....2583
Liothyronine sodique....2549
Liquide - chromatographie (2.2.29.).... 46
Liquides - degré de coloration (2.2.2.).... 22
Liquides - limpidité et degré d'opalescence (2.2.1)....21
Liquides (préparations) pour application cutanée 784
Liquides (préparations) pour instillation buccale, pulvérisation buccale ou pulvérisation sublinguale 780
Liquides (préparations) pour usage oral 785
Liquides (préparations vétérinaires) pour application cutanée....803
Lisinopril dihydraté 2550
Lithium (carbonate de) 2552
Lithium (citrate de)....2552
Livèche (racine de) 1262
L-Méthionine ([^{11}C]méthyl), solution injectable de 1068
Lobéline (chlorhydrate de)....2553
Lomustine....2554
Lopéramide (chlorhydrate de)....2555
Lopéramide (oxyde de) monohydraté....2557
Loratadine 2558
Lorazépam....2560
Losartan potassique....2561
Lovastatine 2563
Lufénurone anhydre pour usage vétérinaire....2565
Lymécycline....2567
Lynestrénol....2569
Lyophilisats oraux.... 772
Lysine (acétate de) 2570
Lysine (chlorhydrate de)....2571

M

Macrogol 15 (hydroxystéarate de)....2578
Macrogol 20 glycérol (monostéarate de) 2587
Macrogol 40 sorbitol (heptaoléate de) 2579
Macrogol 6 glycérol (caprylocaprate de) 2585
Macrogol (éther cétostéarylique de)....2575
Macrogol (éther laurique de)....2576
Macrogol (éther oléique de)....2576
Macrogol (éther stéarylique de)....2577
Macrogolglycérides caprylocapriques 2581
Macrogolglycérides lauriques....2582
Macrogolglycérides linoléiques....2583
Macrogolglycérides oléiques 2584
Macrogolglycérides stéariques....2584
Macrogolglycérol (cocoates de)....2586
Macrogolglycérol (hydroxystéarate de) 2586
Macrogolglycérol (ricinoléate de)....2588
Macrogol (oléate de)....2579
Macrogol - poly(alcool vinylique), copolymère greffé....1905
Macrogols....2589
Macrogol (stéarate de) 2580
Macrosalb-technétium (^{99m}Tc) (suspension injectable de).....1096
Magaldrate....2590
Magnésium (2.4.6.) 124
Magnésium (acétate de) tétrahydraté....2591
Magnésium (aspartate de) dihydraté 2592
Magnésium (carbonate de) léger 2593
Magnésium (carbonate de) lourd....2594
Magnésium (chlorure de) 4,5-hydraté 2595
Magnésium (chlorure de) hexahydraté 2595
Magnésium (citrate de) anhydre 2596
Magnésium (citrate de) dodécahydraté....2597
Magnésium (citrate de) nonahydraté....2597
Magnésium et métaux alcalino-terreux (2.4.7.) 124
Magnésium (gluconate de)....2598
Magnésium (glycérophosphate de) 2599
Magnésium (hydroxyde de)....2599
Magnésium (lactate de) dihydraté....2600
Magnésium (oxyde de) léger....2601
Magnésium (oxyde de) lourd....2601
Magnésium (peroxyde de) 2602
Magnésium (pidolate de)....2603
Magnésium (silicate de) et d'aluminium....1470
Magnésium (stéarate de) 2604
Magnésium (sulfate de) heptahydraté....2607
Magnésium (trisilicate de)....2607

Maïs (amidon de)........1479
Maïs (huile de) raffinée........2608
Maladie d'Aujeszky - vaccin inactivé pour le porc........946
Maladie d'Aujeszky - vaccin vivant pour le porc pour administration parentérale........996
Maladie de Carré - vaccin vivant pour le chien........998
Maladie de Carré - vaccin vivant pour mustélidés........999
Maladie de Marek - vaccin vivant........1000
Maladie de Newcastle (pseudopeste aviaire) - vaccin inactivé........960
Maladie de Newcastle (pseudopeste aviaire) - vaccin vivant........1010
Maladie des oeufs hardés - vaccin inactivé........948
Maladie hémorragique du lapin - vaccinin activé........950
Malathion........2609
Maléique (acide)........2610
Malique (acide)........2610
Maltitol........2611
Maltitol liquide........2612
Maltodextrine........2613
Mandarine (huile essentielle de)........1262
Manganèse (gluconate de)........2614
Manganèse (glycérophosphate de) hydraté........2615
Manganèse (sulfate de) monohydraté........2616
Mannheimiose bovine - vaccin inactivé........951
Mannheimiose des moutons - vaccin inactivé........952
Mannitol........2616
Maprotiline (chlorhydrate de)........2618
Marbofloxacine pour usage vétérinaire........2619
Marek (maladie) - vaccin vivant........1000
Marrube blanc (parties aériennes fleuries de)........1263
Masse moléculaire des dextrans - distribution (2.2.39.)........62
Masse - spectrométrie (2.2.43.)........70
Masse (uniformité de) de la dose délivrée par les récipients multidoses (2.9.27.)........322
Masse (uniformité de) des préparations unidoses (2.9.5.)........291
Masse volumique des solides par pycnométrie à gaz (2.9.23.)........316
Masse volumique d'un solide (2.2.42.)........69
Masse volumique vrac et masse volumique après tassement (2.9.34.)........335
Mastic........1265
Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) non plastifié pour conditionnement de formes pharmaceutiques sèches pour administration par voie orale (3.1.11.)........382
Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) non plastifié pour conditionnement des solutions aqueuses non injectables (3.1.10.)........380
Matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour récipients destinés à contenir les solutions aqueuses pour perfusion intraveineuse (3.1.14.)........387
Matériaux pour récipients destinés à contenir le sang humain et les produits du sang (3.1.1.)........359
Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients (3.1.)........359
Matricaire (extrait fluide de)........1265
Matricaire (fleur de)........1266
Matricaire (huile essentielle de)........1267
Mauve (feuille de)........1270
Mauve (fleur de)........1270
Mébendazole........2621
Mébrofénine - technétium (^{99m}Tc) (solution injectable de)........1097
Méclozine (dichlorhydrate de)........2622
Médicaments immunologiques à usage vétérinaire - substances d'origine animale utilisées pour la préparation (5.2.5.)........584
Médronate-technétium (^{99m}Tc) (solution injectable de)........1098
Médronique (acide) pour préparations radiopharmaceutiques........1067
Médroxyprogestérone (acétate de)........2623
Méfénamique (acide)........2625
Méfloquine (chlorhydrate de)........2626
Mégestrol (acétate de)........2628
Méglumine........2629
Mélaleuca (huile essentielle de)........1271
Mélange de plasma humain traité pour viro-inactivation........2951
Mélilot........1272
Mélisse (feuille de)........1273
Mélisse (feuille de), extrait sec de........1275
Méloxicam........2630
Ménadione........2631
Méningococcique groupe C - vaccin conjugué........815
Méningococcique - vaccin polyosidique........875
Mentha arvensis (huile essentielle partiellement démentholée de)........1276
Menthe poivrée (feuille de)........1277
Menthe poivrée (feuille de), extrait sec de........1278
Menthe poivrée (huile essentielle de)........1279
Menthol racémique........2632
Ményanthe........1280
Mépivacaïne (chlorhydrate de)........2633
Méprobamate........2634
Mépyramine (maléate de)........2635
Mercaptopurine........2636
Mercurique (chlorure)........2637
Méropénem trihydraté........2637
Mertiatide-technétium (^{99m}Tc) (solution injectable de)........1100
Mésalazine........2638
Mesna........2641
Mésocarpe et épicarpe d'orange amère........1299
Mestérolone........2642
Mestranol........2643
Mesure de la consistance par pénétrométrie (2.9.9.)........293
Métacrésol........2644
Métamizole sodique........2645
Métaux alcalino-terreux et magnésium (2.4.7.)........124
Métaux lourds (2.4.8.)........124
Métaux lourds dans les drogues végétales et dans les huiles grasses (2.4.27.)........140
Metformine (chlorhydrate de)........2646
Méthacrylate de butyle - copolymère basique........1899
Méthadone (chlorhydrate de)........2647
Méthanol........2648
Méthanol et 2-propanol - recherche (2.9.11.)........296
Méthaqualone........2649
Méthénamine........2650
Méthionine........2651
Méthionine ([^{11}C]méthyl), solution injectable de L-........1068
Méthionine, DL-........2652
Méthode du viscosimètre à chute de bille (2.2.49.)........88
Méthodes alternatives pour le contrôle de la qualité microbiologique (5.1.6.)........554
Méthodes biologiques (2.6.)........167
Méthodes de dosage (2.5.)........149
Méthodes de pharmacognosie (2.8.)........263
Méthodes de pharmacotechnie (2.9.)........279
Méthodes de préparation des produits stériles (5.1.1.)........549
Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration........1382
Méthodes immunochimiques (2.7.1.)........221
Méthodes physiques et physicochimiques (2.2.)........21
Méthotrexate........2653
Méthylatropine (bromure de)........2655
Méthylatropine (nitrate de)........2655
Méthylcellulose........2656
Méthyldopa........2658
Méthylène (bleu de)........2678
Méthylène (chlorure de)........2664
Méthyle (nicotinate de)........2659
Méthyle (parahydroxybenzoate de)........2660
Méthyle (parahydroxybenzoate de) sodique........2662
Méthylergométrine (maléate de)........2665
Méthyle (salicylate de)........2663
Méthylhydroxyéthylcellulose........2666
Méthylpentoses dans les vaccins polyosidiques (2.5.21.)........155
Méthylphénidate (chlorhydrate de)........2667
Méthylphénobarbital........2668
Méthylprednisolone........2669
Méthylprednisolone (acétate de)........2671
Méthylprednisolone (hydrogénosuccinate de)........2673

Index

Méthylpyrrolidone, *N*- 2675
Méthylrosanilinium (chlorure de) 2676
Méthyltestostérone 2677
Méthylthioninium (chlorure de) 2678
Métixène (chlorhydrate de) 2680
Métoclopramide 2681
Métoclopramide (chlorhydrate de) 2682
Métolazone 2683
Métoprolol (succinate de) 2684
Métoprolol (tartrate de) 2685
Métrifonate 2687
Métronidazole 2688
Métronidazole (benzoate de) 2689
Mexilétine (chlorhydrate de) 2691
Miansérine (chlorhydrate de) 2692
Miconazole 2694
Miconazole (nitrate de) 2695
Microbiologie - textes généraux (5.1.) 549
Microbiologique (qualité) des médicaments à base de plantes pour usage oral (5.1.8.) 567
Microbiologique (qualité) des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles (5.1.4.) 553
Microbiologique (qualité) des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles (5.1.4.) (5.8.) 675
Microbiologique (qualité) - méthodes alternatives (5.1.6.) 554
Microbiologique (titrage) des antibiotiques (2.7.2.) 222
Microdosage de l'eau (2.5.32.) 159
Microorganismes spécifiés - recherche (2.6.13.) 182
Microorganismes spécifiés - recherche (2.6.13.) (5.8.) 674
Microorganismes spécifiés - recherche dans les médicaments à base de plantes pour usage oral (2.6.31.) 216
Microscopie optique (2.9.37.) 341
Microscopie optique (2.9.37.) (5.8.) 674
Microsphères-technétium (^{99m}Tc) (suspension injectable de) 1101
Midazolam 2697
Miel 2698
Millepertuis 1281
Millepertuis (extrait sec quantifié de) 1282
Millepertuis pour préparations homéopathiques 1402
Minocycline (chlorhydrate de) dihydraté 2700
Minoxidil 2701
Mirtazapine 2702
Misoprostol 2704
Mitomycine 2705
Mitoxantrone (chlorhydrate de) 2707
Modafinil 2708
Molgramostim (solution concentrée de) 2709
Molsidomine 2712
Molybdate (^{99}Mo) de sodium (solution de) obtenu par fission 1084
Mométasone (furoate de) 2713
Monocytes - Essai d'activation des (2.6.30.) 211
Monoxyde (^{15}O) de carbone 1048
Monoxyde d'azote 1559
Monoxyde d'azote et dioxyde d'azote dans les gaz (2.5.26.) 157
Monoxyde de carbone 1710
Monoxyde de carbone dans les gaz (2.5.25.) 156
Morantel (hydrogénotartrate de) pour usage vétérinaire 2715
Morphine (chlorhydrate de) 2716
Morphine (sulfate de) 2718
Mouillabilité des solides poreux, notamment des poudres (2.9.45.) 352
Mousses intra-utérines 782
Mousses médicamenteuses 775
Mousses pour application cutanée 784
Mousses rectales 799
Mousses vaginales 803
Moxidectine pour usage vétérinaire 2720
Moxifloxacine (chlorhydrate de) 2722
Moxonidine 2723
Muco-adhésives (préparations) 781
Mupirocine 2724
Mupirocine calcique 2726
Mycobactéries (2.6.2.) 171
Mycophénolate mofétil 2727
Mycoplasma gallisepticum - vaccin inactivé 972
Mycoplasmes (2.6.7.) 171
myo-Inositol 2412
Myrrhe 1284
Myrrhe (teinture de) 1284
Myrtille (fruit frais de) 1285
Myrtille (fruit frais de), extrait sec purifié et titré de 1285
Myrtille (fruit sec de) 1287
Myxomatose pour le lapin - vaccin vivant 1002

N

Nabumétone 2733
N-Acétyltryptophane 1424
N-Acétyltyrosine 1426
Nadolol 2734
Nadroparine calcique 2735
Naftidrofuryl (hydrogénooxalate de) 2738
Nalidixique (acide) 2740
Naloxone (chlorhydrate de) dihydraté 2740
Naltrexone (chlorhydrate de) 2742
Nandrolone (décanoate de) 2743
Naphazoline (chlorhydrate de) 2745
Naphazoline (nitrate de) 2746
Naproxène 2747
Naproxène sodique 2749
Nasales (préparations) 787
Nébulisat de glucose liquide 2288
Nébulisat de gomme arabique 2305
Nécessaire de colle-fibrine 1896
Nécessaires pour la transfusion du sang et des produits du sang (3.2.6.) 405
Néohespéridine-dihydrochalcone 2751
Néomycine (sulfate de) 2752
Néostigmine (bromure de) 2754
Néostigmine (métilsulfate de) 2754
Néroli (huile essentielle de) 1288
Nétilmicine (sulfate de) 2755
Neurovirulence des vaccins viraux vivants - essai (2.6.18.) 195
Neurovirulence du vaccin poliomyélitique oral - essai (2.6.19.) 196
Névirapine anhydre 2756
Newcastle (maladie) (pseudopeste aviaire) - vaccin inactivé 960
Newcastle (maladie) (pseudopeste aviaire) - vaccin vivant 1010
Nicergoline 2757
Nicéthamide 2758
Nickel dans les huiles végétales hydrogénées (2.4.31.) 144
Nickel dans les polyols (2.4.15.) 128
Niclosamide anhydre 2759
Niclosamide monohydraté 2760
Nicotinamide 2761
Nicotine 2762
Nicotine (résinate de) 2763
Nicotinique (acide) 2764
Nifédipine 2766
Niflumique (acide) 2767
Nifuroxazide 2768
Nilutamide 2770
Nimésulide 2771
Nimodipine 2772
Nitrazépam 2773
Nitrendipine 2774
Nitrique (acide) 2775
Nitrofural 2776
Nitrofurantoïne 2777
Nizatidine 2777
N-Méthylpyrrolidone 2675
N,N-Diméthylaniline (2.4.26.) 139

Noix muscade (huile essentielle de) 1289
Nomégestrol (acétate de) 2779
Nonoxinol 9 2780
Noradrénaline (chlorhydrate de) 2780
Noradrénaline (tartrate de) 2782
Norépinéphrine (chlorhydrate de) 2780
Norépinéphrine (tartrate de) 2782
Noréthistérone 2783
Noréthistérone (acétate de) 2785
Norfloxacine 2786
Norgestimate 2787
Norgestrel 2788
Nortriptyline (chlorhydrate de) 2789
Noscapine 2791
Noscapine (chlorhydrate de) 2792
Notoginseng (racine de) 1290
Nucléiques (acides) - techniques d'amplification (2.6.21.) 197
Numération des cellules CD34/CD45+ dans les produits hématopoïétiques (2.7.23.) 250
Numération et viabilité des cellules nucléées (2.7.29.) 256
Nystatine 2793

O

Ochratoxine A - dosage dans les drogues végétales (2.8.22.) 274
Octoxinol 10 2797
Octyldodécanol 2797
Octyle (gallate d') 2798
Odeur (2.3.4.) 119
Odeur et saveur des huiles essentielles (2.8.8.) 264
Ofloxacine 2799
Oléique (acide) 2800
Oléique (alcool) 2800
Oléiques (macrogolglycérides) 2584
Oléorésine raffinée et quantifiée de piment de Cayenne 1314
Oléorésines 734
Olive (huile d') raffinée 2801
Olive (huile d') vierge 2802
Olivier (feuille d') 1292
Olivier (feuille d'), extrait sec de 1293
Olsalazine sodique 2803
Oméga-3 (acides), huile de poisson riche en 2954
Oméga-3 (acides), huiles riches en - composition en acides gras (2.4.29.) 142
Oméga-3 (esters éthyliques 60 d'acides) 2805
Oméga-3 (esters éthyliques 90 d'acides) 2807
Oméga-3 (triglycérides d'acides) 2809
Oméprazole 2811
Oméprazole magnésique 2813
Oméprazole sodique 2814
Onagre (huile d') raffinée 2815
Ondansétron (chlorhydrate d') dihydraté 2816
Opalescence (degré d') des liquides (2.2.1.) 21
Ophtalmiques (préparations) 788
Opium brut 1294
Opium (extrait sec titré d') 1295
Opium (poudre titrée d') 1296
Opium (teinture titrée d') 1297
Orales (poudres) 776
Oral (préparations liquides pour usage) 785
Oral (usage) - contrôle microbiologique des médicaments à base de plantes (2.6.31.) 216
Oral (usage) - qualité microbiologique des médicaments à base de plantes (5.1.8.) 567
Orange amère (épicarpe et de mésocarpe d'), teinture d' 1298
Orange amère (épicarpe et mésocarpe d') 1299
Orange douce (huile essentielle d') 1300
Oranger amer (fleur d') 1301
Oranger amer (fleur d'), huile essentielle de 1288
Orbifloxacine pour usage vétérinaire 2818
Orciprénaline (sulfate d') 2819
Oreillons, rougeoleux et rubéoleux - vaccin vivant 891
Oreillons, rougeoleux, rubéoleux et varicelleux - vaccin vivant 892
Oreillons - vaccin vivant 910
Organes (solution pour conservation d') 3173
Origan 1303
Orphénadrine (chlorhydrate d') 2821
Orphénadrine (citrate d') 2822
Orthosiphon 1304
Ortie dioïque pour préparations homéopathiques 1402
Ortie (feuille d') 1306
Osmolalité (2.2.35.) 59
Ouabaïne 2823
Ouate viscose hydrophile 2824
Ovules 802
Ovules et suppositoires - désagrégation (2.9.2.) 281
Oxacilline sodique monohydratée 2825
Oxaliplatine 2828
Oxazépam 2830
Oxéladine (hydrogénocitrate d') 2831
Oxfendazole pour usage vétérinaire 2833
Oxine indiée (^{111}In) (solution d') 1070
Oxitropium (bromure d') 2834
Oxolinique (acide) 2835
Oxprénolol (chlorhydrate d') 2836
Oxybuprocaïne (chlorhydrate d') 2837
Oxybutynine (chlorhydrate d') 2838
Oxycodone (chlorhydrate d') 2839
Oxydantes (substances) (2.5.30.) 158
Oxyde d'éthylène et dioxane (2.4.25.) 138
Oxygène 2841
Oxygène (^{15}O) 1071
Oxygène - combustion (2.5.10.) 152
Oxygène dans les gaz (2.5.27.) 158
Oxymétazoline (chlorhydrate d') 2841
Oxytétracycline (chlorhydrate d') 2843
Oxytétracycline dihydratée 2845
Oxytocine 2846
Oxytocine (solution concentrée d') 2847

P

Paclitaxel 2851
Palmitique (acide) 2854
Pamidronate disodique pentahydraté 2854
Pancréas (poudre de) 2855
Pancuronium (bromure de) 2858
Panleucopénie infectieuse du chat - vaccin inactivé 954
Panleucopénie infectieuse du chat - vaccin vivant 1005
Pantoprazole sodique sesquihydraté 2859
Papavérine (chlorhydrate de) 2860
Papier - chromatographie (2.2.26.) 42
Papillomavirus humain (ADNr) - vaccin 857
Paracétamol 2862
Paraffine liquide 2863
Paraffine liquide légère 2864
Paraffine solide 2865
Parahydroxybenzoate de butyle 1655
Parahydroxybenzoate de méthyle 2660
Parahydroxybenzoate de méthyle sodique 2662
Parahydroxybenzoate de propyle 3021
Parahydroxybenzoate de propyle sodique 3023
Parahydroxybenzoate d'éthyle 2136
Parahydroxybenzoate d'éthyle sodique 2137
Parainfluenza (virus) canin - vaccin vivant 1022
Paraldéhyde 2865
Paramyxovirus aviaire 3 - vaccin inactivé 977
Parentérales (préparations) 790
Parentérales (préparations) - essai du volume extractible (2.9.17.) 299
Parentérales (préparations) - essai du volume extractible (2.9.17.) (5.8.) 674
Parnaparine sodique 2866
Paroxétine (chlorhydrate de) anhydre 2866

Paroxétine (chlorhydrate de) hémihydraté 2869
Particules fines dans les préparations pour inhalation - évaluation aérodynamique (2.9.18.) 300
Particules non visibles (2.9.19.) 313
Particules visibles (2.9.20.) 315
Partie aérienne de pissenlit (racine et) 1318
Parties aériennes de fenouil amer (huile essentielle des) 1222
Parties aériennes d'éphédra 1217
Parties aériennes fleuries d'Echinacea purpurea 1210
Parties aériennes fleuries de marrube blanc 1263
Parvovirose canine - vaccin inactivé 955
Parvovirose canine - vaccin vivant 1006
Parvovirose porcine - vaccin inactivé 956
Passiflore 1307
Passiflore (extrait sec de) 1308
Pasteurellose des moutons - vaccin inactivé 958
Pastilles et pâtes à sucer 781
Pâtes 801
Pâtes et pastilles à sucer 781
Péfloxacine (mésilate de) dihydraté 2870
Pélargonium (racine de) 1309
Penbutolol (sulfate de) 2872
Pénétrométrie - mesure de la consistance (2.9.9.) 293
Pénicillamine 2873
Pensée sauvage (parties aériennes fleuries de) 1309
Pentaérythrityle (tétranitrate de) dilué 2875
Pentamidine (diisétionate de) 2877
Pentazocine 2878
Pentazocine (chlorhydrate de) 2878
Pentazocine (lactate de) 2879
Pentétate (calcium) de sodium pour préparations radiopharmaceutiques 1072
Pentétate d'indium (^{111}In) (solution injectable de) 1062
Pentétate-technétium (^{99m}Tc) (solution injectable de) 1102
Pentobarbital 2880
Pentobarbital sodique 2881
Pentoxifylline 2882
Pentoxyvérine (hydrogénocitrate de) 2883
Pepsine (poudre de) 2884
Peptides synthétiques - dosage de l'acide acétique (2.5.34.) 163
Peptidique - cartographie (2.2.55.) 90
Peptidique - cartographie (2.2.55.) (5.8.) 673
Pergolide (mésilate de) 2886
Périndopril *tert*-butylamine 2887
Peroxyde de benzoyle hydraté 2890
Peroxyde d'hydrogène, solution à 30 pour cent de 2364
Peroxyde d'hydrogène, solution à 3 pour cent de 2364
Peroxyde - indice (2.5.5.) 150
Perphénazine 2891
Perte à la dessiccation (2.2.32.) 53
Perte à la dessiccation des extraits (2.8.17.) 269
Pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium (solution injectable de) non obtenu par fission 1086
Pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium (solution injectable de) obtenu par fission 1087
Peste du canard - vaccin vivant 1007
Peste porcine classique - vaccin vivant préparé sur cultures celluraires 1009
Pesticides - résidus (2.8.13.) 266
Pétales de coquelicot 1202
Péthidine (chlorhydrate de) 2892
Petite centaurée 1192
Petit houx 1311
Pharmacognosie - méthodes (2.8.) 263
Pharmacotechnie - méthodes (2.9.) 279
Phase gazeuse - chromatographie (2.2.28.) 44
Phase supercritique - chromatographie (2.2.45.) 74
pH - détermination potentiométrique (2.2.3.) 24
Phénazone 2894
Phéniramine (maléate de) 2895
Phénobarbital 2896
Phénobarbital sodique 2897
Phénol 2898
Phénol dans les immunosérums et les vaccins (2.5.15.) 153
Phénolphtaléine 2898
Phénolsulfonephtaléine 2899
Phénothiazines - identification par chromatographie sur couche mince (2.3.3.) 119
Phénoxyéthanol 2900
Phénoxyméthylpénicilline 2901
Phénoxyméthylpénicilline potassique 2903
Phentolamine (mésilate de) 2904
Phénylalanine 2906
Phénylbutazone 2907
Phényléphrine 2908
Phényléphrine (chlorhydrate de) 2909
Phénylmercure (acétate de) 2911
Phénylmercure (borate de) 2911
Phénylmercure (nitrate de) 2912
Phénylpropanolamine (chlorhydrate de) 2912
Phénytoïne 2913
Phénytoïne sodique 2915
Phloroglucinol anhydre 2916
Phloroglucinol dihydraté 2918
Pholcodine 2920
Phosphate (^{32}P) de sodium (solution injectable de) 1088
Phosphate de tri-*n*-butyle 3363
Phosphate dipotassique 2921
Phosphate disodique anhydre 2922
Phosphate disodique dihydraté 2922
Phosphate disodique dodécahydraté 2923
Phosphate monopotassique 2923
Phosphate monosodique dihydraté 2924
Phosphates (2.4.11.) 128
Phosphate tricalcique 2924
Phosphore dans les vaccins polyosidiques (2.5.18.) 154
Phosphorique (acide) concentré 2925
Phosphorique (acide) dilué 2926
Phtalylsulfathiazol 2926
Physostigmine (salicylate de) 2108
Physostigmine (sulfate de) 2109
Phytoménadione 2927
Phytostérol 2928
Picotamide (monohydrate de) 2930
Pilocarpine (chlorhydrate de) 2930
Pilocarpine (nitrate de) 2932
Piment de Cayenne 1312
Piment de Cayenne (oléorésine raffinée et quantifiée de) 1314
Piment de Cayenne (teinture titrée de) 1315
Pimobendane 2933
Pimozide 2934
Pin de montagne (huile essentielle de) 1316
Pindolol 2935
Pin sylvestre (huile essentielle de) 1317
Pipémidique (acide) trihydraté 2937
Pipéracilline 2937
Pipéracilline sodique 2939
Pipérazine (adipate de) 2941
Pipérazine (citrate de) 2942
Pipérazine (hydrate de) 2942
Piracétam 2943
Pirenzépine (dichlorhydrate de) monohydraté 2944
Pirétanide 2946
Piroxicam 2947
Pissenlit (partie aérienne et racine de) 1318
Pissenlit (racine de) 1319
Pivampicilline 2948
Pivmécillinam (chlorhydrate de) 2950
Plantain lancéolé 1320
Plantes 731
Plantes - détermination des huiles essentielles (2.8.12.) 265
Plantes - détermination des tanins (2.8.14.) 267
Plantes - dosage de l'aflatoxine B_1 (2.8.18.) 269
Plantes - dosage de l'ochratoxine A (2.8.22.) 274
Plantes - échantillonnage et préparation d'échantillons (2.8.20.) 270

Plantes - examen microscopique (2.8.23.) 275
Plantes (médicaments pour usage oral à base de) - contrôle microbiologique (2.6.31.) 216
Plantes (médicaments pour usage oral à base de) - qualité microbiologique (5.1.8.) 567
Plantes - métaux lourds dans les huiles grasses et (2.4.27.)... 140
Plantes pour préparations homéopathiques............ 1381
Plantes pour tisanes 743
Plantes (préparations à base de) 743
Plasma à couplage inductif - spectrométrie de masse............ 102
Plasma à couplage inductif - spectrométrie d'émission atomique (2.2.57.) 101
Plasma humain (mélange de) traité pour viro-inactivation... 2951
Plasma humain pour fractionnement............ 2953
Plasmine - dosage de l'inhibiteur humain (2.7.25.) 253
Plastique (matière) - récipients destinés au conditionnement des solutions aqueuses pour perfusion (3.2.2.1.) 401
Plastique (matière) - récipients et fermetures pour usage pharmaceutique (3.2.2.) 400
Plastique (matière) - récipients stériles pour le sang humain et les produits du sang (3.2.3.) 401
Plastique (matière) - seringues non réutilisables, stériles (3.2.8.) 406
Plastiques (additifs) (3.1.13.) 384
Plomb dans les sucres (2.4.10.)............ 128
Pneumococcique - vaccin polyosidique............ 877
Pneumococcique - vaccin polyosidique conjugué adsorbé..... 878
Pneumonie enzootique porcine - vaccin inactivé............ 959
Point d'ébullition (2.2.12.) 31
Point de fusion - méthode au tube capillaire (2.2.14.) 32
Point de fusion - méthode au tube capillaire ouvert (2.2.15.).. 32
Point de fusion - méthode de la fusion instantanée (2.2.16.)... 33
Point de goutte (2.2.17.) 33
Point de solidification (2.2.18.) 34
Pois (amidon de)............ 1479
Poisson (huile de) riche en acides oméga-3 2954
Poliomyélitique (inactivé), diphtérique et tétanique, vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)............ 855
Poliomyélitique (inactivé), diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé............ 833
Poliomyélitique (inactivé), diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé 844
Poliomyélitique (inactivé), diphtérique, tétanique, coquelucheux et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé.......... 849
Poliomyélitique (inactivé), diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé), vaccin adsorbé .. 840
Poliomyélitique (inactivé), diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)............ 842
Poliomyélitique (inactivé), diphtérique, tétanique et coquelucheux - vaccin adsorbé............ 847
Poliomyélitique - vaccin inactivé............ 880
Poliomyélitique (vaccin) inactivé - titrage de l'activité *in vivo* (2.7.20.) 247
Poliomyélitique - vaccin oral............ 883
Poloxamères 2956
Poly(acétate de vinyle) 2958
Poly(acétate de vinyle) (dispersion de) à 30 pour cent.......... 2959
Polyacrylate (dispersion de) à 30 pour cent 2960
Poly(alcool vinylique) 2961
Poly(alcool vinylique) - macrogol, copolymère greffé 1905
Poly(chlorure de vinyle) non plastifié (matériaux à base de) pour conditionnement de formes pharmaceutiques sèches pour administration par voie orale (3.1.11.) 382
Poly(chlorure de vinyle) non plastifié (matériaux à base de) pour conditionnement des solutions aqueuses non injectables (3.1.10.) 380
Poly(chlorure de vinyle) plastifié (matériaux à base de) pour récipients destinés à contenir le sang humain et les produits du sang (3.1.1.1.)............ 359
Poly(chlorure de vinyle) plastifié (matériaux à base de) pour récipients destinés à contenir les solutions aqueuses pour perfusion intraveineuse (3.1.14.)............ 387
Poly(chlorure de vinyle) plastifié (matériaux à base de) pour tubulures utilisées dans les nécessaires pour transfusion du sang et des composants sanguins (3.1.1.2.)............ 362
Poly(chlorure de vinyle) plastifié (récipients stériles en matériau à base de) pour le sang humain, et renfermant une solution anticoagulante (3.2.5.) 404
Poly(chlorure de vinyle) plastifié (récipients vides et stériles en matériau à base de) pour le sang humain et les produits du sang (3.2.4.)............ 403
Poly(éthylène - acétate de vinyle) pour récipients et tubulures destinés aux préparations pour l'alimentation parentérale totale (3.1.7.) 376
Polyéthylène avec additifs pour récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques (3.1.5.)............ 369
Polyéthylèneglycols 2589
Polyéthylène sans additif pour récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques (3.1.4.)............ 368
Polygala (racine de) 1322
Polymorphisme (5.9.) 679
Polymyxine B (sulfate de)............ 2962
Polyoléfines (3.1.3.) 364
Polyols - essai limite du nickel (2.4.15.) 128
Polypropylène pour récipients et fermetures destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques (3.1.6.)............ 373
Polysorbate 20 2963
Polysorbate 40 2964
Polysorbate 60 2965
Polysorbate 80 2966
Poly(téréphtalate d'éthylène) pour récipients pour préparations à usage non parentéral (3.1.15.)............ 389
Polyvidone 2982
Polyvidone iodée 2984
Pommades 800
Pomme de terre (amidon de)............ 1480
Porosimétrie au mercure - porosité et distribution de la taille des pores des solides (2.9.32.) 327
Porosité et distribution de la taille des pores des solides par porosimétrie au mercure (2.9.32.)............ 327
Potassium (2.4.12.) 128
Potassium (acétate de)............ 2967
Potassium (bicarbonate de) 2968
Potassium (bromure de) 2969
Potassium (carbonate de)............ 2969
Potassium (chlorure de) 2970
Potassium (citrate de) 2971
Potassium (clavulanate de) 2971
Potassium (clavulanate de) dilué............ 2973
Potassium (dihydrogénophosphate de)............ 2923
Potassium et de sodium (tartrate de) tétrahydraté 2975
Potassium (hydrogénophosphate de)............ 2921
Potassium (hydrogénotartrate de) 2976
Potassium (hydroxyde de)............ 2976
Potassium (iodure de) 2977
Potassium (métabisulfite de)............ 2978
Potassium (nitrate de)............ 2978
Potassium (perchlorate de)............ 2979
Potassium (permanganate de)............ 2980
Potassium (sorbate de) 2980
Potassium (sulfate de)............ 2981
Potentiométrique - titrage (2.2.20.)............ 35
Poudre d'ail 1137
Poudre de pancréas 2855
Poudre de pepsine 2884
Poudres - aptitude à l'écoulement (2.9.36.)............ 338
Poudres - aptitude à l'écoulement (2.9.36) (5.8.) 674
Poudres auriculaires............ 778

Poudres - classification granulométrique par tamisage (2.9.12.) ... 296
Poudres effervescentes ... 776
Poudres et comprimés pour solutions ou suspensions rectales ... 799
Poudres et granulés pour sirops ... 786
Poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables ... 786
Poudres - finesse (2.9.35.) ... 337
Poudres - mouillabilité des solides poreux (2.9.45.) ... 352
Poudres nasales ... 788
Poudres orales ... 776
Poudres pour application cutanée ... 776
Poudres pour collyres et poudres pour solutions pour lavage ophtalmique ... 789
Poudres pour gouttes buvables ... 786
Poudres pour inhalation ... 796
Poudres pour injection ou pour perfusion ... 792
Poudre titrée de belladone ... 1167
Poudre titrée de stramoine ... 1359
Poudre titrée d'ipécacuanha ... 1252
Poudre titrée d'opium ... 1296
Poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés - élevages pour la production et le contrôle de qualité des vaccins (5.2.2.) ... 575
Pouvoir rotatoire (2.2.7.) ... 26
Povidone ... 2982
Povidone iodée ... 2984
Pramipexole (dichlorhydrate de) monohydraté ... 2985
Pravastatine sodique ... 2986
Prazépam ... 2988
Praziquantel ... 2989
Prazosine (chlorhydrate de) ... 2990
Prednicarbate ... 2991
Prednisolone ... 2992
Prednisolone (acétate de) ... 2993
Prednisolone (phosphate sodique de) ... 2995
Prednisolone (pivalate de) ... 2996
Prednisone ... 2997
Prêle (tige de) ... 1322
Prémélanges pour aliments médicamenteux pour usage vétérinaire ... 777
Préparation injectable d'insuline biphasique ... 2415
Préparation injectable d'insuline-isophane ... 2420
Préparation injectable d'insuline-isophane biphasique ... 2420
Préparation injectable d'insuline soluble ... 2427
Préparations à base de drogues végétales ... 743
Préparations à diluer pour injection ou pour perfusion ... 792
Préparations auriculaires ... 777
Préparations auriculaires semi-solides ... 778
Préparations buccales ... 779
Préparations buccales semi-solides ... 780
Préparations concentrées pour balnéation ... 803
Préparations homéopathiques ... 1391
Préparations homéopathiques (abeille domestique pour) ... 1393
Préparations homéopathiques (ail pour) ... 1394
Préparations homéopathiques (anacardier d'Orient pour) ... 1395
Préparations homéopathiques (arsénieux (anhydride) pour) ... 1396
Préparations homéopathiques (baryum (chlorure de) dihydraté pour) ... 1396
Préparations homéopathiques (cadmium (sulfate de) hydraté pour) ... 1397
Préparations homéopathiques (calcium (iodure de) tétrahydraté pour) ... 1397
Préparations homéopathiques (cuivre (acétate de) monohydraté pour) ... 1398
Préparations homéopathiques (cuivre pour) ... 1398
Préparations homéopathiques (drogues végétales pour) ... 1381
Préparations homéopathiques (fer pour) ... 1399
Préparations homéopathiques (jusquiame noire pour) ... 1400
Préparations homéopathiques (lierre grimpant pour) ... 1401
Préparations homéopathiques (millepertuis pour) ... 1402
Préparations homéopathiques (ortie dioïque pour) ... 1402
Préparations homéopathiques (safran pour) ... 1403
Préparations homéopathiques (teintures mères pour) ... 1392
Préparations injectables ... 791
Préparations injectables d'insuline ... 2425
Préparations intramammaires pour usage vétérinaire ... 781
Préparations intra-utérines pour usage vétérinaire ... 782
Préparations intra-utérines semi-solides ... 782
Préparations liquides pour application cutanée ... 784
Préparations liquides pour inhalation ... 794
Préparations liquides pour instillation buccale, pulvérisation buccale ou pulvérisation sublinguale ... 780
Préparations liquides pour instillation ou pulvérisation auriculaire ... 778
Préparations liquides pour instillation ou pulvérisation nasale ... 787
Préparations liquides pour lavage auriculaire ... 778
Préparations liquides pour usage oral ... 785
Préparations muco-adhésives ... 781
Préparations nasales ... 787
Préparations nasales semi-solides ... 788
Préparations ophtalmiques ... 788
Préparations ophtalmiques semi-solides ... 790
Préparations parentérales ... 790
Préparations parentérales - essai du volume extractible (2.9.17.) ... 299
Préparations parentérales - essai du volume extractible (2.9.17.) (5.8.) ... 674
Préparations pharmaceutiques et substances pour usage pharmaceutique non stériles - qualité microbiologique (5.1.4.) ... 553
Préparations pharmaceutiques et substances pour usage pharmaceutique non stériles - qualité microbiologique (5.1.4.) (5.8.) ... 675
Préparations pharmaceutiques pressurisées ... 793
Préparations pour inhalation ... 793
Préparations pour inhalation : évaluation aérodynamique des particules fines (2.9.18.) ... 300
Préparations pour irrigation ... 797
Préparations pour lavage mammaire ... 804
Préparations pour perfusion ... 792
Préparations pour pour-on ... 803
Préparations pour pulvérisation ... 804
Préparations pour pulvérisation mammaire ... 804
Préparations pour spot-on ... 804
Préparations pour trempage mammaire ... 804
Préparations radiopharmaceutiques ... 744
Préparations radiopharmaceutiques, acide médronique pour ... 1067
Préparations radiopharmaceutiques, calcium pentétate de sodium pour ... 1072
Préparations radiopharmaceutiques, sulfate d'iobenguane pour ... 1065
Préparations radiopharmaceutiques, triflate de tétra-*O*-acétyl-mannose ... 1108
Préparations rectales ... 798
Préparations rectales semi-solides ... 799
Préparations semi-solides pour application cutanée ... 799
Préparations unidoses - uniformité (2.9.40.) ... 345
Préparations unidoses - uniformité de masse (2.9.5.) ... 291
Préparations unidoses - uniformité de teneur (2.9.6.) ... 292
Préparations vaginales ... 801
Préparations vaginales semi-solides ... 803
Préparations vétérinaires liquides pour application cutanée ... 803
Prescriptions générales (1.) ... 3
Pressurisées (préparations pharmaceutiques) ... 793
Prilocaïne ... 2999
Prilocaïne (chlorhydrate de) ... 3000
Primaquine (diphosphate de) ... 3002
Primevère (racine de) ... 1323
Primidone ... 3003
Probénécide ... 3004
Procaïnamide (chlorhydrate de) ... 3005

Procaïne (chlorhydrate de) 3005
Proche infrarouge - spectrophotométrie (2.2.40.) 64
Prochlorpérazine (maléate de) 3006
Produits allergènes 750
Produits cellulaires - contrôle microbiologique (2.6.27.) 210
Produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales 752
Produits de fermentation 752
Produits hématopoïétiques - numération des cellules CD34/CD45+ (2.7.23.) 250
Produits obtenus par la méthode dite de l'ADN recombinant .. 727
Produits stériles - méthodes de préparation (5.1.1.) 549
Progéniteurs hématopoïétiques humains formant colonie - titrage (2.7.28.) 255
Progestérone 3007
Proguanil (chlorhydrate de) 3008
Proline 3009
Promazine (chlorhydrate de) 3010
Prométhazine (chlorhydrate de) 3011
Propacétamol (chlorhydrate de) 3012
Propafénone (chlorhydrate de) 3014
Propanol 3015
Propanol et méthanol - recherche, 2- (2.9.11.) 296
Propanthéline (bromure de) 3017
Propofol 3018
Propranolol (chlorhydrate de) 3019
Propyle (gallate de) 3020
Propylèneglycol 3024
Propylèneglycol (dicaprylocaprate de) 3025
Propylèneglycol (dilaurate de) 3025
Propylèneglycol (monolaurate de) 3026
Propylèneglycol (monopalmitostéarate de) 3027
Propylèneglycol (monostéarate de) 3027
Propyle (parahydroxybenzoate de) 3021
Propyle (parahydroxybenzoate de) sodique 3023
Propylthiouracile 3028
Propyphénazone 3029
Protamine (chlorhydrate de) 3030
Protamine (sulfate de) 3031
Protéinase (α-1-)-dosage de l'inhibiteur humain (2.7.32.) 259
Protéinase (inhibiteur humain d'α-1-) 2411
Protéine C humaine - dosage (2.7.30.) 258
Protéines dans les vaccins polyosidiques (2.5.16.) 153
Protéine S humaine - dosage (2.7.31.) 259
Protéines totales (2.5.33.) 159
Prothrombique (complexe) humain 1898
Protiréline 3032
Protoxyde d'azote 1560
Protoxyde d'azote dans les gaz (2.5.35.) 163
Proxyphylline 3034
Prunier d'Afrique (écorce de) 1324
Pseudoéphédrine (chlorhydrate de) 3034
Pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle) - vaccin inactivé 960
Pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle) - vaccin vivant .. 1010
Psyllium (graine de) 1325
Pyrantel (embonate de) 3036
Pyrazinamide 3037
Pyridostigmine (bromure de) 3037
Pyridoxine (chlorhydrate de) 3038
Pyriméthamine 3040
Pyrogènes (2.6.8.) 176
Pyrrolidone 3041

Q

Qualité microbiologique des médicaments à base de plantes pour usage oral (5.1.8.) 567
Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles (5.1.4.) 553
Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles (5.1.4.) (5.8.) 675
Qualité microbiologique - méthodes alternatives (5.1.6.) 554
Quinidine (sulfate de) 3045
Quinine (chlorhydrate de) 3046
Quinine (sulfate de) 3048
Quinquina 1325
Quinquina (extrait fluide titré de) 1326

R

Rabique (immunoglobuline humaine) 2403
Rabique - vaccin inactivé pour usage vétérinaire 980
Rabique - vaccin pour usage humain préparé sur cultures cellulaires 888
Racécadotril 3053
Racine d'angélique 1141
Racine d'astragalus mongholicus 1152
Racine de bugrane 1179
Racine d'Echinacea angustifolia 1206
Racine d'Echinacea pallida 1208
Racine d'Echinacea purpurea 1211
Racine de gentiane 1231
Racine de guimauve 1243
Racine de livèche 1262
Racine de pélargonium 1309
Racine de pissenlit 1319
Racine de pissenlit (partie aérienne et) 1318
Racine de polygala 1322
Racine de primevère 1323
Racine de ratanhia 1328
Racine de réglisse 1331
Racine de sanguisorbe 1339
Racine de stéphania 1356
Racine de valériane 1370
Racine de valériane divisée 1371
Racine d'harpagophyton 1246
Racine d'ipécacuanha 1253
Raclopride ([^{11}C]méthoxy), solution injectable de 1073
Radionucléides, tableau des caractéristiques (5.7.) 663
Radiopharmaceutiques (préparations) 744
Rage - vaccin vivant oral pour renards 1024
Raloxifène (chlorhydrate de) 3054
Raman, spectrométrie (2.2.48.) 86
Ramipril 3056
Ramolissement (temps de) des suppositoires lipophiles (2.9.22.) 315
Ramon (titrage de) - indice de floculation (Lf) des toxines et anatoxines diphtériques et tétaniques (titrage de Ramon) (2.7.27.) 254
Ranitidine (chlorhydrate de) 3058
Ratanhia (racine de) 1328
Ratanhia (teinture de) 1328
Réactifs (4.) 413
Réactifs (4.1.1.) 413
Réactifs, solutions étalons et solutions tampons (4.1.) 413
Réactions d'identité des ions et des groupes fonctionnels (2.3.1.) 115
Recherche des anticorps anti-D dans l'immunoglobuline humaine pour administration par voie intraveineuse (2.6.26.) 209
Recherche du méthanol et du 2-propanol (2.9.11.) 296
Récipients (3.2.) 395
Récipients destinés à contenir le sang humain et les produits du sang - matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié (3.1.1.1.) 359
Récipients destinés à contenir les solutions aqueuses pour perfusion invtraveineuse - matériaux à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié (3.1.14.) 387
Récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques - polyéthylène avec additifs (3.1.5.) 369

Récipients destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques - polyéthylène sans additif (3.1.4.)....368
Récipients de verre pour usage pharmaceutique (3.2.1.) 395
Récipients et fermetures destinés aux préparations parentérales et aux préparations ophtalmiques - polypropylène (3.1.6.)..373
Récipients et fermetures en matière plastique pour usage pharmaceutique (3.2.2.) 400
Récipients et tubulures destinés aux préparations pour l'alimentation parentérale totale - poly(éthylène-acétate de vinyle) (3.1.7.)....376
Récipients pour préparations à usage non parentéral, poly(téréphtalate d'éthylène) (3.1.15.)....389
Récipients stériles en matériau à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour le sang humain, et renfermant une solution anticoagulante (3.2.5.)....404
Récipients stériles en matière plastique pour le sang humain et les produits du sang (3.2.3.)....401
Récipients vides et stériles en matériau à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié pour le sang humain et les produits du sang (3.2.4.) 403
Recommandations pour la réalisation de l'essai des endotoxines bactériennes (5.1.10.)....568
Recommandations relatives à l'essai de dissolution (5.17.1.).. 721
Recommandations relatives aux méthodes d'essai des formes pharmaceutiques (5.17.) 721
Rectales (préparations)....798
Réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (5.2.8.)....588
Référence (étalons de) (5.12.)....693
Réfraction - indice (2.2.6.) 26
Réglisse (extrait fluide éthanolique titré de) 1329
Réglisse (extrait sec de) pour aromatisation....1330
Réglisse (racine de)....1331
Reine des prés (sommité fleurie de) 1332
Renouée des oiseaux....1333
Répaglinide....3060
Réserpine....3061
Résidu d'évaporation des huiles essentielles (2.8.9.)....264
Résidus de pesticides (2.8.13.) 266
Résidu sec des extraits (2.8.16.)....269
Résinate de nicotine....2763
Résistance à la rupture des comprimés (2.9.8.) 293
Résonance magnétique nucléaire - spectrométrie (2.2.33.)....53
Résorcinol....3062
Rhénium (sulfure de) colloïdal (solution injectable de) et de technétium (^{99m}Tc) 1107
Rhinite atrophique progressive du porc - vaccin inactivé 962
Rhinotrachéite infectieuse bovine - vaccin vivant....1012
Rhinotrachéite virale du chat - vaccin inactivé 964
Rhinotrachéite virale du chat - vaccin vivant....1014
Rhizome de bistorte 1171
Rhizome de chiendent 1197
Rhubarbe 1334
Ribavirine....3063
Riboflavine....3064
Riboflavine (phosphate sodique de) 3066
Ribose dans les vaccins polyosidiques (2.5.31.) 159
Ricin (huile de) hydrogénée....3067
Ricin (huile de) hydrogénée polyoxyéthylénée....2586
Ricin (huile de) raffinée....3068
Ricin (huile de) vierge....3069
Rifabutine 3070
Rifampicine 3071
Rifamycine sodique....3072
Rifaximine....3074
Rilménidine (dihydrogénophosphate de) 3075
Rispéridone 3076
Ritonavir 3078
Riz (amidon de) 1480
Rocuronium (bromure de) 3081
Romarin....1335
Romarin (huile essentielle de)....1336
Ropivacaïne (chlorhydrate de) monohydraté....3083
Rotatif (viscosimètre) - détermination de la viscosité (2.2.10.).. 28
Rotatoire - pouvoir (2.2.7.) 26
Rotavirus-vaccin vivant oral....912
Rougeoleuse (immunoglobuline humaine) 2404
Rougeoleux, des oreillons et rubéoleux - vaccin vivant....891
Rougeoleux, des oreillons, rubéoleux et varicelleux - vaccin vivant 892
Rougeoleux - vaccin vivant....893
Rouget du porc - vaccin inactivé....978
Roxithromycine 3085
RRR-α-Tocophérol 3329
RRR-α-Tocophéryle (acétate de)....3332
RRR-α-Tocophéryle (hydrogénosuccinate de)....3337
Rubéoleuse (immunoglobuline humaine) 2405
Rubéoleux, rougeoleux, des oreillons et varicelleux - vaccin vivant 892
Rubéoleux, rougeoleux et des oreillons - vaccin vivant....891
Rubéoleux - vaccin vivant....894
Rubrique Caractères dans les monographies (5.11.)....689
Rutoside trihydraté....3087

S

Sabal (fruit de)....1337
Saccharine 3091
Saccharine sodique....3092
Saccharose....3093
Saccharose (monopalmitate de)....3094
Saccharose (stéarate de)....3095
Safran pour préparations homéopathiques 1403
Salbutamol 3097
Salbutamol (sulfate de)....3099
Salicaire....1338
Salicylique (acide) 3101
Salmétérol (xinafoate de) 3102
Salmonellose à Salmonella Enteritidis pour le poulet - vaccin inactivé 966
Salmonellose à Salmonella Typhimurium pour le poulet - vaccin inactivé 967
Sang et produits du sang - nécessaire pour transfusion (3.2.6.) 405
Sang humain et produits du sang - matériaux pour récipients (3.1.1.)....359
Sang humain et produits du sang - récipients stériles en matière plastique (3.2.3.)....401
Sang humain et produits du sang - récipients vides et stériles en matériau à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié (3.2.4.) 403
Sang humain - récipients stériles en matériau à base de poly(chlorure de vinyle) plastifié, et renfermant une solution anticoagulante (3.2.5.)....404
Sang humain (solutions anticoagulantes et de conservation du) 3169
Sanguisorbe (racine de)....1339
Saponification - indice (2.5.6.)....151
Saquinavir (mésilate de) 3104
Sarrasin 1340
Sauge d'Espagne (huile essentielle de)....1341
Sauge officinale (feuille de) 1342
Sauge sclarée (huile essentielle de) 1343
Sauge (teinture de) 1344
Sauge trilobée (feuille de) 1344
Saule (écorce de)....1345
Saule (écorce de), extrait sec d' 1346
Saumon d'élevage (huile de) 3106
Schisandra de Chine (fruit de)....1347
Scopolamine....3108
Scopolamine (bromhydrate de)....3109
Scopolamine (butylbromure de) 3110
Sécabilité des comprimés 769
Sécurité virale (5.1.7.) 566

Sélamectine pour usage vétérinaire 3111
Sélégiline (chlorhydrate de) 3113
Sélénium (disulfure de) 3114
Semi-microdosage de l'eau (2.5.12.) 152
Semi-solides (préparations buccales) 780
Semi-solides (préparations) pour application cutanée 799
Séné de Khartoum ou d'Alexandrie (fruit de) 1348
Séné de l'Inde ou de Tinnevelly (fruit de) 1349
Séné (feuille de) 1350
Séné (feuille de), extrait sec titré de 1351
Sérine 3115
Seringues en matière plastique non réutilisables, stériles (3.2.8.) 406
Serpolet 1352
Sertaconazole (nitrate de) 3116
Sertraline (chlorhydrate de) 3117
Sérum bovin 3119
Sésame (huile de) raffinée 3121
Sestamibi-technétium-^{99m}Tc (solution injectable de) 1104
Sévoflurane 3123
Shampooings 784
Silice colloïdale anhydre 3124
Silice colloïdale hydratée 3125
Silice hydrophobe colloïdale 3125
Silice pour usage dentaire 3126
Silicone-élastomère pour fermetures et tubulures (3.1.9.) 379
Silicone (huile de) utilisée comme lubrifiant (3.1.8.) 378
Siméticone 3127
Simvastatine 3128
Sirops 786
SI - Unités du Système International utilisées dans la Pharmacopée et correspondance avec d'autres unités (1.) 3
(*S*)-Lactique (acide) 2505
Sodium (acétate [1-^{11}C] de), solution injectable d' 1075
Sodium (acétate de) trihydraté 3130
Sodium (alendronate de) 3130
Sodium (alginate de) 3131
Sodium (amidotrizoate de) 3132
Sodium (aminosalicylate de) dihydraté 3133
Sodium (aurothiomalate de) 3134
Sodium (benzoate de) 3136
Sodium (bicarbonate de) 3137
Sodium (bromure de) 3137
Sodium (calcium édétate de) 3138
Sodium (calcium pentétate de) pour préparations radiopharmaceutiques 1072
Sodium (caprylate de) 3139
Sodium (carbonate de) anhydre 3140
Sodium (carbonate de) décahydraté 3140
Sodium (carbonate de) monohydraté 3141
Sodium (chlorure de) 3142
Sodium (chromate (^{51}Cr) de), solution stérile de 1076
Sodium (citrate de) 3143
Sodium (cromoglicate de) 3143
Sodium (cyclamate de) 3144
Sodium (dihydrogénophosphate de) dihydraté 2924
Sodium et de potassium (tartrate de) tétrahydraté 2975
Sodium (fluorure (^{18}F) de), solution injectable de 1076
Sodium (fluorure de) 3145
Sodium (fusidate de) 3146
Sodium (glycérophosphate de) hydraté 3147
Sodium (hyaluronate de) 3148
Sodium (hydrogénophosphate de) anhydre 2922
Sodium (hydrogénophosphate de) dihydraté 2922
Sodium (hydrogénophosphate de) dodécahydraté 2923
Sodium (hydroxyde de) 3150
Sodium (iodohippurate (^{123}I) de), solution injectable d' 1077
Sodium (iodohippurate (^{131}I) de), solution injectable d' 1078
Sodium (iodure (^{123}I) de) pour radiomarquage, solution d' 1079
Sodium (iodure (^{123}I) de), solution injectable d' 1079
Sodium (iodure (^{131}I) de) à usage diagnostique, capsules d' 1080
Sodium (iodure (^{131}I) de) à usage thérapeutique, capsules d' 1081
Sodium (iodure (^{131}I) de) pour radiomarquage, solution d' 1082
Sodium (iodure (^{131}I) de), solution d' 1083
Sodium (iodure de) 3151
Sodium (lactate de), solution de 3151
Sodium (laurilsulfate de) 3153
Sodium (métabisulfite de) 3154
Sodium (molybdate (^{99}Mo) de, obtenu par fission), solution de 1084
Sodium (molybdate de) dihydraté 3154
Sodium (nitrite de) 3155
Sodium (nitroprussiate de) 3156
Sodium (perborate de) hydraté 3157
Sodium (pertechnétate (^{99m}Tc) de, non obtenu par fission), solution injectable de 1086
Sodium (pertechnétate (^{99m}Tc) de, obtenu par fission), solution injectable de 1087
Sodium (phénylbutyrate de) 3157
Sodium (phosphate (^{32}P) de), solution injectable de 1088
Sodium (picosulfate de) 3158
Sodium (polystyrène sulfonate de) 3160
Sodium (propionate de) 3161
Sodium (salicylate de) 3161
Sodium (sélénite de) pentahydraté 3162
Sodium (silicate de) et d'aluminium 1471
Sodium ((*S*)-lactate de), solution de 3152
Sodium (stéarate de) 3162
Sodium (sulfate de) anhydre 3164
Sodium (sulfate de) décahydraté 3164
Sodium (sulfite de) anhydre 3165
Sodium (sulfite de) heptahydraté 3165
Sodium (thiosulfate de) 3166
Sodium (valproate de) 3166
Soies tressées et stériles en distributeur pour usage vétérinaire 1129
Soja (huile de) hydrogénée 3168
Soja (huile de) raffinée 3168
Solidage 1353
Solidage verge d'or 1354
Solide - masse volumique (2.2.42.) 69
Solides cristallins et partiellement cristallins - caractérisation par diffraction X sur poudre (2.9.33.) 330
Solides - masse volumique par pycnométrie à gaz (2.9.23.) 316
Solides partiellement cristallins et cristallins - caractérisation par diffraction X sur poudre (2.9.33.) 330
Solides poreux - mouillabilité, notamment des poudres (2.9.45.) 352
Solidification - point (2.2.18.) 34
Solubilité dans l'alcool des huiles essentielles (2.8.10.) 264
Solution concentrée d'ammoniaque 1502
Solution concentrée d'aprotinine 1527
Solution concentrée de filgrastim 2181
Solution concentrée de molgramostim 2709
Solution concentrée d'érythropoïétine 2104
Solution concentrée de somatropine 3186
Solution concentrée de streptokinase 3214
Solution concentrée d'interféron alfa-2 2429
Solution concentrée d'interféron bêta-1a 2432
Solution concentrée d'interféron gamma-1b 2435
Solution concentrée d'oxytocine 2847
Solution d'albumine humaine 1442
Solution de chlorure de benzalkonium 1588
Solution de chlorure d'indium (^{111}In) 1061
Solution de cyanocobalamine (^{57}Co) 1051
Solution de cyanocobalamine (^{58}Co) 1052
Solution de digluconate de chlorhexidine 1797
Solution de fluorure (^{18}F) pour radiomarquage 1060
Solution de formaldéhyde à 35 pour cent 2245
Solution de lactate de sodium 3151
Solution de molybdate (^{99}Mo) de sodium obtenu par fission 1084
Solution de peroxyde d'hydrogène à 30 pour cent 2364
Solution de peroxyde d'hydrogène à 3 pour cent 2364
Solution de (*S*)-lactate de sodium 3152

Solution de trinitrate de glycéryle 2303
Solution d'iodure (^{123}I) de sodium pour radiomarquage 1079
Solution d'iodure (^{131}I) de sodium.................... 1083
Solution d'iodure (^{131}I) de sodium pour radiomarquage....... 1082
Solution d'oxine indiée (^{111}In)...................... 1070
Solution en vrac de phosphate de tylosine pour usage vétérinaire 3396
Solution injectable d'acétate de sodium ([1-^{11}C]) 1075
Solution injectable d'albumine humaine iodée (^{125}I)............ 1047
Solution injectable d'albumine humaine-technétium (^{99m}Tc) 1090
Solution injectable d'ammoniaque (^{13}N).................... 1048
Solution injectable d'eau tritiée (^{3}H).................... 1054
Solution injectable de bicisate-technétium (^{99m}Tc) 1091
Solution injectable de chlorure de strontium (^{89}Sr).............. 1089
Solution injectable de chlorure de thallium (^{201}Tl) 1109
Solution injectable de citrate de gallium (^{67}Ga) 1060
Solution injectable d'édétate de chrome (^{51}Cr) 1049
Solution injectable de fludésoxyglucose (^{18}F) 1054
Solution injectable de flumazénil (*N*-[^{11}C]-méthyl) 1056
Solution injectable de fluorodopa (^{18}F) préparée par substitution électrophile 1058
Solution injectable de fluorure (^{18}F) de sodium 1076
Solution injectable de gluconate-technétium (^{99m}Tc)............ 1095
Solution injectable de L-méthionine ([^{11}C]méthyl) 1068
Solution injectable de mébrofénine - technétium (^{99m}Tc)...... 1097
Solution injectable de médronate-technétium (^{99m}Tc)........... 1098
Solution injectable de mertiatide-technétium (^{99m}Tc) 1100
Solution injectable de pentétate d'indium (^{111}In) 1062
Solution injectable de pentétate-technétium (^{99m}Tc)............. 1102
Solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium non obtenu par fission.................... 1086
Solution injectable de pertechnétate (^{99m}Tc) de sodium obtenu par fission.................... 1087
Solution injectable de phosphate (^{32}P) de sodium 1088
Solution injectable de pyrophosphate d'étain et de technétium (^{99m}Tc) 1103
Solution injectable de raclopride ([^{11}C]méthoxy) 1073
Solution injectable de sestamibi-technétium (^{99m}Tc)............. 1104
Solution injectable de soufre colloïdal et de technétium (^{99m}Tc) 1105
Solution injectable de succimère-technétium (^{99m}Tc)............ 1106
Solution injectable de sulfure de rhénium colloïdal et de technétium (^{99m}Tc) 1107
Solution injectable d'étain colloïdal et de technétium (^{99m}Tc) 1092
Solution injectable d'étifénine-technétium (^{99m}Tc) 1093
Solution injectable d'examétazime-technétium (^{99m}Tc) 1094
Solution injectable de xénon (^{133}Xe).................... 1109
Solution injectable d'iobenguane (^{123}I).................... 1063
Solution injectable d'iobenguane (^{131}I) à usage diagnostique 1064
Solution injectable d'iobenguane (^{131}I) à usage thérapeutique 1064
Solution injectable d'iodohippurate (^{123}I) de sodium 1077
Solution injectable d'iodohippurate (^{131}I) de sodium 1078
Solution injectable d'iodométhylnorcholestérol (^{131}I) 1066
Solution injectable d'iodure (^{123}I) de sodium 1079
Solutions anticoagulantes et de conservation du sang humain 3169
Solutions buccales et suspensions buccales.................... 780
Solutions concentrées pour hémodialyse.................... 3176
Solutions concentrées pour hémodialyse (eau pour dilution des) 3172
Solutions, émulsions et suspensions buvables.................... 785
Solutions, émulsions et suspensions intra-utérines 782
Solutions, émulsions et suspensions rectales.................... 799
Solutions, émulsions et suspensions vaginales.................... 802
Solutions étalons pour essais limites (4.1.2.) 528
Solutions et suspensions intra-utérines (comprimés) pour 782
Solutions gingivales 780
Solutions intra-utérines à diluer.................... 782
Solutions pour bains de bouche.................... 779
Solutions pour conservation d'organes.................... 3173
Solutions pour dialyse péritonéale 3174
Solutions pour gargarisme 779
Solutions pour hémodialyse.................... 3176
Solutions pour hémofiltration et pour hémodiafiltration 3179
Solutions pour lavage nasal 788
Solutions pour lavage ophtalmique.................... 789
Solutions tampons (4.1.3.).................... 533
Solution stérile de chromate (^{51}Cr) de sodium.................... 1076
Solutions titrées (4.2.2.) 538
Solvants résiduels (2.4.24.).................... 134
Solvants résiduels (5.4.).................... 633
Somatostatine.................... 3181
Somatropine.................... 3182
Somatropine pour préparation injectable.................... 3184
Somatropine (solution concentrée de).................... 3186
Sommité fleurie de reine des prés 1332
Sorbique (acide) 3188
Sorbitan (laurate de).................... 3189
Sorbitan (oléate de).................... 3189
Sorbitan (palmitate de).................... 3190
Sorbitan (sesquioléate de) 3190
Sorbitan (stéarate de) 3191
Sorbitan (trioléate de).................... 3191
Sorbitol.................... 3192
Sorbitol liquide (cristallisable).................... 3193
Sorbitol liquide (non cristallisable).................... 3194
Sorbitol liquide partiellement déshydraté.................... 3195
Sotalol (chlorhydrate de) 3195
Souci 1355
Soufre colloïdal (solution injectable de) et de technétium (^{99m}Tc) 1105
Soufre (dioxyde de) (2.5.29.) 158
Soufre pour usage externe 3197
Spectinomycine (dichlorhydrate de) pentahydraté 3197
Spectinomycine (sulfate de) tétrahydraté pour usage vétérinaire 3199
Spectrométrie d'absorption atomique (2.2.23.).................... 37
Spectrométrie de fluorescence-X (2.2.37.)....................61
Spectrométrie de masse (2.2.43.) 70
Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (2.2.58.) 102
Spectrométrie d'émission atomique (2.2.22). 36
Spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif (2.2.57.) 101
Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire (2.2.33.)... 53
Spectrométrie Raman (2.2.48.) 86
Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24.).. 39
Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (2.2.25.) 41
Spectrophotométrie dans le proche infrarouge (2.2.40.).......... 64
Sphères de sucre 3201
Sphéroïdes et granulés - friabilité (2.9.41.).................... 348
Spiramycine....................3202
Spirapril (chlorhydrate de) monohydraté....................3204
Spironolactone 3206
Squalane 3208
Stanneux (chlorure) dihydraté.................... 1811
Stanozolol.................... 3210
Statistique (analyse) des résultats des dosages et essais biologiques (5.3.) 601
Stavudine.................... 3210
Stéarique (acide) 3212
Stéariques (macrogolglycérides) 2584
Stéaryle (fumarate de) sodique.................... 3213
Stéarylique (alcool).................... 3214
Stéphania (racine de) 1356
Stériles (produits) - méthodes de préparation (5.1.1.) 549
Stérilisation - indicateurs biologiques destinés au contrôle (5.1.2.).................... 551
Stérilisation par la vapeur des préparations aqueuses - concept F_0 (5.1.5.) 554
Stérilité (2.6.1.) 167

Index

Stérilité - indications sur l'application de l'essai (5.1.9.)........567
Stérols dans les huiles grasses (2.4.23.)........132
Stomates et indice stomatique (2.8.3.)........263
Stramoine (feuille de)........1358
Stramoine (poudre titrée de)........1359
Streptokinase (solution concentrée de)........3214
Streptomycine (sulfate de)........3216
Strontium (^{89}Sr) (chlorure de), solution injectable de........1089
Sublinguaux (comprimés)........781
Substances d'origine animale utilisées pour la préparation de médicaments immunologiques à usage vétérinaire (5.2.5.)..584
Substances étalons pour volumétrie (4.2.1.)........538
Substances éthoxylées - éthylèneglycol et diéthylèneglycol (2.4.30.)........143
Substances hypotensives (2.6.11.)........178
Substances oxydantes (2.5.30.)........158
Substances pour usage pharmaceutique........753
Substances pour usage pharmaceutique - contrôle des impuretés (5.10.)........683
Substances pour usage pharmaceutique et préparations pharmaceutiques non stériles - qualité microbiologique (5.1.4.)........553
Substances pour usage pharmaceutique et préparations pharmaceutiques non stériles - qualité microbiologique (5.1.4.) (5.8.)........675
Substances végétales........731
Substrats cellulaires utilisés pour la production de vaccins pour usage humain (5.2.3.)........578
Succimère-technétium (^{99m}Tc) (solution injectable de)........1106
Succinylsulfathiazol........3218
Sucralfate........3219
Sucres - essai limite du plomb (2.4.10.)........128
Sucre (sphères de)........3201
Sufentanil........3220
Sufentanil (citrate de)........3221
Sulbactam sodique........3222
Sulfacétamide sodique........3224
Sulfadiazine........3225
Sulfadimidine........3226
Sulfadoxine........3227
Sulfafurazol........3228
Sulfaguanidine........3229
Sulfamérazine........3230
Sulfaméthizol........3230
Sulfaméthoxazole........3231
Sulfaméthoxypyridazine pour usage vétérinaire........3233
Sulfanilamide........3234
Sulfasalazine........3234
Sulfate d'iobenguane pour préparations radiopharmaceutiques........1065
Sulfate ferreux desséché........3236
Sulfate ferreux heptahydraté........3237
Sulfates (2.4.13.)........128
Sulfathiazol........3238
Sulfinpyrazone........3239
Sulfisomidine........3240
Sulfurique (acide)........3241
Sulindac........3242
Sulpiride........3243
Sultamicilline........3244
Sultamicilline (tosilate de) dihydraté........3247
Sumatriptan (succinate de)........3249
Suppositoires........798
Suppositoires et ovules - désagrégation (2.9.2.)........281
Suppositoires lipophiles - temps de ramolissement (2.9.22.)..315
Sureau (fleur de)........1360
Surface spécifique par adsorption gazeuse (2.9.26.)........319
Surface spécifique par adsorption gazeuse (2.9.26.) (5.8.)....674
Surface spécifique par perméabilité à l'air (2.9.14.)........297
Suspension injectable de macrosalb-technétium (^{99m}Tc)........1096
Suspension injectable de microsphères-technétium (^{99m}Tc)..1101
Suspension injectable d'insuline-zinc........2429
Suspension injectable d'insuline-zinc amorphe........2428
Suspension injectable d'insuline-zinc cristalline........2428
Suspensions buccales et solutions buccales........780
Suspensions et solutions intra-utérines (comprimés) pour....782
Suspensions, solutions et émulsions intra-utérines........782
Sutures, catgut stérile........1113
Sutures, catgut stérile en distributeur pour usage vétérinaire........1125
Sutures, fil de lin stérile en distributeur pour usage vétérinaire........1126
Sutures, fil de polyamide 6/6 stérile en distributeur pour usage vétérinaire........1127
Sutures, fil de polyamide-6 stérile en distributeur pour usage vétérinaire........1126
Sutures, fil de poly(téréphtalate d'éthylène) stérile en distributeur pour usage vétérinaire........1127
Sutures, fils non résorbables stériles........1114
Sutures, fils non résorbables stériles en distributeur pour usage vétérinaire........1127
Sutures, fils résorbables synthétiques monofilaments stériles........1118
Sutures, fils résorbables synthétiques tressés stériles........1119
Sutures, soies tressées et stériles en distributeur pour usage vétérinaire........1129
Suxaméthonium (chlorure de)........3250
Suxibuzone........3251
Symboles et abréviations (1.)........3

T

Tableau de comparaison des filtres de verre fritté (2.1.2.)........15
Tableau des caractéristiques des radionucléides mentionnés dans la Pharmacopée Européenne (5.7.)........663
Tableaux alcoométriques (2.9.10.)........295
Tables alcoométriques (5.5.)........643
Taille des particules - analyse par diffraction de la lumière laser (2.9.31.)........324
Talc........3255
Tamis (2.1.4.)........16
Tamisage analytique - estimation de la distribution granulométrique (2.9.38.)........343
Tamisage analytique - estimation de la distribution granulométrique (2.9.38.) (5.8.)........675
Tamisage - classification granulométrique des poudres (2.9.12.)........296
Tamoxifène (citrate de)........3256
Tampons auriculaires........778
Tampons médicamenteux........804
Tampons rectaux........799
Tampons vaginaux médicamenteux........803
Tamsulosine (chlorhydrate de)........3258
Tanins - détermination dans les drogues végétales (2.8.14.)..267
Tannique (acide)........3260
Tartrique (acide)........3260
Technétium (^{99m}Tc) (albumine humaine-), solution injectable d'........1090
Technétium (^{99m}Tc) (bicisate-), solution injectable de........1091
Technétium (^{99m}Tc) (étain colloïdal et de), solution injectable d'........1092
Technétium (^{99m}Tc) (étifénine-), solution injectable d'........1093
Technétium (^{99m}Tc) (examétazime-), solution injectable d'...1094
Technétium (^{99m}Tc) (gluconate-), solution injectable de........1095
Technétium (^{99m}Tc) (macrosalb-), suspension injectable de..1096
Technétium (^{99m}Tc) (mébrofénine-), solution injectable de...1097
Technétium (^{99m}Tc) (médronate-), solution injectable de........1098
Technétium (^{99m}Tc) (mertiatide-), solution injectable de........1100
Technétium (^{99m}Tc) (microsphères-), suspension injectable de........1101
Technétium (^{99m}Tc) (pentétate-), solution injectable de........1102
Technétium (^{99m}Tc) (pyrophosphate d'étain et de), solution injectable de........1103
Technétium (^{99m}Tc) (sestamibi-), solution injectable de........1104
Technétium (^{99m}Tc) (soufre colloïdal et de), solution injectable de........1105

Technétium (^{99m}Tc) (succimère-), solution injectable de........ 1106
Technétium (^{99m}Tc) (sulfure de rhénium colloïdal et de), solution injectable de........ 1107
Techniques d'amplification des acides nucléiques (2.6.21.) ... 197
Techniques de séparation chromatographique (2.2.46.)...........74
Tégument de la graine d'ispaghul........ 1255
Téicoplanine........ 3261
Teinture d'arnica........ 1147
Teinture de benjoin de Sumatra........ 1169
Teinture de benjoin du Laos........ 1171
Teinture de cannelle dite de Ceylan........ 1186
Teinture de gentiane........ 1232
Teinture de myrrhe........ 1284
Teinture d'épicarpe et de mésocarpe d'orange amère........ 1298
Teinture de ratanhia........ 1328
Teinture de sauge........ 1344
Teinture de tormentille........ 1368
Teinture de valériane........ 1372
Teinture d'orange amère (épicarpe et mésocarpe)........ 1298
Teintures........ 733
Teintures mères pour préparations homéopathiques........ 1392
Teinture titrée de feuille de belladone........ 1166
Teinture titrée de piment de Cayenne........ 1315
Teinture titrée d'ipécacuanha........ 1253
Teinture titrée d'opium........ 1297
Telmisartan........ 3263
Témazépam........ 3264
Temoe lawacq........ 1361
Temps de ramollissement des suppositoires lipophiles (2.9.22.)........ 315
Teneur en eau dans les gaz (2.5.28.)........ 158
Teneur en éthanol et tableaux alcoométriques (2.9.10.)........ 295
Teneur (uniformité de) des préparations unidoses (2.9.6.)..... 292
Ténosynovite virale aviaire - vaccin vivant........ 1015
Ténoxicam........ 3266
Térazosine (chlorhydrate de) dihydraté........ 3267
Terbinafine (chlorhydrate de)........ 3269
Terbutaline (sulfate de)........ 3271
Terconazole........ 3272
Térébenthine type Pinus pinaster (huile essentielle de)........ 1362
Terfénadine........ 3273
Terminologie utilisée dans les monographies sur les produits biologiques (5.2.1.)........ 575
Testostérone........ 3274
Testostérone (décanoate de)........ 3276
Testostérone (énantate de)........ 3277
Testostérone (isocaproate de)........ 3279
Testostérone (propionate de)........ 3280
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé........ 833
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé........ 836
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et de l'hépatite B (ADNr) - vaccin adsorbé... 838
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), vaccin adsorbé........ 840
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)........ 842
Tétanique, diphtérique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé........ 844
Tétanique, diphtérique, coquelucheux et poliomyélitique (inactivé) - vaccin adsorbé........ 847
Tétanique, diphtérique, coquelucheux, poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b - vaccin adsorbé........ 849
Tétanique, diphtérique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé) - vaccin adsorbé........ 851
Tétanique, diphtérique et coquelucheux - vaccin adsorbé 853
Tétanique, diphtérique et de l'hépatite B (ADNr) - vaccin adsorbé........ 854
Tétanique, diphtérique et poliomyélitique (inactivé), vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)........ 855
Tétanique et diphtérique - vaccin adsorbé........ 831
Tétanique et diphtérique - vaccin adsorbé, à teneur réduite en antigène(s)........ 832
Tétanique (immunoglobuline humaine)........ 2405
Tétanique (immunosérum) pour usage humain........ 1034
Tétanique (immunosérum) pour usage vétérinaire........ 1042
Tétaniques et diphtériques - indice de floculation (Lf) des toxines et anatoxines (titrage de Ramon) (2.7.27.)........ 254
Tétanique - titrage de l'activité du vaccin adsorbé (2.7.8.) 234
Tétanique - vaccin adsorbé........ 896
Tétanique - vaccin pour usage vétérinaire........ 982
Tétracaïne (chlorhydrate de)........ 3281
Tétracosactide........ 3282
Tétracycline........ 3283
Tétracycline (chlorhydrate de)........ 3285
Tétranitrate de pentaérythrityle dilué........ 2875
Tétra-*O*-acétyl-mannose (triflate de) pour préparations radiopharmaceutiques........ 1108
Tétrazépam........ 3286
Tétryzoline (chlorhydrate de)........ 3287
Textes généraux sur la microbiologie (5.1.)........ 549
Textes généraux sur les produits biologiques (5.2.)........ 575
Thalleux (^{201}Tl) (chlorure), solution injectable de........ 1109
Thallium (^{201}Tl) (chlorure de), solution injectable de........ 1109
Théobromine........ 3288
Théophylline........ 3289
Théophylline-éthylènediamine anhydre........ 3290
Théophylline-éthylènediamine hydratée........ 3291
Théophylline monohydratée........ 3293
Thermique - analyse (2.2.34.)........ 57
Thermogravimétrie (2.2.34.)........ 57
Thiamazol........ 3294
Thiamine (chlorhydrate de)........ 3295
Thiamine (nitrate de)........ 3297
Thiamphénicol........ 3298
Thioctique (acide)........ 3299
Thiomersal........ 3300
Thiopental et carbonate sodiques........ 3301
Thioridazine........ 3302
Thioridazine (chlorhydrate de)........ 3303
Thréonine........ 3304
Thym........ 1363
Thym (huile essentielle de)........ 1365
Thymol........ 3305
Tiabendazole........ 3306
Tiamuline (hydrogénofumarate de) pour usage vétérinaire .. 3306
Tiamuline pour usage vétérinaire........ 3309
Tianeptine sodique........ 3311
Tiapride (chlorhydrate de)........ 3312
Tiaprofénique (acide)........ 3313
Tibolone........ 3314
Ticarcilline sodique........ 3315
Ticlopidine (chlorhydrate de)........ 3317
Tige de prêle........ 1322
Tilidine (chlorhydrate de) hémihydraté........ 3319
Tilleul (fleur de)........ 1366
Timolol (maléate de)........ 3320
Tinidazole........ 3322
Tinzaparine sodique........ 3323
Tioconazole........ 3324
Tiotropium (bromure de) monohydraté........ 3325
Tisanes (plantes pour)........ 743
Titane (dioxyde de)........ 3327
Titrage ampérométrique (2.2.19.)........ 35
Titrage de l'activité du vaccin coquelucheux (2.7.7.)........ 234
Titrage de l'activité du vaccin coquelucheux acellulaire (2.7.16.)........ 245
Titrage de l'activité du vaccin de l'hépatite A (2.7.14.)........ 244

Index

Titrage de l'activité du vaccin de l'hépatite B (ADNr) (2.7.15.) 245
Titrage de l'activité du vaccin diphtérique adsorbé (2.7.6.) 229
Titrage de l'activité du vaccin tétanique adsorbé (2.7.8.) 234
Titrage de l'activité *in vivo* du vaccin poliomyélitique inactivé (2.7.20.) 247
Titrage de l'antithrombine III humaine (2.7.17.) 246
Titrage de l'héparine (2.7.5.) 228
Titrage des interférons (5.6.) 657
Titrage des progéniteurs hématopoïétiques humains formant colonie (2.7.28.) 255
Titrage microbiologique des antibiotiques (2.7.2.) 222
Titrage potentiométrique (2.2.20.) 35
Titrages biologiques (2.7.) 221
Titrages complexométriques (2.5.11.) 152
Titre en hémagglutinines anti-A et anti-B (méthode indirecte) (2.6.20.) 197
Tobramycine 3328
Tocophérol, *RRR*-α- 3329
Tocophérol, tout-*rac*-α 3330
Tocophéryle (acétate de), *RRR*-α- 3332
Tocophéryle (acétate de), tout-*rac*-α 3333
α-Tocophéryle (concentrat d'acétate d'), forme pulvérulente 3334
Tocophéryle (hydrogénosuccinate de), DL-α- 3335
Tocophéryle (hydrogénosuccinate de), *RRR*-α- 3337
Tolbutamide 3339
Tolfénamique (acide) 3340
Tolnaftate 3341
Torasémide anhydre 3343
Tormentille 1367
Tormentille (teinture de) 1368
Tosylchloramide sodique 3344
Tournesol (huile de) raffinée 3344
tout-*rac*-α-Tocophérol 3330
tout-*rac*-α-Tocophéryle (acétate de) 3333
Toxicité anormale (2.6.9.) 177
Toxine botulinique type A pour préparation injectable 3345
Tramadol (chlorhydrate de) 3346
Tramazoline (chlorhydrate de) monohydraté 3348
Trandolapril 3349
Tranexamique (acide) 3350
Transdermiques (dispositifs) 772
Trapidil 3351
Tréhalose dihydraté 3352
Trétinoïne 3354
Triacétine 3355
Triamcinolone 3356
Triamcinolone (acétonide de) 3357
Triamcinolone (hexacétonide de) 3358
Triamtérène 3359
Tribénoside 3361
Tributyle (acétylcitrate de) 3362
Trichloracétique (acide) 3364
Triéthanolamine 3378
Triéthyle (citrate de) 3364
Triflate de tétra-*O*-acétyl-mannose pour préparations radiopharmaceutiques 1108
Trifluopérazine (chlorhydrate de) 3365
Triflusal 3366
Triglycérides à chaîne moyenne 3367
Triglycérides d'acides oméga-3 2809
Triglycérol (diisostéarate de) 3369
Trihexyphénidyle (chlorhydrate de) 3369
Trimébutine (maléate de) 3370
Trimétazidine (dichlorhydrate de) 3372
Triméthadione 3373
Triméthoprime 3374
Trimipramine (maléate de) 3376
Tri-*n*-butyle (phosphate de) 3363
Trolamine 3378
Trométamol 3380
Tropicamide 3380
Tropisétron (chlorhydrate de) 3382
Trospium (chlorure de) 3384
Troxérutine 3385
Trypsine 3386
Tryptophane 3387
Tube capillaire - détermination de la viscosité (2.2.9) 27
Tube capillaire - détermination du point de fusion (2.2.14.) 32
Tube capillaire ouvert - détermination du point de fusion (2.2.15.) 32
Tuberculine aviaire (dérivé protéinique purifié de) 3389
Tuberculine bovine (dérivé protéinique purifié de) 3390
Tuberculine (dérivé protéinique purifié de) pour usage humain 3391
Tuberculine (vieille) pour usage humain 3393
Tubes détecteurs de gaz (2.1.6.) 17
Tubes pour essais comparatifs (2.1.5.) 17
Tubocurarine (chlorure de) 3395
Tubulures et fermetures - silicone-élastomère (3.1.9.) 379
Tubulures et récipients destinés aux préparations pour l'alimentation parentérale totale - poly(éthylène-acétate de vinyle) (3.1.7.) 376
Tubulures utilisées dans les nécessaires pour transfusion du sang et des composants sanguins - matériaux à base de poly(chlorurede vinyle) plastifié (3.1.1.2.) 362
Tylosine (phosphate de) pour usage vétérinaire, solution en vrac de 3396
Tylosine pour usage vétérinaire 3397
Tylosine (tartrate de) pour usage vétérinaire 3399
Typhoïdique - vaccin 897
Typhoïdique - vaccin cryodesséché 897
Typhoïdique - vaccin polyosidique 898
Typhoïdique - vaccin vivant, oral, souche Ty 21a 899
Tyrosine 3400
Tyrothricine 3401

U

Ubidécarénone 3405
Ultraviolet et visible - spectrophotométrie d'absorption (2.2.25.) 41
Ultraviolet - lampes à rayonnement (2.1.3.) 15
Undécylénique (acide) 3406
Uniformité de masse de la dose délivrée par les récipients multidoses (2.9.27.) 322
Uniformité de masse des préparations unidoses (2.9.5.) 291
Uniformité des préparations unidoses (2.9.40.) 345
Uniformité de teneur des préparations unidoses (2.9.6.) 292
Unités du Système International (SI) utilisées dans la Pharmacopée et correspondance avec d'autres unités (1.) 3
Urée 3406
Urofollitropine 3407
Urokinase 3409
Ursodésoxycholique (acide) 3410

V

Vaccin BCG cryodesséché 808
Vaccin botulinique pour usage vétérinaire 919
Vaccin cholérique 809
Vaccin cholérique cryodesséché 810
Vaccin cholérique oral inactivé 810
Vaccin conjugué de l'haemophilus type b 812
Vaccin conjugué méningococcique groupe C 815
Vaccin coquelucheux acellulaire - titrage de l'activité (2.7.16.) 245
Vaccin coquelucheux adsorbé à cellules entières 817
Vaccin coquelucheux (adsorbé, copurifié, acellulaire) 818
Vaccin coquelucheux (adsorbé, multicomposé, acellulaire) 820
Vaccin coquelucheux - titrage de l'activité (2.7.7.) 234
Vaccin de Clostridium chauvoei pour usage vétérinaire 919
Vaccin de Clostridium novyi (type B) pour usage vétérinaire 920
Vaccin de Clostridium perfringens pour usage vétérinaire 921
Vaccin de Clostridium septicum pour usage vétérinaire 923

Vaccin de la fièvre charbonneuse pour usage humain (adsorbé, préparé à partir de filtrats de culture) 822
Vaccin de l'hépatite A (inactivé) et de l'hépatite B (ADNr), adsorbé 824
Vaccin de l'hépatite A (inactivé, virosomal) 825
Vaccin de l'hépatite A - titrage de l'activité (2.7.14.) 244
Vaccin de l'hépatite B (ADNr) 828
Vaccin de l'hépatite B (ADNr) - titrage de l'activité (2.7.15.) 245
Vaccin diphtérique adsorbé 829
Vaccin diphtérique adsorbé, à teneur réduite en antigène 830
Vaccin diphtérique adsorbé pour adultes et adolescents 830
Vaccin diphtérique adsorbé - titrage de l'activité (2.7.6.) 229
Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé 831
Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé, à teneur réduite en antigène(s) 832
Vaccin diphtérique et tétanique adsorbé pour adultes et adolescents 832
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), de l'hépatite B (ADNr), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé 833
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé 836
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et de l'hépatite B (ADNr), adsorbé 838
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), adsorbé 840
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé) et poliomyélitique (inactivé), adsorbé, à teneur réduite en antigène(s) 842
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux (acellulaire, multicomposé), poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé 844
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux et poliomyélitique (inactivé), adsorbé 847
Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux, poliomyélitique (inactivé) et conjugué de l'haemophilus type b, adsorbé 849
Vaccin diphtérique, tétanique et coquelucheux (acellulaire, multicomposé), adsorbé 851
Vaccin diphtérique, tétanique et coquelucheux adsorbé 853
Vaccin diphtérique, tétanique et de l'hépatite B (ADNr), adsorbé 854
Vaccin diphtérique, tétanique et poliomyélitique (inactivé), adsorbé, à teneur réduite en antigène(s) 855
Vaccin du papillomavirus humain (ADNr) 857
Vaccin grippal inactivé (antigène de surface) 860
Vaccin grippal inactivé (antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) 861
Vaccin grippal inactivé (antigène de surface, virosomal) 864
Vaccin grippal inactivé à virion entier 866
Vaccin grippal inactivé à virion entier préparé sur cultures cellulaires 867
Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté 869
Vaccin inactivé de la bronchite infectieuse aviaire 925
Vaccin inactivé de la bursite infectieuse aviaire 926
Vaccin inactivé de la calicivirose du chat 928
Vaccin inactivé de la chlamydiose du chat 929
Vaccin inactivé de la colibacillose néonatale des porcelets 930
Vaccin inactivé de la colibacillose néonatale des ruminants 931
Vaccin inactivé de l'actinobacillose du porc 933
Vaccin inactivé de l'adénovirose canine 934
Vaccin inactivé de la diarrhée virale bovine 935
Vaccin inactivé de la fièvre aphteuse pour ruminants 937
Vaccin inactivé de la grippe équine 938
Vaccin inactivé de la grippe porcine 941
Vaccin inactivé de la leptospirose bovine 942
Vaccin inactivé de la leptospirose canine 944
Vaccin inactivé de la leucose féline 945
Vaccin inactivé de la maladie d'Aujeszky pour le porc 946
Vaccin inactivé de la maladie des oeufs hardés 948
Vaccin inactivé de la maladie hémorragique du lapin 950
Vaccin inactivé de la mannheimiose bovine 951
Vaccin inactivé de la mannheimiose des moutons 952
Vaccin inactivé de la panleucopénie infectieuse du chat 954
Vaccin inactivé de la parvovirose canine 955
Vaccin inactivé de la parvovirose porcine 956
Vaccin inactivé de la pasteurellose des moutons 958
Vaccin inactivé de la pneumonie enzootique porcine 959
Vaccin inactivé de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle) 960
Vaccin inactivé de la rhinite atrophique progressive du porc 962
Vaccin inactivé de la rhinotrachéite virale du chat 964
Vaccin inactivé de la salmonellose à Salmonella Enteritidis pour le poulet 966
Vaccin inactivé de la salmonellose à Salmonella Typhimurium pour le poulet 967
Vaccin inactivé de la vibriose des eaux froides pour salmonidés 968
Vaccin inactivé de la vibriose pour salmonidés 969
Vaccin inactivé de l'encéphalite verno-estivale 871
Vaccin inactivé de l'hépatite A adsorbé 873
Vaccin inactivé de l'herpèsvirus équin 971
Vaccin inactivé de Mycoplasma gallisepticum 972
Vaccin inactivé des diarrhées à coronavirus des veaux 973
Vaccin inactivé des diarrhées à rotavirus des veaux 974
Vaccin inactivé du choléra aviaire 976
Vaccin inactivé du paramyxovirus aviaire 3 977
Vaccin inactivé du rouget du porc 978
Vaccin inactivé, injectable, à adjuvant huileux, de la furonculose pour salmonidés 978
Vaccin méningococcique polyosidique 875
Vaccin pneumococcique polyosidique 877
Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué adsorbé 878
Vaccin poliomyélitique inactivé 880
Vaccin poliomyélitique inactivé - titrage de l'activité *in vivo* (2.7.20.) 247
Vaccin poliomyélitique oral 883
Vaccin poliomyélitique oral - essai de neurovirulence (2.6.19.) 196
Vaccin rabique inactivé pour usage vétérinaire 980
Vaccin rabique pour usage humain préparé sur cultures cellulaires 888
Vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux, vivant 891
Vaccin rougeoleux, des oreillons, rubéoleux et varicelleux, vivant 892
Vaccin rougeoleux vivant 893
Vaccin rubéoleux vivant 894
Vaccins adsorbés - dosage de l'aluminium (2.5.13.) 153
Vaccins adsorbés - dosage du calcium (2.5.14.) 153
Vaccins - élevages de poulets exempts de microorganismes pathogènes spécifiés pour la production et le contrôle de qualité (5.2.2.) 575
Vaccins et immunosérums - dosage du phénol (2.5.15.) 153
Vaccins et immunosérums vétérinaires - évaluation de l'efficacité (5.2.7.) 587
Vaccins et immunosérums vétérinaires - évaluation de l'innocuité (5.2.6.) 585
Vaccins et immunosérums vétérinaires - évaluation de l'innocuité de chaque lot (5.2.9.) 597
Vaccins polyosidiques - dosage de l'acide sialique (2.5.23.) 155
Vaccins polyosidiques - dosage des acides nucléiques (2.5.17.) 154
Vaccins polyosidiques - dosage des acides uroniques (2.5.22.) 155
Vaccins polyosidiques - dosage des hexosamines (2.5.20.) 155
Vaccins polyosidiques - dosage des méthylpentoses (2.5.21.) 155
Vaccins polyosidiques - dosage des *O*-Acétyle (2.5.19.) 154
Vaccins polyosidiques - dosage des protéines (2.5.16.) 153
Vaccins polyosidiques - dosage du phosphore (2.5.18.) 154
Vaccins polyosidiques - dosage du ribose (2.5.31.) 159
Vaccins pour usage humain 756
Vaccins pour usage humain - substrats cellulaires utilisés pour la production (5.2.3.) 578
Vaccins pour usage vétérinaire 759
Vaccins pour usage vétérinaire - cultures cellulaires pour la préparation (5.2.4.) 581

Vaccins viraux aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de semence (2.6.24.) 202
Vaccins viraux pour usage humain - essai des agents étrangers (2.6.16.) 192
Vaccins viraux vivants aviaires : recherche des agents étrangers dans les lots de produit final (2.6.25.) 205
Vaccins viraux vivants - essai de neurovirulence (2.6.18.) 195
Vaccin tétanique adsorbé 896
Vaccin tétanique adsorbé - titrage de l'activité (2.7.8.) 234
Vaccin tétanique pour usage vétérinaire 982
Vaccin typhoïdique 897
Vaccin typhoïdique cryodesséché 897
Vaccin typhoïdique polyosidique 898
Vaccin typhoïdique vivant, oral, souche Ty 21a 899
Vaccin varicelleux vivant 900
Vaccin vivant de la bronchite infectieuse aviaire 983
Vaccin vivant de la brucellose (Brucella melitensis souche Rev. 1) pour usage vétérinaire 985
Vaccin vivant de la bursite infectieuse aviaire 986
Vaccin vivant de la calicivirose du chat 988
Vaccin vivant de la coccidiose pour le poulet 989
Vaccin vivant de l'adénovirose canine 993
Vaccin vivant de la fièvre jaune 902
Vaccin vivant de la laryngotrachéite infectieuse aviaire 994
Vaccin vivant de la maladie d'Aujeszky pour le porc pour administration parentérale 996
Vaccin vivant de la maladie de Carré pour le chien 998
Vaccin vivant de la maladie de Carré pour mustélidés 999
Vaccin vivant de la maladie de Marek 1000
Vaccin vivant de la myxomatose pour le lapin 1002
Vaccin vivant de l'anémie infectieuse du poulet 1003
Vaccin vivant de la panleucopénie infectieuse du chat 1005
Vaccin vivant de la parvovirose canine 1006
Vaccin vivant de la peste du canard 1007
Vaccin vivant de la peste porcine classique préparé sur cultures cellulaires 1009
Vaccin vivant de la pseudopeste aviaire (maladie de Newcastle) 1010
Vaccin vivant de la rhinotrachéite infectieuse bovine 1012
Vaccin vivant de la rhinotrachéite virale du chat 1014
Vaccin vivant de la ténosynovite virale aviaire 1015
Vaccin vivant de la variole 905
Vaccin vivant de la variole des gallinacés 1016
Vaccin vivant de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire 1017
Vaccin vivant de l'hépatite virale du canard, type I 1019
Vaccin vivant des oreillons 910
Vaccin vivant du virus parainfluenza bovin 1021
Vaccin vivant du virus parainfluenza canin 1022
Vaccin vivant du virus syncytial respiratoire bovin 1023
Vaccin vivant du zona 911
Vaccin vivant oral à rotavirus 912
Vaccin vivant oral de la rage pour renards 1024
Vaccin vivant sporulé de la fièvre charbonneuse pour usage vétérinaire 1025
Vaginales (préparations) 801
Valaciclovir (chlorhydrate de) anhydre 3415
Valériane (extrait aqueux sec de) 1368
Valériane (extrait hydroalcoolique sec de) 1369
Valériane (racine de) 1370
Valériane (racine de) divisée 1371
Valériane (teinture de) 1372
Valine 3418
Valnémuline (chlorhydrate de) pour usage vétérinaire 3419
Valproïque (acide) 3420
Valsartan 3421
Vancomycine (chlorhydrate de) 3423
Vanilline 3424
Varech 1373
Varicelle (immunoglobuline humaine de la) 2397
Varicelle (immunoglobuline humaine de la) pour administration par voie intraveineuse 2397
Varicelleux, rougeoleux, des oreillons et rubéoleux - vaccin vivant 892
Varicelleux - vaccin vivant 900
Variole des gallinacés - vaccin vivant 1016
Variole - vaccin vivant 905
Vaseline blanche 3425
Vaseline jaune 3426
Vecteurs adénoviraux pour usage humain 702
Vecteurs associés aux adénovirus pour usage humain 709
Vecteurs dérivés de retroviridae pour usage humain 707
Vecteurs plasmidiques pour usage humain 700
Vecteurs plasmidiques pour usage humain - cellules bactériennes utilisées pour la production 702
Vecteurs poxviraux pour usage humain 705
Vecteurs recombinants 699
Vécuronium (bromure de) 3427
Védaprofène pour usage vétérinaire 3428
Végétales (drogues) 731
Végétales (drogues) pour préparations homéopathiques 1381
Végétales (drogues) - préparations à base de 743
Végétales (huiles grasses) 736
Végétales (substances) 731
Venlafaxine (chlorhydrate de) 3429
Vérapamil (chlorhydrate de) 3431
Verre fritté - filtres (2.1.2.) 15
Verre - récipients pour usage pharmaceutique (3.2.1.) 395
Verveine odorante (feuille de) 1374
Verveine officinale 1375
Viabilité et numération des cellules nucléées (2.7.29.) 256
Vibriose des eaux froides - vaccin inactivé pour salmonidés 968
Vibriose - vaccin inactivé pour salmonidés 969
VICH (5.8.) 673
Vinblastine (sulfate de) 3432
Vincristine (sulfate de) 3433
Vindésine (sulfate de) 3435
Vinorelbine (tartrate de) 3437
Vinpocétine 3439
Vipère européenne (immunosérum antivenimeux de) 1029
Virale (sécurité) (5.1.7.) 566
Viro-inactivation, plasma humain (mélange de) traité pour 2951
Virus parainfluenza bovin - vaccin vivant 1021
Virus syncytial respiratoire bovin - vaccin vivant 1023
Viscosité (2.2.8.) 27
Viscosité - méthode au tube capillaire (2.2.9) 27
Viscosité - méthode de viscosimètre rotatif (2.2.10.) 28
Visible et ultraviolet - spectrophotométrie d'absorption (2.2.25.) 41
Vitamine A 3440
Vitamine A synthétique (concentrat de), forme huileuse 3442
Vitamine A synthétique (concentrat de), forme pulvérulente 3443
Vitamine A synthétique (concentrat de), solubilisat/émulsion 3444
Volume extractible pour les préparations parentérales - essai (2.9.17.) 299
Volume extractible pour les préparations parentérales - essai (2.9.17.) (5.8.) 674
Volumétrie (4.2.) 538
Volumétrie - substances étalons (4.2.1.) 538

W

Warfarine sodique 3449
Warfarine sodique clathrate 3450

X

Xénon (^{133}Xe) (solution injectable de) 1109
Xylazine (chlorhydrate de) pour usage vétérinaire 3455
Xylitol 3456
Xylométazoline (chlorhydrate de) 3458
Xylose 3459

Y

Yohimbine (chlorhydrate de) 3463

Z

Zidovudine ... 3467
Zinc (acétate de) dihydraté ... 3468
Zinc (acéxamate de) ... 3469
Zinc (chlorure de) ... 3470
Zinc (gluconate de) ... 3471
Zinc (oxyde de) ... 3472
Zinc (stéarate de) ... 3472
Zinc (sulfate de) heptahydraté ... 3473
Zinc (sulfate de) hexahydraté ... 3473
Zinc (sulfate de) monohydraté ... 3474
Zinc (undécylénate de) ... 3474
Ziprasidone (chlorhydrate de) monohydraté ... 3475
Zolpidem (tartrate de) ... 3477
Zona - vaccin vivant ... 911
Zopiclone ... 3478
Zuclopenthixol (décanoate de) ... 3480

α-1-Proteinasi inhibitor humanum 2411

A

Absinthii herba 1133
Acaciae gummi 1240
Acaciae gummi dispersione desiccatum 2305
Acamprosatum calcicum 1407
Acarbosum 1407
Acebutololi hydrochloridum 1409
Aceclofenacum 1411
Acemetacinum 1413
Acesulfamum kalicum 1414
Acetazolamidum 1415
Acetonum 1417
Acetylcholini chloridum 1418
Acetylcysteinum 1419
β-Acetyldigoxinum 1421
Aciclovirum 1427
Acidi methacrylici et ethylis acrylatis polymerisati 1:1 dispersio 30 per centum 1901
Acidi methacrylici et ethylis acrylatis polymerisatum 1:1 1900
Acidi methacrylici et methylis methacrylatis polymerisatum 1:1 1902
Acidi methacrylici et methylis methacrylatis polymerisatum 1:2 1903
Acidum 4-aminobenzoicum 1492
Acidum aceticum glaciale 1417
Acidum acetylsalicylicum 1423
Acidum adipicum 1434
Acidum alginicum 1451
Acidum amidotrizoicum dihydricum 1487
Acidum aminocaproicum 1494
Acidum ascorbicum 1539
Acidum asparticum 1544
Acidum benzoicum 1594
Acidum boricum 1630
Acidum caprylicum 1697
Acidum chenodeoxycholicum 1784
Acidum citricum anhydricum 1845
Acidum citricum monohydricum 1846
Acidum edeticum 2068
Acidum etacrynicum 2121
Acidum folicum 2243
Acidum fusidicum 2260
Acidum glutamicum 2290
Acidum hydrochloridum concentratum 1798
Acidum hydrochloridum dilutum 1799
Acidum iopanoicum 2446
Acidum iotalamicum 2450
Acidum ioxaglicum 2454
Acidum lacticum 2504
Acidum lactobionicum 2507
Acidum maleicum 2610
Acidum malicum 2610
Acidum medronicum ad radiopharmaceutica 1067
Acidum mefenamicum 2625
Acidum nalidixicum 2740
Acidum nicotinicum 2764
Acidum niflumicum 2767
Acidum nitricum 2775
Acidum oleicum 2800
Acidum oxolinicum 2835
Acidum palmiticum 2854
Acidum phosphoricum concentratum 2925
Acidum phosphoricum dilutum 2926
Acidum pipemidicum trihydricum 2937
Acidum salicylicum 3101
Acidum (S)-lacticum 2505
Acidum sorbicum 3188
Acidum stearicum 3212
Acidum sulfuricum 3241
Acidum tartaricum 3260
Acidum thiocticum 3299
Acidum tiaprofenicum 3313
Acidum tolfenamicum 3340
Acidum tranexamicum 3350
Acidum trichloraceticum 3364
Acidum undecylenicum 3406
Acidum ursodeoxycholicum 3410
Acidum valproicum 3420
Acitretinum 1429
Adapalenum 1431
Adeninum 1432
Adenosinum 1433
Adeps lanae 2313
Adeps lanae cum aqua 2317
Adeps lanae hydrogenatus 2319
Adeps solidus 2293
Adrenalini tartras 1436
Adrenalinum 1435
Aer medicinalis 1438
Aer medicinalis artificiosus 1440
Aether 2129
Aether anaestheticus 2129
Aetherolea 734
Agar 1135
Agni casti fructus 1228
Agrimoniae herba 1136
Alaninum 1441
Albendazolum 1441
Albumini humani solutio 1442
Alchemillae herba 1138
Alcohol benzylicus 1596
Alcohol cetylicus 1782
Alcohol cetylicus et stearylicus 1777
Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans A 1777
Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans B 1779
Alcoholes adipis lanae 1444
Alcohol isopropylicus 2468
Alcohol oleicus 2800
Alcohol stearylicus 3214
Alcuronii chloridum 1445
Alfacalcidolum 1446
Alfadexum 1447
Alfentanili hydrochloridum 1449
Alfuzosini hydrochloridum 1450
Allantoinum 1452
Allii sativi bulbi pulvis 1137
Allium sativum ad praeparationes homoeopathicas 1394
Allopurinolum 1453
Almagatum 1455
Aloe barbadensis 1139
Aloe capensis 1140
Aloes extractum siccum normatum 1140
Alprazolamum 1456
Alprenololi hydrochloridum 1458
Alprostadilum 1459
Alteplasum ad iniectabile 1461
Althaeae folium 1242
Althaeae radix 1243
Altizidum 1465
Alumen 1473
Aluminii chloridum hexahydricum 1466
Aluminii hydroxidum hydricum ad adsorptionem 1467
Aluminii magnesii silicas 1470
Aluminii natrii silicas 1471
Aluminii oxidum hydricum 1468
Aluminii phosphas hydricus 1469
Aluminii phosphatis liquamen 1468
Aluminii sulfas 1472
Alverini citras 1473
Amantadini hydrochloridum 1475
Ambroxoli hydrochloridum 1476
Amfetamini sulfas 1477
Amikacini sulfas 1490

Amikacinum ... 1488
Amiloridi hydrochloridum ... 1491
Aminoglutethimidum ... 1495
Amiodaroni hydrochloridum ... 1496
Amisulpridum ... 1498
Amitriptylini hydrochloridum ... 1499
Amlodipini besilas ... 1500
Ammoniae (^{13}N) solutio iniectabilis ... 1048
Ammoniae solutio concentrata ... 1502
Ammonii bromidum ... 1503
Ammonii chloridum ... 1504
Ammonii glycyrrhizas ... 1504
Ammonii hydrogenocarbonas ... 1502
Ammonio methacrylatis copolymerum A ... 1903
Ammonio methacrylatis copolymerum B ... 1904
Amobarbitalum ... 1505
Amobarbitalum natricum ... 1506
Amoxicillinum natricum ... 1507
Amoxicillinum trihydricum ... 1509
Amphotericinum B ... 1512
Ampicillinum anhydricum ... 1514
Ampicillinum natricum ... 1516
Ampicillinum trihydricum ... 1518
Amygdalae oleum raffinatum ... 1474
Amygdalae oleum virginale ... 1475
Amyla hydroxyethyla ... 1483
Amylmetacresolum ... 1520
Amylum hydroxypropylum ... 1481
Amylum pregelificatum ... 1482
Angelicae radix ... 1141
Anisi aetheroleum ... 1143
Anisi fructus ... 1142
Anisi stellati aetheroleum ... 1159
Anisi stellati fructus ... 1158
Antazolini hydrochloridum ... 1522
Anticorpora monoclonalia ad usum humanum ... 729
Antithrombinum III humanum densatum ... 1523
Apis mellifera ad praeparationes homoeopathicas ... 1393
Apomorphini hydrochloridum ... 1524
Aprotinini solutio concentrata ... 1527
Aprotininum ... 1525
Aqua ad dilutionem solutionum concentratarum ad haemodialysim ... 3172
Aqua ad iniectabile ... 2059
Aquae (^{15}O) solutio iniectabilis ... 1053
Aquae tritiatae (^{3}H) solutio iniectabilis ... 1054
Aqua purificata ... 2062
Aqua valde purificata ... 2057
Arachidis oleum hydrogenatum ... 1530
Arachidis oleum raffinatum ... 1531
Argenti nitras ... 1532
Argentum colloidale ad usum externum ... 1531
Arginini aspartas ... 1533
Arginini hydrochloridum ... 1534
Argininum ... 1532
Argon ... 1535
Arnicae flos ... 1145
Arnicae tinctura ... 1147
Arsenii trioxidum ad praeparationes homoeopathicas ... 1396
Articaini hydrochloridum ... 1535
Ascorbylis palmitas ... 1540
Asparaginum monohydricum ... 1541
Aspartamum ... 1542
Astragali mongholici radix ... 1152
Atenololum ... 1545
Atracurii besilas ... 1546
Atropini sulfas ... 1550
Atropinum ... 1549
Aurantii amari epicarpii et mesocarpii tinctura ... 1298
Aurantii amari epicarpium et mesocarpium ... 1299
Aurantii amari flos ... 1301
Aurantii dulcis aetheroleum ... 1300
Auricularia ... 777
Azaperonum ad usum veterinarium ... 1552
Azathioprinum ... 1553
Azelastini hydrochloridum ... 1554
Azithromycinum ... 1555

B

Bacampicillini hydrochloridum ... 1565
Bacitracinum ... 1567
Bacitracinum zincum ... 1569
Baclofenum ... 1571
Ballotae nigrae herba ... 1161
Balsamum peruvianum ... 1162
Balsamum tolutanum ... 1162
Bambuteroli hydrochloridum ... 1572
Barbitalum ... 1574
Barii chloridum dihydricum ad praeparationes homoeopathicas ... 1396
Barii sulfas ... 1574
BCG ad immunocurationem ... 807
Beclometasoni dipropionas anhydricus ... 1575
Beclometasoni dipropionas monohydricus ... 1577
Belladonnae folii extractum siccum normatum ... 1165
Belladonnae folii tinctura normata ... 1166
Belladonnae folium ... 1163
Belladonnae pulvis normatus ... 1167
Benazeprili hydrochloridum ... 1579
Bendroflumethiazidum ... 1581
Benfluorexi hydrochloridum ... 1581
Benperidolum ... 1583
Benserazidi hydrochloridum ... 1584
Bentonitum ... 1585
Benzalkonii chloridi solutio ... 1588
Benzalkonii chloridum ... 1586
Benzbromaronum ... 1592
Benzethonii chloridum ... 1593
Benzocainum ... 1594
Benzoe sumatranus ... 1168
Benzoe tonkinensis ... 1170
Benzois sumatrani tinctura ... 1169
Benzois tonkinensis tinctura ... 1171
Benzoylis peroxidum cum aqua ... 2890
Benzylis benzoas ... 1595
Benzylpenicillinum benzathinum ... 1590
Benzylpenicillinum kalicum ... 1597
Benzylpenicillinum natricum ... 1600
Benzylpenicillinum procainum ... 1599
Betacarotenum ... 1602
Betadexum ... 1603
Betahistini dihydrochloridum ... 1604
Betahistini mesilas ... 1605
Betamethasoni acetas ... 1609
Betamethasoni dipropionas ... 1610
Betamethasoni natrii phosphas ... 1612
Betamethasoni valeras ... 1613
Betamethasonum ... 1607
Betaxololi hydrochloridum ... 1615
Betulae folium ... 1176
Bezafibratum ... 1616
Bifonazolum ... 1617
Biotinum ... 1618
Biperideni hydrochloridum ... 1619
Bisacodylum ... 1621
Bismuthi subcarbonas ... 1622
Bismuthi subgallas ... 1623
Bismuthi subnitras ponderosus ... 1624
Bismuthi subsalicylas ... 1625
Bisoprololi fumaras ... 1626
Bistortae rhizoma ... 1171
Bleomycini sulfas ... 1628
Boldi folii extractum siccum ... 1174
Boldi folium ... 1172
Boragonis officinalis oleum raffinatum ... 1630

Borax 1629
Bromazepamum 1631
Bromhexini hydrochloridum 1632
Bromocriptini mesilas 1633
Bromperidoli decanoas 1637
Bromperidolum 1635
Brompheniramini maleas 1638
Brotizolamum 1639
Budesonidum 1640
Bufexamacum 1643
Buflomedili hydrochloridum 1644
Bumetanidum 1645
Bupivacaini hydrochloridum 1646
Buprenorphini hydrochloridum 1649
Buprenorphinum 1647
Buserelinum 1651
Buspironi hydrochloridum 1652
Busulfanum 1654
Butylhydroxyanisolum 1656
Butylhydroxytoluenum 1656
Butylis parahydroxybenzoas 1655

C

Cabergolinum 1661
Cadmii sulfas hydricus ad praeparationes homoeopathicas 1397
Calcifediolum 1665
Calcii acetas anhydricus 1674
Calcii ascorbas 1675
Calcii carbonas 1676
Calcii chloridum dihydricum 1677
Calcii chloridum hexahydricum 1677
Calcii dobesilas monohydricus 1678
Calcii folinas 1679
Calcii glucoheptonas 1681
Calcii gluconas 1682
Calcii gluconas ad iniectabile 1684
Calcii gluconas anhydricus 1683
Calcii glycerophosphas 1685
Calcii hydrogenophosphas anhydricus 1686
Calcii hydrogenophosphas dihydricus 1687
Calcii hydroxidum 1688
Calcii iodidum tetrahydricum ad praeparationes homoeopathicas 1397
Calcii lactas anhydricus 1689
Calcii lactas monohydricus 1689
Calcii lactas pentahydricus 1690
Calcii lactas trihydricus 1690
Calcii laevulinas dihydricus 1691
Calcii levofolinas pentahydricus 2536
Calcii pantothenas 1692
Calcii stearas 1693
Calcii sulfas dihydricus 1694
Calcipotriolum anhydricum 1666
Calcipotriolum monohydricum 1668
Calcitoninum salmonis 1670
Calcitriolum 1673
Calendulae flos 1355
Camphora racemica 1696
Capsici fructus 1312
Capsici oleoresina raffinata et quantificata 1314
Capsici tinctura normata 1315
Capsulae 768
Captoprilum 1698
Carbacholum 1700
Carbamazepinum 1701
Carbasalatum calcicum 1702
Carbidopum 1704
Carbimazolum 1705
Carbo activatus 1783
Carbocisteinum 1706
Carbomera 1707
Carbonei dioxidum 1708
Carbonei monoxidum 1710
Carbonei monoxidum (^{15}O) 1048
Carboplatinum 1711
Carboprostum trometamolum 1712
Carboxymethylamylum natricum A 1713
Carboxymethylamylum natricum B 1714
Carboxymethylamylum natricum C 1715
Carisoprodolum 1716
Carmellosum 1717
Carmellosum calcicum 1717
Carmellosum natricum 1718
Carmellosum natricum conexum 1912
Carmellosum natricum substitutum humile 1719
Carmustinum 1720
Carprofenum ad usum veterinarium 1721
Carrageenanum 1722
Carteololi hydrochloridum 1723
Carthami flos 1186
Carthami oleum raffinatum 1725
Carvedilolum 1725
Carvi aetheroleum 1188
Carvi fructus 1187
Caryophylli floris aetheroleum 1201
Caryophylli flos 1200
Cefaclorum 1726
Cefadroxilum monohydricum 1728
Cefalexinum monohydricum 1729
Cefalotinum natricum 1731
Cefamandoli nafas 1732
Cefapirinum natricum 1734
Cefatrizinum propylen glycolum 1735
Cefazolinum natricum 1736
Cefepimi dihydrochloridum monohydricum 1738
Cefiximum 1740
Cefoperazonum natricum 1741
Cefotaximum natricum 1743
Cefoxitinum natricum 1745
Cefpodoximum proxetili 1746
Cefradinum 1749
Ceftazidimum pentahydricum 1750
Ceftazidimum pentahydricum et natrii carbonas ad iniectabile 1752
Ceftriaxonum natricum 1755
Cefuroximum axetili 1756
Cefuroximum natricum 1757
Celiprololi hydrochloridum 1759
Cellulae stirpes haematopoieticae humanae 1760
Cellulosi acetas 1762
Cellulosi acetas butyras 1761
Cellulosi acetas phthalas 1763
Cellulosi pulvis 1764
Cellulosum microcristallinum 1768
Cellulosum microcristallinum et carmellosum natricum .. 1771
Centaurii herba 1192
Centellae asiaticae herba 1250
Cera alba 1840
Cera carnauba 1721
Cera flava 1841
Cetirizini dihydrochloridum 1772
Cetobemidoni hydrochloridum 1774
Cetostearylis isononanoas 1775
Cetrimidum 1780
Cetylis palmitas 1781
Cetylpyridinii chloridum 1783
Chamomillae romanae flos 1182
Chelidonii herba 1196
Chinidini sulfas 3045
Chinini hydrochloridum 3046
Chinini sulfas 3048
Chitosani hydrochloridum 1786
Chlorali hydras 1787
Chlorambucilum 1787

Index

Chloramphenicoli natrii succinas 1790
Chloramphenicoli palmitas 1789
Chloramphenicolum 1788
Chlorcyclizini hydrochloridum 1791
Chlordiazepoxidi hydrochloridum 1793
Chlordiazepoxidum 1792
Chlorhexidini diacetas 1794
Chlorhexidini digluconatis solutio 1797
Chlorhexidini dihydrochloridum 1796
Chlorobutanolum anhydricum 1799
Chlorobutanolum hemihydricum 1800
Chlorocresolum 1800
Chloroquini phosphas 1801
Chloroquini sulfas 1802
Chlorothiazidum 1803
Chlorphenamini maleas 1804
Chlorpromazini hydrochloridum 1805
Chlorpropamidum 1806
Chlorprothixeni hydrochloridum 1807
Chlortalidonum 1809
Chlortetracyclini hydrochloridum 1810
Cholecalciferoli pulvis 1816
Cholecalciferolum 1812
Cholecalciferolum densatum oleosum 1813
Cholecalciferolum in aqua dispergibile 1815
Cholesterolum 1818
Chondroitini natrii sulfas 1819
Chorda resorbilis sterilis 1113
Chorda resorbilis sterilis in fuso ad usum veterinarium 1125
Chromii (^{51}Cr) edetatis solutio iniectabilis 1049
Chymotrypsinum 1821
Ciclopirox olaminum 1824
Ciclopiroxum 1823
Ciclosporinum 1825
Cilastatinum natricum 1827
Cilazaprilum 1828
Cimetidini hydrochloridum 1831
Cimetidinum 1829
Cinchocaini hydrochloridum 1833
Cinchonae cortex 1325
Cinchonae extractum fluidum normatum 1326
Cineolum 1834
Cinnamomi cassiae aetheroleum 1183
Cinnamomi cortex 1184
Cinnamomi corticis tinctura 1186
Cinnamomi zeylanici folii aetheroleum 1182
Cinnamomi zeylanicii corticis aetheroleum 1185
Cinnarizinum 1835
Ciprofibratum 1836
Ciprofloxacini hydrochloridum 1839
Ciprofloxacinum 1837
Cisplatinum 1841
Citaloprami hydrobromidum 1843
Citaloprami hydrochloridum 1844
Citri reticulatae aetheroleum 1262
Citronellae aetheroleum 1199
Cladribinum 1847
Clarithromycinum 1849
Clazurilum ad usum veterinarium 1851
Clebopridi malas 1852
Clemastini fumaras 1854
Clenbuteroli hydrochloridum 1855
Clindamycini hydrochloridum 1856
Clindamycini phosphas 1858
Clioquinolum 1859
Clobazamum 1860
Clobetasoli propionas 1861
Clobetasoni butyras 1863
Clofaziminum 1865
Clofibratum 1866
Clomifeni citras 1867
Clomipramini hydrochloridum 1869
Clonazepamum 1870
Clonidini hydrochloridum 1871
Clopamidum 1872
Closantelum natricum dihydricum ad usum veterinarium 1875
Clotrimazolum 1876
Cloxacillinum natricum 1878
Clozapinum 1879
Cocaini hydrochloridum 1880
Cocois oleum raffinatum 1881
Cocoylis caprylocapras 1882
Codeini hydrochloridum dihydricum 1885
Codeini phosphas hemihydricus 1886
Codeini phosphas sesquihydricus 1888
Codeinum 1883
Codergocrini mesilas 1890
Coffeinum 1662
Coffeinum monohydricum 1663
Colae semen 1256
Colchicinum 1891
Colestyraminum 1893
Colistimethatum natricum 1894
Colistini sulfas 1895
Colophonium 1201
Compressi 769
Copolymerum macrogolo et alcoholi poly(vinylico) constatum 1905
Copolymerum methacrylatis butylati basicum 1899
Copovidonum 1906
Coriandri aetheroleum 1203
Coriandri fructus 1203
Corpora ad usum pharmaceuticum 753
Cortisoni acetas 1908
Crataegi folii cum flore extractum fluidum quantificatum 1156
Crataegi folii cum flore extractum siccum 1157
Crataegi folium cum flore 1155
Crataegi fructus 1154
Cresolum crudum 1911
Croci stigma ad praeparationes homoeopathicas 1403
Crospovidonum 1913
Crotamitonum 1915
Cupri acetas monohydricus ad praeparationes homoeopathicas 1398
Cupri sulfas anhydricus 1916
Cupri sulfas pentahydricus 1917
Cuprum ad praeparationes homoeopathicas 1398
Curcumae xanthorrhizae rhizoma 1361
Cyamopsidis seminis pulvis 1241
Cyanocobalamini (^{57}Co) capsulae 1050
Cyanocobalamini (^{57}Co) solutio 1051
Cyanocobalamini (^{58}Co) capsulae 1051
Cyanocobalamini (^{58}Co) solutio 1052
Cyanocobalaminum 1917
Cyclizini hydrochloridum 1918
Cyclopentolati hydrochloridum 1920
Cyclophosphamidum 1921
Cynarae folii extractum siccum 1150
Cynarae folium 1148
Cyproheptadini hydrochloridum 1922
Cyproteroni acetas 1923
Cysteini hydrochloridum monohydricum 1925
Cystinum 1926
Cytarabinum 1927

D

Dacarbazinum 1931
Dalteparinum natricum 1932
Danaparoidum natricum 1934
Dapsonum 1936
Daunorubicini hydrochloridum 1937
D-Camphora 1695
Decylis oleas 1938

Index

Deferoxamini mesilas ... 1938
Dembrexini hydrochloridum monohydricum ad usum veterinarium ... 1940
Demeclocyclini hydrochloridum ... 1941
Deptropini citras ... 1942
Dequalinii chloridum ... 1943
Desfluranum ... 1945
Desipramini hydrochloridum ... 1946
Deslanosidum ... 1947
Desmopressinum ... 1948
Desogestrelum ... 1949
Desoxycortoni acetas ... 1951
Detomidini hydrochloridum ad usum veterinarium ... 1952
Dexamethasoni acetas ... 1955
Dexamethasoni isonicotinas ... 1957
Dexamethasoni natrii phosphas ... 1958
Dexamethasonum ... 1953
Dexchlorpheniramini maleas ... 1960
Dexpanthenolum ... 1961
Dextranomerum ... 1962
Dextranum 1 ad iniectabile ... 1962
Dextranum 40 ad iniectabile ... 1964
Dextranum 60 ad iniectabile ... 1965
Dextranum 70 ad iniectabile ... 1966
Dextrinum ... 1966
Dextromethorphani hydrobromidum ... 1967
Dextromoramidi tartras ... 1969
Dextropropoxypheni hydrochloridum ... 1969
Diazepamum ... 1971
Diazoxidum ... 1972
Dibrompropamidini diisetionas ... 1973
Dibutylis phthalas ... 1974
Diclazurilum ad usum veterinarium ... 1975
Diclofenacum kalicum ... 1976
Diclofenacum natricum ... 1977
Dicloxacillinum natricum ... 1978
Dicycloverini hydrochloridum ... 1980
Didanosinum ... 1981
Dienestrolum ... 1982
Diethylcarbamazini citras ... 1983
Diethylenglycoli aether monoethilicus ... 1985
Diethylenglycoli palmitostearas ... 1986
Diethylis phthalas ... 1984
Diethylstilbestrolum ... 1987
Diflunisalum ... 1988
Digitalis purpureae folium ... 1205
Digitoxinum ... 1989
Digoxinum ... 1990
Dihydralazini sulfas hydricus ... 1992
Dihydrocodeini hydrogenotartras ... 1994
Dihydroergocristini mesilas ... 1995
Dihydroergotamini mesilas ... 1997
Dihydroergotamini tartras ... 1999
Dihydrostreptomycini sulfas ad usum veterinarium ... 2000
Dihydrotachysterolum ... 2002
Dikalii clorazepas ... 1874
Dikalii phosphas ... 2921
Diltiazemi hydrochloridum ... 2004
Dimenhydrinatum ... 2005
Dimercaprolum ... 2007
Dimethylacetamidum ... 2007
Dimethylis sulfoxidum ... 2008
Dimeticonum ... 2009
Dimetindeni maleas ... 2010
Dinatrii clodronas tetrahydricus ... 1864
Dinatrii edetas ... 2067
Dinatrii etidronas ... 2140
Dinatrii pamidronas pentahydricus ... 2854
Dinatrii phosphas anhydricus ... 2922
Dinatrii phosphas dihydricus ... 2922
Dinatrii phosphas dodecahydricus ... 2923
Dinitrogenii oxidum ... 1560
Dinoprostonum ... 2012
Dinoprostum trometamolum ... 2011
Diosminum ... 2014
Diphenhydramini hydrochloridum ... 2015
Diphenoxylati hydrochloridum ... 2016
Dipivefrini hydrochloridum ... 2017
Diprophyllinum ... 2018
Dipyridamolum ... 2019
Dirithromycinum ... 2020
Disopyramidi phosphas ... 2023
Disopyramidum ... 2022
Disulfiramum ... 2024
Dithranolum ... 2025
DL-*Methioninum* ... 2652
DL-*α-Tocopherylis hydrogenosuccinas* ... 3335
Dobutamini hydrochloridum ... 2026
Docetaxelum trihydricum ... 2027
Dodecylis gallas ... 2030
Domperidoni maleas ... 2032
Domperidonum ... 2031
Dopamini hydrochloridum ... 2034
Dopexamini dihydrochloridum ... 2035
Dorzolamidi hydrochloridum ... 2037
Dosulepini hydrochloridum ... 2038
Doxaprami hydrochloridum ... 2039
Doxazosini mesilas ... 2040
Doxepini hydrochloridum ... 2042
Doxorubicini hydrochloridum ... 2044
Doxycyclini hyclas ... 2045
Doxycyclinum monohydricum ... 2046
Doxylamini hydrogenosuccinas ... 2048
Droperidolum ... 2049
Drospirenonum ... 2050
Dydrogesteronum ... 2052

E

Ebastinum ... 2064
Echinaceae angustifoliae radix ... 1206
Echinaceae pallidae radix ... 1208
Echinaceae purpureae herba ... 1210
Echinaceae purpureae radix ... 1211
Econazoli nitras ... 2066
Econazolum ... 2065
Edrophonii chloridum ... 2069
Eleutherococci radix ... 1213
Emedastini difumaras ... 2070
Emetini hydrochloridum heptahydricum ... 2071
Emetini hydrochloridum pentahydricum ... 2072
Emplastra transcutanea ... 772
Enalaprilatum dihydricum ... 2073
Enalaprili maleas ... 2074
Enilconazolum ad usum veterinarium ... 2076
Enoxaparinum natricum ... 2077
Enoxolonum ... 2078
Enrofloxacinum ad usum veterinarium ... 2079
Entacaponum ... 2081
Ephedrae herba ... 1217
Ephedrini hydrochloridum ... 2083
Ephedrini racemici hydrochloridum ... 2084
Ephedrinum anhydricum ... 2082
Ephedrinum hemihydricum ... 2085
Epinastini hydrochloridum ... 2086
Epirubicini hydrochloridum ... 2087
Equiseti herba ... 1322
Ergocalciferolum ... 2089
Ergometrini maleas ... 2090
Ergotamini tartras ... 2091
Erythritolum ... 2093
Erythromycini estolas ... 2096
Erythromycini ethylsuccinas ... 2098
Erythromycini lactobionas ... 2100
Erythromycini stearas ... 2102
Erythromycinum ... 2094

Erythropoietini solutio concentrata 2104
Eserini salicylasPhysostigmini salicylas 2108
Eserini sulfas Physostigmini sulfas 2109
Esketamini hydrochloridum 2110
Esomeprazolum magnesicum trihydricum 2111
Estradioli benzoas 2113
Estradioli valeras 2116
Estradiolum hemihydricum 2115
Estriolum 2117
Estrogeni coniuncti 2118
Etamsylatum 2122
Ethacridini lactas monohydricus 2123
Ethambutoli hydrochloridum 2124
Ethanolum (96 per centum) 2127
Ethanolum anhydricum 2125
Ethinylestradiolum 2130
Ethionamidum 2131
Ethosuximidum 2132
Ethylcellulosum 2134
Ethylendiaminum 2138
Ethylenglycoli monopalmitostearas 2139
Ethylis acetas 2135
Ethylis oleas 2135
Ethylis parahydroxybenzoas 2136
Ethylis parahydroxybenzoas natricus 2137
Ethylmorphini hydrochloridum 2139
Etilefrini hydrochloridum 2141
Etodolacum 2143
Etofenamatum 2144
Etofyllinum 2146
Etomidatum 2147
Etoposidum 2148
Eucalypti aetheroleum 1219
Eucalypti folium 1218
Eugenolum 2152
Extracta 732

F

Factor humanus von Willebrandi 2162
Factor IX coagulationis humanus 2160
Factor VII coagulationis humanus 2157
Factor VIII coagulationis humanus 2158
Factor VIII coagulationis humanus (ADNr) 2159
Factor XI coagulationis humanus 2161
Fagopyri herba 1340
Famotidinum 2164
Febantelum ad usum veterinarium 2165
Felbinacum 2166
Felodipinum 2167
Felypressinum 2168
Fenbendazolum ad usum veterinarium 2169
Fenbufenum 2170
Fenofibratum 2171
Fenoteroli hydrobromidum 2173
Fentanyli citras 2175
Fentanylum 2174
Fenticonazoli nitras 2176
Ferri chloridum hexahydricum 2178
Ferrosi fumaras 2257
Ferrosi gluconas 2285
Ferrosi sulfas desiccatus 3236
Ferrosi sulfas heptahydricus 3237
Ferrum ad praeparationes homoeopathicas 1399
Fexofenadini hydrochloridum 2178
Fibrini glutinum 1896
Fibrinogenum humanum 2180
Fila non resorbilia sterilia 1114
Fila non resorbilia sterilia in fuso ad usum veterinarium 1127
Fila resorbilia synthetica monofilamenta sterilia 1118
Fila resorbilia synthetica torta sterilia 1119
Filgrastimi solutio concentrata 2181
Filipendulae ulmariae herba 1332
Filum bombycis tortum sterile in fuso ad usum veterinarium 1129
Filum ethyleni polyterephthalici sterile in fuso ad usum veterinarium 1127
Filum lini sterile in fuso ad usum veterinarium 1126
Filum polyamidicum-6/6 sterile in fuso ad usum veterinarium 1127
Filum polyamidicum-6 sterile in fuso ad usum veterinarium 1126
Finasteridum 2184
Flavoxati hydrochloridum 2185
Flecainidi acetas 2186
Flubendazolum 2187
Flucloxacillinum magnesicum octahydricum 2188
Flucloxacillinum natricum 2190
Fluconazolum 2191
Flucytosinum 2193
Fludarabini phosphas 2195
Fludeoxyglucosi (^{18}F) solutio iniectabilis 1054
Fludrocortisoni acetas 2197
Flumazenili (N-[^{11}C]methyl) solutio iniectabilis 1056
Flumazenilum 2199
Flumequinum 2200
Flumetasoni pivalas 2201
Flunarizini dihydrochloridum 2202
Flunitrazepamum 2204
Flunixini megluminum ad usum veterinarium 2205
Fluocinoloni acetonidum 2206
Fluocortoloni pivalas 2207
Fluoresceinum 2208
Fluoresceinum natricum 2209
Fluoridi (^{18}F) solutio ad radio-signandum 1060
Fluorodopae (^{18}F) ab electrophila substitutione solutio iniectabilis 1058
Fluorouracilum 2211
Fluoxetini hydrochloridum 2212
Flupentixoli dihydrochloridum 2214
Fluphenazini decanoas 2216
Fluphenazini dihydrochloridum 2217
Fluphenazini enantas 2219
Flurazepami monohydrochloridum 2220
Flurbiprofenum 2221
Fluspirilenum 2222
Flutamidum 2223
Fluticasoni propionas 2224
Flutrimazolum 2226
Fluvastatinum natricum 2227
Fluvoxamini maleas 2229
Foeniculi amari fructus 1220
Foeniculi amari fructus aetheroleum 1221
Foeniculi amari herbae aetheroleum 1222
Foeniculi dulcis fructus 1224
Formaldehydi solutio (35 per centum) 2245
Formoteroli fumaras dihydricus 2245
Foscarnetum natricum hexahydricum 2247
Fosfomycinum calcicum 2249
Fosfomycinum natricum 2250
Fosfomycinum trometamolum 2251
Fosinoprilum natricum 2252
Framycetini sulfas 2255
Frangulae cortex 1177
Frangulae corticis extractum siccum normatum 1178
Fraxini folium 1226
Fructosum 2256
Fucus vel Ascophyllum 1373
Fumariae herba 1227
Furosemidum 2259

G

Galactosum 2264
Galantamini hydrobromidum 2265
Gallii (^{67}Ga) citratis solutio iniectabilis 1060

Index

Ganciclovirum 2267
Gelatina 2269
Gemcitabini hydrochloridum 2270
Gemfibrozilum 2271
Gentamicini sulfas 2273
Gentianae radix 1231
Gentianae tinctura 1232
Gestodenum 2275
Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum 1233
Ginkgonis folium 1236
Ginseng radix 1237
Glibenclamidum 2277
Gliclazidum 2279
Glimepiridum 2280
Glipizidum 2282
Glossa 767
Glucagonum humanum 2284
Glucosum anhydricum 2286
Glucosum liquidum 2287
Glucosum liquidum dispersione desiccatum 2288
Glucosum monohydricum 2289
Glutathionum 2291
Glyceroli dibehenas 2296
Glyceroli distearas 2297
Glyceroli monocaprylas 2298
Glyceroli monocaprylocapras 2299
Glyceroli monolinoleas 2300
Glyceroli mono-oleas 2301
Glyceroli monostearas 40-55 2302
Glyceroli trinitratis solutio 2303
Glycerolum 2293
Glycerolum (85 per centum) 2295
Glycinum 2304
Gonadorelini acetas 2309
Gonadotropinum chorionicum 2310
Gonadotropinum sericum equinum ad usum veterinarium 2311
Goserelinum 2312
Gossypii oleum hydrogenatum 1910
Gramicidinum 2320
Graminis rhizoma 1197
Granisetroni hydrochloridum 2321
Granulata 774
Griseofulvinum 2323
Guaiacolum 2263
Guaifenesinum 2324
Guanethidini monosulfas 2325
Guar galactomannanum 2325

H

Halofantrini hydrochloridum 2329
Haloperidoli decanoas 2331
Haloperidolum 2330
Halothanum 2332
Hamamelidis folium 1244
Harpagophyti extractum siccum 1245
Harpagophyti radix 1246
Hederae folium 1260
Hedera helix ad praeparationes homoeopathicas 1401
Helianthi annui oleum raffinatum 3344
Helium 2334
Heparina massae molecularis minoris 2339
Heparinum calcicum 2335
Heparinum natricum 2337
Heptaminoli hydrochloridum 2341
Hexamidini diisetionas 2342
Hexetidinum 2343
Hexobarbitalum 2345
Hexylresorcinolum 2345
Hibisci sabdariffae flos 1255
Histamini dihydrochloridum 2347
Histamini phosphas 2347
Histidini hydrochloridum monohydricum 2349
Histidinum 2348
Homatropini hydrobromidum 2350
Homatropini methylbromidum 2351
Hyaluronidasum 2353
Hydralazini hydrochloridum 2353
Hydrargyri dichloridum 2637
Hydrastis rhizoma 1248
Hydrochlorothiazidum 2355
Hydrocodoni hydrogenotartras 2,5-hydricus 2356
Hydrocortisoni acetas 2360
Hydrocortisoni hydrogenosuccinas 2362
Hydrocortisonum 2358
Hydrogenii peroxidum 30 per centum 2364
Hydrogenii peroxidum 3 per centum 2364
Hydromorphoni hydrochloridum 2365
Hydroxocobalamini acetas 2366
Hydroxocobalamini chloridum 2367
Hydroxocobalamini sulfas 2368
Hydroxycarbamidum 2369
Hydroxyethylcellulosum 2370
Hydroxyethylis salicylas 2372
Hydroxypropylbetadexum 2373
Hydroxypropylcellulosum 2374
Hydroxyzini hydrochloridum 2375
Hymecromonum 2376
Hyoscini butylbromidum 3110
Hyoscini hydrobromidum 3109
Hyoscinum 3108
Hyoscyamini sulfas 2377
Hyoscyamus niger ad praeparationes homoeopathicas 1400
Hyperici herba 1281
Hyperici herbae extractum siccum quantificatum 1282
Hypericum perforatum ad praeparationes homoeopathicas 1402
Hypromellosi phthalas 2381
Hypromellosum 2379

I

Ibuprofenum 2385
Ichthammolum 2387
Idoxuridinum 2388
Iecoris aselli oleum A 2235
Iecoris aselli oleum B 2239
Iecoris aselli oleum domestici 2230
Ifosfamidum 2389
Imipenemum 2390
Imipramini hydrochloridum 2391
Immunoglobulinum anti-T lymphocytorum ex animale ad usum humanum 2392
Immunoglobulinum humanum anti-D 2396
Immunoglobulinum humanum anti-D ad usum intravenosum 2396
Immunoglobulinum humanum hepatitidis A 2398
Immunoglobulinum humanum hepatitidis B 2398
Immunoglobulinum humanum hepatitidis B ad usum intravenosum 2398
Immunoglobulinum humanum morbillicum 2404
Immunoglobulinum humanum normale 2399
Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum 2401
Immunoglobulinum humanum rabicum 2403
Immunoglobulinum humanum rubellae 2405
Immunoglobulinum humanum tetanicum 2405
Immunoglobulinum humanum varicellae 2397
Immunoglobulinum humanum varicellae ad usum intravenosum 2397
Immunosera ad usum veterinarium 740
Immunosera ex animale ad usum humanum 738
Immunoserum botulinicum 1029

Immunoserum Clostridii novyi alpha ad usum veterinarium 1039
Immunoserum Clostridii perfringentis beta ad usum veterinarium 1040
Immunoserum Clostridii perfringentis epsilon ad usum veterinarium 1041
Immunoserum contra venena viperarum europaearum ... 1029
Immunoserum diphthericum 1030
Immunoserum gangraenicum (Clostridium novyi) 1031
Immunoserum gangraenicum (Clostridium perfringens) .. 1032
Immunoserum gangraenicum (Clostridium septicum) 1033
Immunoserum gangraenicum mixtum 1034
Immunoserum tetanicum ad usum humanum 1034
Immunoserum tetanicum ad usum veterinarium 1042
Indapamidum 2406
Indii (^{111}In) chloridi solutio 1061
Indii (^{111}In) oxini solutio 1070
Indii (^{111}In) pentetatis solutio iniectabilis 1062
Indinaviri sulfas 2408
Indometacinum 2410
Inhalanda 793
Insulini zinci amorphi suspensio iniectabilis 2428
Insulini zinci cristallini suspensio iniectabilis 2428
Insulini zinci suspensio iniectabilis 2429
Insulinum aspartum 2413
Insulinum biphasicum iniectabile 2415
Insulinum bovinum 2415
Insulinum humanum 2417
Insulinum isophanum biphasicum iniectabile 2420
Insulinum isophanum iniectabile 2420
Insulinum lisprum 2420
Insulinum porcinum 2423
Insulinum solubile iniectabile 2427
Interferoni alfa-2 solutio concentrata 2429
Interferoni beta-1a solutio concentrata 2432
Interferoni gamma-1b solutio concentrata 2435
int-rac-α-Tocopherolum 3330
int-rac-α-Tocopherylis acetas 3333
Iobenguani (^{123}I) solutio iniectabilis 1063
Iobenguani (^{131}I) solutio iniectabilis ad usum diagnosticum 1064
Iobenguani (^{131}I) solutio iniectabilis ad usum therapeuticum 1064
Iobenguani sulfas ad radiopharmaceutica 1065
Iodinati (^{125}I) humani albumini solutio iniectabilis 1047
Iodixanolum 2439
Iodomethylnorcholesteroli (^{131}I) solutio iniectabilis 1066
Iodum 2438
Iohexolum 2442
Iopamidolum 2444
Iopromidum 2447
Iotrolanum 2451
Ipecacuanhae extractum fluidum normatum 1251
Ipecacuanhae pulvis normatus 1252
Ipecacuanhae radix 1253
Ipecacuanhae tinctura normata 1253
Ipratropii bromidum 2456
Irbesartanum 2457
Isoconazoli nitras 2460
Isoconazolum 2458
Isofluranum 2461
Isoleucinum 2462
Isomaltum 2463
Isoniazidum 2464
Isoprenalini hydrochloridum 2465
Isoprenalini sulfas 2466
Isopropylis myristas 2466
Isopropylis palmitas 2467
Isosorbidi dinitras dilutus 2469
Isosorbidi mononitras dilutus 2470
Isotretinoinum 2472
Isoxsuprini hydrochloridum 2474
Isradipinum 2475
Itraconazolum 2477
Iuniperi aetheroleum 1230
Iuniperi pseudo-fructus 1229
Ivermectinum 2478

J

Josamycini propionas 2485
Josamycinum 2483

K

Kalii acetas 2967
Kalii bromidum 2969
Kalii carbonas 2969
Kalii chloridum 2970
Kalii citras 2971
Kalii clavulanas 2971
Kalii clavulanas dilutus 2973
Kalii dihydrogenophosphas 2923
Kalii hydrogenoaspartas hemihydricus 1543
Kalii hydrogenocarbonas 2968
Kalii hydrogenotartras 2976
Kalii hydroxidum 2976
Kalii iodidum 2977
Kalii metabisulfis 2978
Kalii natrii tartras tetrahydricus 2975
Kalii nitras 2978
Kalii perchloras 2979
Kalii permanganas 2980
Kalii sorbas 2980
Kalii sulfas 2981
Kanamycini monosulfas 2491
Kanamycini sulfas acidus 2492
Kaolinum ponderosum 2493
Ketamini hydrochloridum 2493
Ketoconazolum 2494
Ketoprofenum 2496
Ketorolacum trometamolum 2498
Ketotifeni hydrogenofumaras 2499
Kryptonum (^{81m}Kr) ad inhalationem 1067

L

Labetaloli hydrochloridum 2503
Lacca 2308
Lactitolum monohydricum 2505
Lactosum anhydricum 2508
Lactosum monohydricum 2509
Lactulosum 2510
Lactulosum liquidum 2512
Lamivudinum 2514
Lamotriginum 2516
Lansoprazolum 2518
Lanugo cellulosi absorbens 2824
Lanugo gossypii absorbens 1910
Lauromacrogolum 400 2519
Lavandulae aetheroleum 1258
Lavandulae flos 1257
Leflunomidum 2522
Leonuri cardiacae herba 1135
Letrozolum 2523
Leucinum 2524
Leuprorelinum 2525
Levamisoli hydrochloridum 2526
Levamisolum ad usum veterinarium 2527
Levetiracetamum 2528
Levistici radix 1262
Levocabastini hydrochloridum 2530
Levocarnitinum 2532
Levodopum 2533
Levodropropizinum 2534
Levomentholum 2538
Levomepromazini hydrochloridum 2539
Levomepromazini maleas 2540

Index

Levomethadoni hydrochloridum 2541
Levonorgestrelum 2542
Levothyroxinum natricum 2543
Lichen islandicus 1259
Lidocaini hydrochloridum 2546
Lidocainum 2544
Limonis aetheroleum 1198
Lincomycini hydrochloridum 2548
Lini oleum virginale 2547
Lini semen 1261
Liothyroninum natricum 2549
Liquiritiae extractum fluidum ethanolicum normatum 1329
Liquiritiae extractum siccum ad saporandum 1330
Liquiritiae radix 1331
Lisinoprilum dihydricum 2550
Lithii carbonas 2552
Lithii citras 2552
L-Methionini ([^{11}C]methyl) solutio iniectabilis 1068
Lobelini hydrochloridum 2553
Lomustinum 2554
Loperamidi hydrochloridum 2555
Loperamidi oxidum monohydricum 2557
Loratadinum 2558
Lorazepamum 2560
Losartanum kalicum 2561
Lovastatinum 2563
Lufenuronum anhydricum ad usum veterinarium 2565
Lupuli flos 1247
Lymecyclinum 2567
Lynestrenolum 2569
Lysini acetas 2570
Lysini hydrochloridum 2571
Lythri herba 1338

M

Macrogol 20 glyceroli monostearas 2587
Macrogol 40 sorbitoli heptaoleas 2579
Macrogol 6 glyceroli caprylocapras 2585
Macrogola 2589
Macrogolglyceridorum caprylocaprates 2581
Macrogolglyceridorum laurates 2582
Macrogolglyceridorum linoleates 2583
Macrogolglyceridorum oleates 2584
Macrogolglyceridorum stearates 2584
Macrogolglyceroli cocoates 2586
Macrogolglyceroli hydroxystearas 2586
Macrogolglyceroli ricinoleas 2588
Macrogoli 15 hydroxystearas 2578
Macrogoli aether cetostearylicus 2575
Macrogoli aether laurilicus 2576
Macrogoli aether oleicus 2576
Macrogoli aether stearylicus 2577
Macrogoli oleas 2579
Macrogoli stearas 2580
Magaldratum 2590
Magnesii acetas tetrahydricus 2591
Magnesii aspartas dihydricus 2592
Magnesii chloridum 4,5-hydricum 2595
Magnesii chloridum hexahydricum 2595
Magnesii citras anhydricus 2596
Magnesii citras dodecahydricus 2597
Magnesii citras nonahydricus 2597
Magnesii gluconas 2598
Magnesii glycerophosphas 2599
Magnesii hydroxidum 2599
Magnesii lactas dihydricus 2600
Magnesii oxidum leve 2601
Magnesii oxidum ponderosum 2601
Magnesii peroxidum 2602
Magnesii pidolas 2603
Magnesii stearas 2604
Magnesii subcarbonas levis 2593
Magnesii subcarbonas ponderosus 2594
Magnesii sulfas heptahydricus 2607
Magnesii trisilicas 2607
Malathionum 2609
Maltitolum 2611
Maltitolum liquidum 2612
Maltodextrinum 2613
Malvae folium 1270
Malvae sylvestris flos 1270
Mangani gluconas 2614
Mangani glycerophosphas hydricus 2615
Mangani sulfas monohydricus 2616
Mannitolum 2616
Maprotilini hydrochloridum 2618
Marbofloxacinum ad usum veterinarium 2619
Marrubii herba 1263
Masticabilia gummis medicata 773
Mastix 1265
Matricariae aetheroleum 1267
Matricariae extractum fluidum 1265
Matricariae flos 1266
Maydis amylum 1479
Maydis oleum raffinatum 2608
Mebendazolum 2621
Meclozini dihydrochloridum 2622
Medroxyprogesteroni acetas 2623
Mefloquini hydrochloridum 2626
Megestroli acetas 2628
Megluminum 2629
Mel 2698
Melaleucae aetheroleum 1271
Meliloti herba 1272
Melissae folii extractum siccum 1275
Melissae folium 1273
Meloxicamum 2630
Menadionum 2631
Menthae arvensis aetheroleum partim mentholum depletum 1276
Menthae piperitae aetheroleum 1279
Menthae piperitae folii extractum siccum 1278
Menthae piperitae folium 1277
Mentholum racemicum 2632
Menyanthidis trifoliatae folium 1280
Mepivacaini hydrochloridum 2633
Meprobamatum 2634
Mepyramini maleas 2635
Mercaptopurinum 2636
Meropenemum trihydricum 2637
Mesalazinum 2638
Mesnum 2641
Mesterolonum 2642
Mestranolum 2643
Metacresolum 2644
Metamizolum natricum 2645
Metformini hydrochloridum 2646
Methadoni hydrochloridum 2647
Methanolum 2648
Methaqualonum 2649
Methenaminum 2650
Methioninum 2651
Methotrexatum 2653
Methylatropini bromidum 2655
Methylatropini nitras 2655
Methylcellulosum 2656
Methyldopum 2658
Methyleni chloridum 2664
Methylergometrini maleas 2665
Methylhydroxyethylcellulosum 2666
Methylis nicotinas 2659
Methylis parahydroxybenzoas 2660
Methylis parahydroxybenzoas natricus 2662
Methylis salicylas 2663
Methylphenidati hydrochloridum 2667

Index

Methylphenobarbitalum 2668
Methylprednisoloni acetas 2671
Methylprednisoloni hydrogenosuccinas 2673
Methylprednisolonum 2669
Methylrosanilinii chloridum 2676
Methyltestosteronum 2677
Methylthioninii chloridum 2678
Metixeni hydrochloridum 2680
Metoclopramidi hydrochloridum 2682
Metoclopramidum 2681
Metolazonum 2683
Metoprololi succinas 2684
Metoprololi tartras 2685
Metrifonatum 2687
Metronidazoli benzoas 2689
Metronidazolum 2688
Mexiletini hydrochloridum 2691
Mianserini hydrochloridum 2692
Miconazoli nitras 2695
Miconazolum 2694
Midazolamum 2697
Millefolii herba 1133
Minocyclini hydrochloridum dihydricum 2700
Minoxidilum 2701
Mirtazapinum 2702
Misoprostolum 2704
Mitomycinum 2705
Mitoxantroni hydrochloridum 2707
Modafinilum 2708
Molgramostimi solutio concentrata 2709
Molsidominum 2712
Mometasoni furoas 2713
Moranteli hydrogenotartras ad usum veterinarium 2715
Morphini hydrochloridum 2716
Morphini sulfas 2718
Moxidectinum ad usum veterinarium 2720
Moxifloxacini hydrochloridum 2722
Moxonidinum 2723
Mupirocinum 2724
Mupirocinum calcicum 2726
Musci medicati 775
Mycophenolas mofetil 2727
myo-Inositolum 2412
Myristicae fragrantis aetheroleum 1289
Myrrha 1284
Myrrhae tinctura 1284
Myrtilli fructus recens 1285
Myrtilli fructus recentis extractum siccum raffinatum et normatum 1285
Myrtilli fructus siccus 1287

N

Nabumetonum 2733
N-Acetyltryptophanum 1424
N-Acetyltyrosinum 1426
Nadololum 2734
Nadroparinum calcicum 2735
Naftidrofuryli hydrogenooxalas 2738
Naloxoni hydrochloridum dihydricum 2740
Naltrexoni hydrochloridum 2742
Nandroloni decanoas 2743
Naphazolini hydrochloridum 2745
Naphazolini nitras 2746
Naproxenum 2747
Naproxenum natricum 2749
Nasalia 787
Natrii acetas trihydricus 3130
Natrii acetatis ([1-^{11}C]) solutio iniectabilis 1075
Natrii alendronas 3130
Natrii alginas 3131
Natrii amidotrizoas 3132
Natrii aminosalicylas dihydricus 3133
Natrii ascorbas 1537
Natrii aurothiomalas 3134
Natrii benzoas 3136
Natrii bromidum 3137
Natrii calcii edetas 3138
Natrii calcii pentetas ad radiopharmaceutica 1072
Natrii caprylas 3139
Natrii carbonas anhydricus 3140
Natrii carbonas decahydricus 3140
Natrii carbonas monohydricus 3141
Natrii cetylo- et stearylosulfas 1775
Natrii chloridum 3142
Natrii chromatis (^{51}Cr) solutio sterilis 1076
Natrii citras 3143
Natrii cromoglicas 3143
Natrii cyclamas 3144
Natrii dihydrogenophosphas dihydricus 2924
Natrii docusas 2029
Natrii fluoridi (^{18}F) solutio iniectabilis 1076
Natrii fluoridum 3145
Natrii fusidas 3146
Natrii glycerophosphas hydricus 3147
Natrii hyaluronas 3148
Natrii hydrogenocarbonas 3137
Natrii hydroxidum 3150
Natrii iodidi (^{123}I) solutio ad radio-signandum 1079
Natrii iodidi (^{123}I) solutio iniectabilis 1079
Natrii iodidi (^{131}I) capsulae ad usum diagnosticum 1080
Natrii iodidi (^{131}I) capsulae ad usum therapeuticum 1081
Natrii iodidi (^{131}I) solutio 1083
Natrii iodidi (^{131}I) solutio ad radio-signandum 1082
Natrii iodidum 3151
Natrii iodohippurati (^{123}I) solutio iniectabilis 1077
Natrii iodohippurati (^{131}I) solutio iniectabilis 1078
Natrii lactatis solutio 3151
Natrii laurilsulfas 3153
Natrii metabisulfis 3154
Natrii molybdas dihydricus 3154
Natrii molybdatis (^{99}Mo) fissione formati solutio 1084
Natrii nitris 3155
Natrii nitroprussias 3156
Natrii perboras hydricus 3157
Natrii pertechnetatis (^{99m}Tc) fissione formati solutio iniectabilis 1087
Natrii pertechnetatis (^{99m}Tc) sine fissione formati solutio iniectabilis 1086
Natrii phenylbutyras 3157
Natrii phosphatis (^{32}P) solutio iniectabilis 1088
Natrii picosulfas 3158
Natrii polystyrenesulfonas 3160
Natrii propionas 3161
Natrii salicylas 3161
Natrii selenis pentahydricus 3162
Natrii (S)-lactatis solutio 3152
Natrii stearas 3162
Natrii stearylis fumaras 3213
Natrii sulfas anhydricus 3164
Natrii sulfas decahydricus 3164
Natrii sulfis anhydricus 3165
Natrii sulfis heptahydricus 3165
Natrii thiosulfas 3166
Natrii valproas 3166
Neohesperidin-dihydrochalconum 2751
Neomycini sulfas 2752
Neostigmini bromidum 2754
Neostigmini metilsulfas 2754
Neroli aetheroleum 1288
Netilmicini sulfas 2755
Nevirapinum anhydricum 2756
Nicergolinum 2757
Nicethamidum 2758
Niclosamidum anhydricum 2759
Niclosamidum monohydricum 2760

Nicotinamidum 2761
Nicotini resinas 2763
Nicotinum 2762
Nifedipinum 2766
Nifuroxazidum 2768
Nilutamidum 2770
Nimesulidum 2771
Nimodipinum 2772
Nitrazepamum 2773
Nitrendipinum 2774
Nitrofuralum 2776
Nitrofurantoinum 2777
Nitrogenii oxidum 1559
Nitrogenium 1558
Nitrogenium oxygenio depletum 1560
Nizatidinum 2777
N-Methylpyrrolidonum 2675
Nomegestroli acetas 2779
Nonoxinolum 9 2780
Noradrenalini hydrochloridum 2780
Noradrenalini tartras 2782
Norethisteroni acetas 2785
Norethisteronum 2783
Norfloxacinum 2786
Norgestimatum 2787
Norgestrelum 2788
Nortriptylini hydrochloridum 2789
Noscapini hydrochloridum 2792
Noscapinum 2791
Notoginseng radix 1290
Nystatinum 2793

O

Octoxinolum 10 2797
Octyldodecanolum 2797
Octylis gallas 2798
Oenotherae oleum raffinatum 2815
Ofloxacinum 2799
Oleae folii extractum siccum 1293
Oleae folium 1292
Olea herbaria 736
Olibanum indicum 1216
Olivae oleum raffinatum 2801
Olivae oleum virginale 2802
Olsalazinum natricum 2803
Omega-3 acidorum esteri ethylici 60 2805
Omega-3 acidorum esteri ethylici 90 2807
Omega-3 acidorum triglycerida 2809
Omeprazolum 2811
Omeprazolum magnesicum 2813
Omeprazolum natricum 2814
Ondansetroni hydrochloridum dihydricum 2816
Ononidis radix 1179
Ophthalmica 788
Opii extractum siccum normatum 1295
Opii pulvis normatus 1296
Opii tinctura normata 1297
Opium crudum 1294
Orbifloxacinum ad usum veterinarium 2818
Orciprenalini sulfas 2819
Origani herba 1303
Orphenadrini citras 2822
Orphenadrini hydrochloridum 2821
Orthosiphonis folium 1304
Oryzae amylum 1480
Ouabainum 2823
Oxacillinum natricum monohydricum 2825
Oxaliplatinum 2828
Oxazepamum 2830
Oxeladini hydrogenocitras 2831
Oxfendazolum ad usum veterinarium 2833
Oxitropii bromidum 2834
Oxprenololi hydrochloridum 2836
Oxybuprocaini hydrochloridum 2837
Oxybutynini hydrochloridum 2838
Oxycodoni hydrochloridum 2839
Oxygenium 2841
Oxygenium (^{15}O) 1071
Oxymetazolini hydrochloridum 2841
Oxytetracyclini hydrochloridum 2843
Oxytetracyclinum dihydricum 2845
Oxytocini solutio concentrata 2847
Oxytocinum 2846

P

Paclitaxelum 2851
Pancreatis pulvis 2855
Pancuronii bromidum 2858
Pantoprazolum natricum sesquihydricum 2859
Papaverini hydrochloridum 2860
Papaveris rhoeados flos 1202
Paracetamolum 2862
Paraffinum liquidum 2863
Paraffinum perliquidum 2864
Paraffinum solidum 2865
Paraldehydum 2865
Parenteralia 790
Parnaparinum natricum 2866
Paroxetini hydrochloridum anhydricum 2866
Paroxetini hydrochloridum hemihydricum 2869
Passiflorae herba 1307
Passiflorae herbae extractum siccum 1308
Pefloxacini mesilas dihydricus 2870
Pelargonii radix 1309
Penbutololi sulfas 2872
Penicillaminum 2873
Pentaerythrityli tetranitras dilutus 2875
Pentamidini diisetionas 2877
Pentazocini hydrochloridum 2878
Pentazocini lactas 2879
Pentazocinum 2878
Pentobarbitalum 2880
Pentobarbitalum natricum 2881
Pentoxifyllinum 2882
Pentoxyverini hydrogenocitras 2883
Pepsini pulvis 2884
Pergolidi mesilas 2886
Perphenazinum 2891
Pethidini hydrochloridum 2892
Phenazonum 2894
Pheniramini maleas 2895
Phenobarbitalum 2896
Phenobarbitalum natricum 2897
Phenolphthaleinum 2898
Phenolsulfonphthaleinum 2899
Phenolum 2898
Phenoxyethanolum 2900
Phenoxymethylpenicillinum 2901
Phenoxymethylpenicillinum kalicum 2903
Phentolamini mesilas 2904
Phenylalaninum 2906
Phenylbutazonum 2907
Phenylephrini hydrochloridum 2909
Phenylephrinum 2908
Phenylhydrargyri acetas 2911
Phenylhydrargyri boras 2911
Phenylhydrargyri nitras 2912
Phenylpropanolamini hydrochloridum 2912
Phenytoinum 2913
Phenytoinum natricum 2915
Phloroglucinolum anhydricum 2916
Phloroglucinolum dihydricum 2918
Pholcodinum 2920
Phthalylsulfathiazolum 2926

Phytomenadionum 2927
Phytosterolum 2928
Picotamidum monohydricum 2930
Pilocarpini hydrochloridum 2930
Pilocarpini nitras 2932
Pimobendanum 2933
Pimozidum 2934
Pindololum 2935
Pini pumilionis aetheroleum 1316
Pini sylvestris aetheroleum 1317
Piperacillinum 2937
Piperacillinum natricum 2939
Piperazini adipas 2941
Piperazini citras 2942
Piperazinum hydricum 2942
Piracetamum 2943
Pirenzepini dihydrochloridum monohydricum 2944
Piretanidum 2946
Piroxicamum 2947
Piscis oleum omega-3 acidis abundans 2954
Pisi amylum 1479
Pivampicillinum 2948
Pivmecillinami hydrochloridum 2950
Plantae ad ptisanam 743
Plantae medicinales 731
Plantae medicinales ad praeparationes homoeopathicas 1381
Plantae medicinales praeparatae 743
Plantaginis lanceolatae folium 1320
Plantaginis ovatae semen 1254
Plantaginis ovatae seminis tegumentum 1255
Plasma humanum ad separationem 2953
Plasma humanum coagmentatum conditumque ad exstinguendum virum 2951
Poloxamera 2956
Polyacrylatis dispersio 30 per centum 2960
Poly(alcohol vinylicus) 2961
Polygalae radix 1322
Polygoni avicularis herba 1333
Polymyxini B sulfas 2962
Polysorbatum 20 2963
Polysorbatum 40 2964
Polysorbatum 60 2965
Polysorbatum 80 2966
Poly(vinylis acetas) 2958
Poly(vinylis acetas) dispersio 30 per centum 2959
Povidonum 2982
Povidonum iodinatum 2984
Praeadmixta ad alimenta medicata ad usum veterinarium 777
Praeparationes ad irrigationem 797
Praeparationes buccales 779
Praeparationes homoeopathicae 1391
Praeparationes insulini iniectabiles 2425
Praeparationes intramammariae ad usum veterinarium 781
Praeparationes intraruminales 772
Praeparationes intra-uterinae ad usum veterinarium 782
Praeparationes liquidae ad usum dermicum 784
Praeparationes liquidae peroraliae 785
Praeparationes liquidae veterinariae ad usum dermicum 803
Praeparationes molles ad usum dermicum 799
Praeparationes pharmaceuticae in vasis cum pressu 793
Pramipexoli dihydrochloridum monohydricum 2985
Pravastatinum natricum 2986
Prazepamum 2988
Praziquantelum 2989
Prazosini hydrochloridum 2990
Prednicarbatum 2991
Prednisoloni acetas 2993
Prednisoloni natrii phosphas 2995
Prednisoloni pivalas 2996
Prednisolonum 2992
Prednisonum 2997
Prilocaini hydrochloridum 3000
Prilocainum 2999
Primaquini diphosphas 3002
Primidonum 3003
Primulae radix 1323
Probenecidum 3004
Procainamidi hydrochloridum 3005
Procaini hydrochloridum 3005
Prochlorperazini maleas 3006
Producta ab arte ADN recombinandorum 727
Producta ab fermentatione 752
Producta allergenica 750
Producta cum possibili transmissione vectorium enkephalopathiarum spongiformium animalium 752
Progesteronum 3007
Proguanili hydrochloridum 3008
Prolinum 3009
Promazini hydrochloridum 3010
Promethazini hydrochloridum 3011
Propacetamoli hydrochloridum 3012
Propafenoni hydrochloridum 3014
Propanolum 3015
Propanthelini bromidum 3017
Propofolum 3018
Propranololi hydrochloridum 3019
Propylenglycoli dicaprylocapras 3025
Propylenglycoli dilauras 3025
Propylenglycoli monolauras 3026
Propylenglycoli monopalmitostearas 3027
Propylenglycolum 3024
Propylis gallas 3020
Propylis parahydroxybenzoas 3021
Propylis parahydroxybenzoas natricus 3023
Propylthiouracilum 3028
Propyphenazonum 3029
Protamini hydrochloridum 3030
Protamini sulfas 3031
Prothrombinum multiplex humanum 1898
Protirelinum 3032
Proxyphyllinum 3034
Pruni africanae cortex 1324
Pseudoephedrini hydrochloridum 3034
Psyllii semen 1325
Pulveres ad usum dermicum 776
Pulveres perorales 776
Pyranteli embonas 3036
Pyrazinamidum 3037
Pyridostigmini bromidum 3037
Pyridoxini hydrochloridum 3038
Pyrimethaminum 3040
Pyrrolidonum 3041

Q

Quercus cortex 1197

R

Racecadotrilum 3053
Raclopridi ([^{11}C]methoxy) solutio iniectabilis 1073
Radiopharmaceutica 744
Raloxifeni hydrochloridum 3054
Ramiprilum 3056
Ranitidini hydrochloridum 3058
Rapae oleum raffinatum 1898
Ratanhiae radix 1328
Ratanhiae tinctura 1328
Rectalia 798
Repaglinidum 3060
Reserpinum 3061
Resorcinolum 3062
Rhamni purshianae cortex 1189
Rhamni purshianae extractum siccum normatum 1191
Rhei radix 1334
Rhenii sulfidi colloidalis et technetii (^{99m}Tc) solutio iniectabilis 1107

Index

Ribavirinum 3063
Riboflavini natrii phosphas 3066
Riboflavinum 3064
Ricini oleum hydrogenatum 3067
Ricini oleum raffinatum 3068
Ricini oleum virginale 3069
Rifabutinum 3070
Rifampicinum 3071
Rifamycinum natricum 3072
Rifaximinum 3074
Rilmenidini dihydrogenophosphas 3075
Risperidonum 3076
Ritonavirum 3078
Rocuronii bromidum 3081
Ropivacaini hydrochloridum monohydricum 3083
Rosae pseudo-fructus 1204
Rosmarini aetheroleum 1336
Rosmarini folium 1335
Roxithromycinum 3085
RRR-α-Tocopherolum 3329
RRR-α-Tocopherylis acetas 3332
RRR-α-Tocopherylis hydrogenosuccinas 3337
Rusci rhizoma 1311
Rutosidum trihydricum 3087

S

Sabalis serrulatae fructus 1337
Sacchari monopalmitas 3094
Saccharinum 3091
Saccharinum natricum 3092
Sacchari sphaerae 3201
Sacchari stearas 3095
Saccharum 3093
Salbutamoli sulfas 3099
Salbutamolum 3097
Salicis cortex 1345
Salicis corticis extractum siccum 1346
Salmeteroli xinafoas 3102
Salmonis domestici oleum 3106
Salviae lavandulifoliae aetheroleum 1341
Salviae officinalis folium 1342
Salviae sclareae aetheroleum 1343
Salviae tinctura 1344
Salviae trilobae folium 1344
Sambuci flos 1360
Sanguisorbae radix 1339
Saquinaviri mesilas 3104
Schisandrae chinensis fructus 1347
Scopolamini butylbromidum 3110
Scopolamini hydrobromidum 3109
Scopolaminum 3108
Selamectinum ad usum veterinarium 3111
Selegilini hydrochloridum 3113
Selenii disulfidum 3114
Semecarpus anacardium ad praeparationes homoeopathicas 1395
Sennae folii extractum siccum normatum 1351
Sennae folium 1350
Sennae fructus acutifoliae 1348
Sennae fructus angustifoliae 1349
Serinum 3115
Serpylli herba 1352
Sertaconazoli nitras 3116
Sertralini hydrochloridum 3117
Serum bovinum 3119
Sesami oleum raffinatum 3121
Sevofluranum 3123
Silica ad usum dentalem 3126
Silica colloidalis anhydrica 3124
Silica colloidalis hydrica 3125
Silica hydrophobica colloidalis 3125
Silybi mariani extractum siccum raffinatum et normatum 1194
Silybi mariani fructus 1193
Simeticonum 3127
Simvastatinum 3128
Soiae oleum hydrogenatum 3168
Soiae oleum raffinatum 3168
Solani amylum 1480
Solidaginis herba 1353
Solidaginis virgaureae herba 1354
Solutiones ad conservationem partium corporis 3173
Solutiones ad haemocolaturam haemodiacolaturamque .. 3179
Solutiones ad haemodialysim 3176
Solutiones ad peritonealem dialysim 3174
Solutiones anticoagulantes et sanguinem humanum conservantes 3169
Somatostatinum 3181
Somatropini solutio concentrata 3186
Somatropinum 3182
Somatropinum iniectabile 3184
Sorbitani lauras 3189
Sorbitani oleas 3189
Sorbitani palmitas 3190
Sorbitani sesquioleas 3190
Sorbitani stearas 3191
Sorbitani trioleas 3191
Sorbitolum 3192
Sorbitolum liquidum cristallisabile 3193
Sorbitolum liquidum non cristallisabile 3194
Sorbitolum liquidum partim deshydricum 3195
Sotaloli hydrochloridum 3195
Spectinomycini dihydrochloridum pentahydricum 3197
Spectinomycini sulfas tetrahydricus ad usum veterinarium 3199
Spicae aetheroleum 1151
Spiramycinum 3202
Spiraprili hydrochloridum monohydricum 3204
Spironolactonum 3206
Squalanum 3208
Stanni colloidalis et technetii (^{99m}Tc) solutio iniectabilis ... 1092
Stanni pyrophosphatis et technetii (^{99m}Tc) solutio iniectabilis 1103
Stannosi chloridum dihydricum 1811
Stanozololum 3210
Stavudinum 3210
Stephaniae tetrandrae radix 1356
Stramonii folium 1358
Stramonii pulvis normatus 1359
Streptokinasi solutio concentrata 3214
Streptomycini sulfas 3216
Strontii (^{89}Sr) chloridi solutio iniectabilis 1089
Styli 767
Succinylsulfathiazolum 3218
Sucralfatum 3219
Sufentanili citras 3221
Sufentanilum 3220
Sulbactamum natricum 3222
Sulfacetamidum natricum 3224
Sulfadiazinum 3225
Sulfadimidinum 3226
Sulfadoxinum 3227
Sulfafurazolum 3228
Sulfaguanidinum 3229
Sulfamerazinum 3230
Sulfamethizolum 3230
Sulfamethoxazolum 3231
Sulfamethoxypyridazinum ad usum veterinarium 3233
Sulfanilamidum 3234
Sulfasalazinum 3234
Sulfathiazolum 3238
Sulfinpyrazonum 3239
Sulfisomidinum 3240
Sulfur ad usum externum 3197

Sulfuris colloidalis et technetii (^{99m}Tc) solutio iniectabilis .. 1105
Sulindacum ... 3242
Sulpiridum ... 3243
Sultamicillini tosilas dihydricus ... 3247
Sultamicillinum ... 3244
Sumatriptani succinas ... 3249
Suxamethonii chloridum ... 3250
Suxibuzonum ... 3251

T

Talcum ... 3255
Tamoxifeni citras ... 3256
Tamponae medicatae ... 804
Tamsulosini hydrochloridum ... 3258
Tanaceti parthenii herba ... 1181
Tanninum ... 3260
Taraxaci officinalis herba cum radice ... 1318
Taraxaci officinalis radix ... 1319
Technetii (^{99m}Tc) bicisati solutio iniectabilis ... 1091
Technetii (^{99m}Tc) et etifenini solutio iniectabilis ... 1093
Technetii (^{99m}Tc) exametazimi solutio iniectabilis ... 1094
Technetii (^{99m}Tc) gluconatis solutio iniectabilis ... 1095
Technetii (^{99m}Tc) humani albumini solutio iniectabilis ... 1090
Technetii (^{99m}Tc) macrosalbi suspensio iniectabilis ... 1096
Technetii (^{99m}Tc) mebrofenini solutio iniectabilis ... 1097
Technetii (^{99m}Tc) medronati solutio iniectabilis ... 1098
Technetii (^{99m}Tc) mertiatidi solutio iniectabilis ... 1100
Technetii (^{99m}Tc) microsphaerarum suspensio iniectabilis ... 1101
Technetii (^{99m}Tc) pentetatis solutio iniectabilis ... 1102
Technetii (^{99m}Tc) sestamibi solutio iniectabilis ... 1104
Technetii (^{99m}Tc) succimeri solutio iniectabilis ... 1106
Teicoplaninum ... 3261
Telmisartanum ... 3263
Temazepamum ... 3264
Tenoxicamum ... 3266
Terazosini hydrochloridum dihydricum ... 3267
Terbinafini hydrochloridum ... 3269
Terbutalini sulfas ... 3271
Terconazolum ... 3272
Terebinthinae aetheroleum a Pino pinastro ... 1362
Terfenadinum ... 3273
tert-Butylamini perindoprilum ... 2887
Testosteroni decanoas ... 3276
Testosteroni enantas ... 3277
Testosteroni isocaproas ... 3279
Testosteroni propionas ... 3280
Testosteronum ... 3274
Tetracaini hydrochloridum ... 3281
Tetracosactidum ... 3282
Tetracyclini hydrochloridum ... 3285
Tetracyclinum ... 3283
Tetra-O-acetylmannosi triflas ad radiopharmaceutica ... 1108
Tetrazepamum ... 3286
Tetryzolini hydrochloridum ... 3287
Thallosi (^{201}Tl) chloridi solutio iniectabilis ... 1109
Theobrominum ... 3288
Theophyllinum ... 3289
Theophyllinum et ethylenediaminum anhydricum ... 3290
Theophyllinum et ethylenediaminum hydricum ... 3291
Theophyllinum monohydricum ... 3293
Thiamazolum ... 3294
Thiamini hydrochloridum ... 3295
Thiamini nitras ... 3297
Thiamphenicolum ... 3298
Thiomersalum ... 3300
Thiopentalum natricum et natrii carbonas ... 3301
Thioridazini hydrochloridum ... 3303
Thioridazinum ... 3302
Threoninum ... 3304
Thymi aetheroleum ... 1365
Thymi herba ... 1363
Thymolum ... 3305
Tiabendazolum ... 3306
Tiamulini hydrogenofumaras ad usum veterinarium ... 3306
Tiamulinum ad usum veterinarium ... 3309
Tianeptinum natricum ... 3311
Tiapridi hydrochloridum ... 3312
Tibolonum ... 3314
Ticarcillinum natricum ... 3315
Ticlopidini hydrochloridum ... 3317
Tiliae flos ... 1366
Tilidini hydrochloridum hemihydricum ... 3319
Timololi maleas ... 3320
Tincturae maternae ad praeparationes homoeopathicas .. 1392
Tinidazolum ... 3322
Tinzaparinum natricum ... 3323
Tioconazolum ... 3324
Tiotropii bromidum monohydricum ... 3325
Titanii dioxidum ... 3327
Tobramycinum ... 3328
α-Tocopherylis acetatis pulvis ... 3334
Tolbutamidum ... 3339
Tolnaftatum ... 3341
Torasemidum anhydricum ... 3343
Tormentillae rhizoma ... 1367
Tormentillae tinctura ... 1368
Tosylchloramidum natricum ... 3344
Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile ... 3345
Tragacantha ... 1239
Tramadoli hydrochloridum ... 3346
Tramazolini hydrochloridum monohydricum ... 3348
Trandolaprilum ... 3349
Trapidilum ... 3351
Trehalosum dihydricum ... 3352
Tretinoinum ... 3354
Triacetinum ... 3355
Triamcinoloni acetonidum ... 3357
Triamcinoloni hexacetonidum ... 3358
Triamcinolonum ... 3356
Triamterenum ... 3359
Tribenosidum ... 3361
Tributylis acetylcitras ... 3362
Tricalcii phosphas ... 2924
Triethylis citras ... 3364
Trifluoperazini hydrochloridum ... 3365
Triflusalum ... 3366
Triglycerida saturata media ... 3367
Triglyceroli diisostearas ... 3369
Trigonellae foenugraeci semen ... 1225
Trihexyphenidyli hydrochloridum ... 3369
Trimebutini maleas ... 3370
Trimetazidini dihydrochloridum ... 3372
Trimethadionum ... 3373
Trimethoprimum ... 3374
Trimipramini maleas ... 3376
Tri-n-butylis phosphas ... 3363
Tritici aestivi oleum raffinatum ... 2274
Tritici aestivi oleum virginale ... 2275
Tritici amylum ... 1478
Trolaminum ... 3378
Trometamolum ... 3380
Tropicamidum ... 3380
Tropisetroni hydrochloridum ... 3382
Trospii chloridum ... 3384
Troxerutinum ... 3385
Trypsinum ... 3386
Tryptophanum ... 3387
Tuberculini aviarii derivatum proteinosum purificatum .. 3389
Tuberculini bovini derivatum proteinosum purificatum ... 3390
Tuberculini derivatum proteinosum purificatum ad usum humanum ... 3391
Tuberculinum pristinum ad usum humanum ... 3393
Tubocurarini chloridum ... 3395
Tylosini phosphatis solutio ad usum veterinarium ... 3396

Tylosini tartras ad usum veterinarium 3399
Tylosinum ad usum veterinarium 3397
Tyrosinum 3400
Tyrothricinum 3401

U

Ubidecarenonum 3405
Ureum 3406
Urofollitropinum 3407
Urokinasum 3409
Urtica dioica ad praeparationes homoeopathicas 1402
Urticae folium 1306
Uvae ursi folium 1180

V

Vaccina ad usum humanum 756
Vaccina ad usum veterinarium 759
Vaccinum actinobacillosidis inactivatum ad suem 933
Vaccinum adenovirosidis caninae vivum 993
Vaccinum adenovirosis caninae inactivatum 934
Vaccinum anaemiae infectivae pulli vivum 1003
Vaccinum anthracis adsorbatum ab colato culturarum ad usum humanum 822
Vaccinum anthracis vivum ad usum veterinarium 1025
Vaccinum aphtharum epizooticarum inactivatum ad ruminantes 937
Vaccinum bronchitidis infectivae aviariae inactivatum 925
Vaccinum bronchitidis infectivae aviariae vivum 983
Vaccinum brucellosis (Brucella melitensis stirpe Rev. 1) vivum ad usum veterinarium 985
Vaccinum bursitidis infectivae aviariae inactivatum 926
Vaccinum bursitidis infectivae aviariae vivum 986
Vaccinum calicivirosis felinae inactivatum 928
Vaccinum calicivirosis felinae vivum 988
Vaccinum chlamydiosidis felinae inactivatum 929
Vaccinum cholerae 809
Vaccinum cholerae aviariae inactivatum 976
Vaccinum cholerae cryodesiccatum 810
Vaccinum cholerae perorale inactivatum 810
Vaccinum Clostridii botulini ad usum veterinarium 919
Vaccinum Clostridii chauvoei ad usum veterinarium 919
Vaccinum Clostridii novyi B ad usum veterinarium 920
Vaccinum Clostridii perfringentis ad usum veterinarium 921
Vaccinum Clostridii septici ad usum veterinarium 923
Vaccinum coccidiosidis vivum ad pullum 989
Vaccinum colibacillosis fetus a partu recentis inactivatum ad ruminantes 931
Vaccinum colibacillosis fetus a partu recentis inactivatum ad suem 930
Vaccinum diarrhoeae viralis bovinae inactivatum 935
Vaccinum diphtheriae adsorbatum 829
Vaccinum diphtheriae, antigeniis minutum, adsorbatum 830
Vaccinum diphtheriae et tetani adsorbatum 831
Vaccinum diphtheriae et tetani, antigeni-o(-is) minutum, adsorbatum 832
Vaccinum diphtheriae, tetani et hepatitidis B (ADNr) adsorbatum 854
Vaccinum diphtheriae, tetani et pertussis adsorbatum 853
Vaccinum diphtheriae, tetani et pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum adsorbatum 851
Vaccinum diphtheriae, tetani et poliomyelitidis inactivatum, antigeni-o(-is) minutum, adsorbatum 855
Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis et poliomyelitidis inactivatum adsorbatum 847
Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis, poliomyelitidis inactivatum et haemophili stirpi b coniugatum adsorbatum 849
Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum cumque haemophili stirpi b coniugatum adsorbatum 836
Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum et hepatitidis B (ADNr) adsorbatum 838
Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum et poliomyelitidis inactivatum adsorbatum 840
Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum et poliomyelitidis inactivatum, antigeni-o(-is) minutum, adsorbatum 842
Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum, hepatitidis B (ADNr), poliomyelitidis inactivatum et haemophili stirpi b coniugatum adsorbatum 833
Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum, poliomyelitidis inactivatum et haemophili stirpi b coniugatum adsorbatum 844
Vaccinum encephalitidis ixodibus advectae inactivatum 871
Vaccinum encephalomyelitidis infectivae aviariae vivum 1017
Vaccinum erysipelatis suillae inactivatum 978
Vaccinum febris flavae vivum 902
Vaccinum febris typhoidi 897
Vaccinum febris typhoidi cryodesiccatum 897
Vaccinum febris typhoidis polysaccharidicum 898
Vaccinum febris typhoidis vivum perorale (stirpe Ty 21a) 899
Vaccinum furunculosidis inactivatum ad salmonidas cum adiuvatione oleosa ad iniectionem 978
Vaccinum haemophili stirpi b coniugatum 812
Vaccinum hepatitidis A inactivatum adsorbatum 873
Vaccinum hepatitidis A inactivatum et hepatitidis B (ADNr) adsorbatum 824
Vaccinum hepatitidis A inactivatum virosomale 825
Vaccinum hepatitidis B (ADNr) 828
Vaccinum hepatitidis viralis anatis stirpe I vivum 1019
Vaccinum herpesviris equini inactivatum 971
Vaccinum inactivatum diarrhoeae vituli coronaviro illatae 973
Vaccinum inactivatum diarrhoeae vituli rotaviro illatae 974
Vaccinum influenzae equi inactivatum 938
Vaccinum influenzae inactivatum ad suem 941
Vaccinum influenzae inactivatum ex cellulis corticisque antigeniis praeparatum 861
Vaccinum influenzae inactivatum ex cellulis virisque integris praeparatum 867
Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum 860
Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum virosomale 864
Vaccinum influenzae inactivatum ex viris integris praeparatum 866
Vaccinum influenzae inactivatum ex virorum fragmentis praeparatum 869
Vaccinum laryngotracheitidis infectivae aviariae vivum 994
Vaccinum leptospirosis bovinae inactivatum 942
Vaccinum leptospirosis caninae inactivatum 944
Vaccinum leucosis felinae inactivatum 945
Vaccinum mannheimiae inactivatum ad bovinas 951
Vaccinum mannheimiae inactivatum ad ovem 952
Vaccinum meningococcale classis C coniugatum 815
Vaccinum meningococcale polysaccharidicum 875
Vaccinum morbi Aujeszkyi ad suem inactivatum 946
Vaccinum morbi Aujeszkyi ad suem vivum ad usum parenteralem 996
Vaccinum morbi Carrei vivum ad canem 998
Vaccinum morbi Carrei vivum ad mustelidas 999
Vaccinum morbi haemorrhagici cuniculi inactivatum 950
Vaccinum morbillorum, parotitidis et rubellae vivum 891
Vaccinum morbillorum, parotitidis, rubellae et varicellae vivum 892
Vaccinum morbillorum vivum 893
Vaccinum morbi Marek vivum 1000
Vaccinum morbi partus diminutionis MCMLXXVI inactivatum ad pullum 948
Vaccinum Mycoplasmatis galliseptici inactivatum 972

Vaccinum myxomatosidis vivum ad cuniculum ... 1002
Vaccinum panleucopeniae felinae infectivae inactivatum .. 954
Vaccinum panleucopeniae felinae infectivae vivum ... 1005
Vaccinum papillomaviri humani (ADNr) ... 857
Vaccinum parainfluenzae viri canini vivum ... 1022
Vaccinum paramyxoviris 3 aviarii inactivatum ... 977
Vaccinum parotitidis vivum ... 910
Vaccinum parvovirosis caninae inactivatum ... 955
Vaccinum parvovirosis caninae vivum ... 1006
Vaccinum parvovirosis inactivatum ad suem ... 956
Vaccinum pasteurellae inactivatum ad ovem ... 958
Vaccinum pertussis ex cellulis integris adsorbatum ... 817
Vaccinum pertussis sine cellulis copurificatum adsorbatum ... 818
Vaccinum pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum adsorbatum ... 820
Vaccinum pestis anatis vivum ... 1007
Vaccinum pestis classicae suillae vivum ex cellulis ... 1009
Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum ... 877
Vaccinum pneumococcale polysaccharidicum coniugatum adsorbatum ... 878
Vaccinum pneumoniae enzooticae suillae inactivatum ... 959
Vaccinum poliomyelitidis inactivatum ... 880
Vaccinum poliomyelitidis perorale ... 883
Vaccinum pseudopestis aviariae inactivatum ... 960
Vaccinum pseudopestis aviariae vivum ... 1010
Vaccinum rabiei ex cellulis ad usum humanum ... 888
Vaccinum rabiei inactivatum ad usum veterinarium ... 980
Vaccinum rabiei perorale vivum ad vulpem ... 1024
Vaccinum rhinitidis atrophicantis ingravescentis suillae inactivatum ... 962
Vaccinum rhinotracheitidis infectivae bovinae vivum ... 1012
Vaccinum rhinotracheitidis viralis felinae inactivatum ... 964
Vaccinum rhinotracheitidis viralis felinae vivum ... 1014
Vaccinum rotaviri vivum perorale ... 912
Vaccinum rubellae vivum ... 894
Vaccinum Salmonellae Enteritidis inactivatum ad pullum .. 966
Vaccinum Salmonellae Typhimurium inactivatum ad pullum ... 967
Vaccinum tenosynovitidis viralis aviariae vivum ... 1015
Vaccinum tetani adsorbatum ... 896
Vaccinum tetani ad usum veterinarium ... 982
Vaccinum tuberculosis (BCG) cryodesiccatum ... 808
Vaccinum varicellae vivum ... 900
Vaccinum variolae gallinaceae vivum ... 1016
Vaccinum variolae vivum ... 905
Vaccinum vibriosidis aquae frigidae inactivatum ad salmonidas ... 968
Vaccinum vibriosidis inactivatum ad salmonidas ... 969
Vaccinum viri parainfluenzae bovini vivum ... 1021
Vaccinum viri syncytialis meatus spiritus bovini vivum ... 1023
Vaccinum zonae vivum ... 911
Vaginalia ... 801
Valaciclovirі hydrochloridum anhydricum ... 3415
Valerianae extractum aquosum siccum ... 1368
Valerianae extractum hydroalcoholicum siccum ... 1369
Valerianae radix ... 1370
Valerianae radix minutata ... 1371
Valerianae tinctura ... 1372
Valinum ... 3418
Valnemulini hydrochloridum ad usum veterinarium ... 3419
Valsartanum ... 3421
Vancomycini hydrochloridum ... 3423
Vanillinum ... 3424
Vaselinum album ... 3425
Vaselinum flavum ... 3426
Vecuronii bromidum ... 3427
Vedaprofenum ad usum veterinarium ... 3428
Venlafaxini hydrochloridum ... 3429
Verapamili hydrochloridum ... 3431
Verbasci flos ... 1175
Verbenae citriodoratae folium ... 1374
Verbenae herba ... 1375
Via praeparandi stirpes homoeopathicas et potentificandi ... 1382
Vinblastini sulfas ... 3432
Vincristini sulfas ... 3433
Vindesini sulfas ... 3435
Vinorelbini tartras ... 3437
Vinpocetinum ... 3439
Violae herba cum flore ... 1309
Vitamini synthetici densati A pulvis ... 3443
Vitaminum A ... 3440
Vitaminum A syntheticum densatum oleosum ... 3442
Vitaminum A syntheticum, solubilisatum densatum in aqua dispergibile ... 3444

W

Warfarinum natricum ... 3449
Warfarinum natricum clathratum ... 3450

X

Xanthani gummi ... 2306
Xenoni (^{133}Xe) solutio iniectabilis ... 1109
Xylazini hydrochloridum ad usum veterinarium ... 3455
Xylitolum ... 3456
Xylometazolini hydrochloridum ... 3458
Xylosum ... 3459

Y

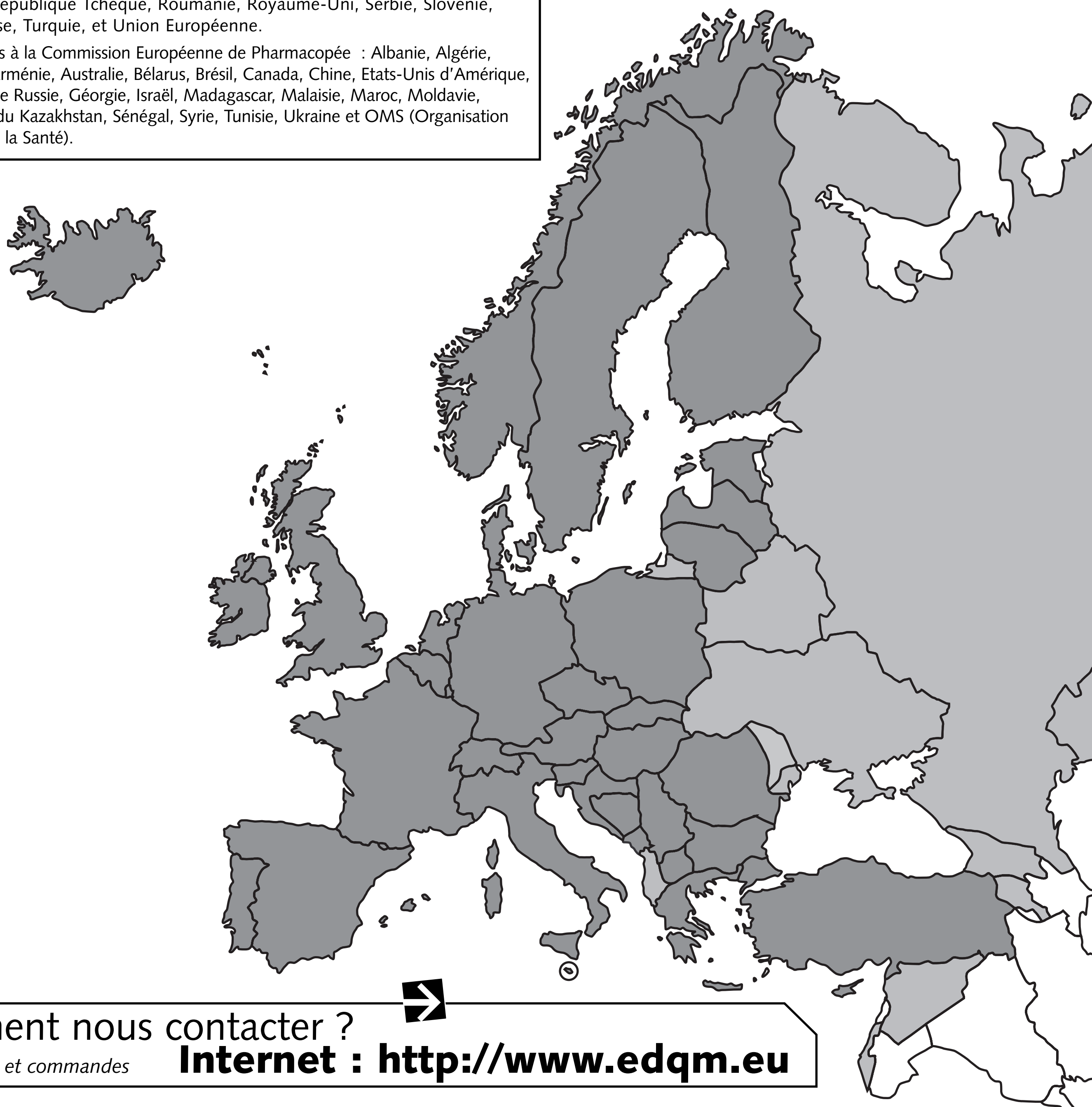
Yohimbini hydrochloridum ... 3463

Z

Zidovudinum ... 3467
Zinci acetas dihydricus ... 3468
Zinci acexamas ... 3469
Zinci chloridum ... 3470
Zinci gluconas ... 3471
Zinci oxidum ... 3472
Zinci stearas ... 3472
Zinci sulfas heptahydricus ... 3473
Zinci sulfas hexahydricus ... 3473
Zinci sulfas monohydricus ... 3474
Zinci undecylenas ... 3474
Zingiberis rhizoma ... 1232
Ziprasidoni hydrochloridum monohydricum ... 3475
Zolpidemi tartras ... 3477
Zopiclonum ... 3478
Zuclopenthixoli decanoas ... 3480

Membres de la Commission Européenne de Pharmacopée : Allemagne, Autriche, Belgique, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lettonie, « l'ex-République yougoslave de Macédoine », Lituanie, Luxembourg, Malte, Monténégro, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République Slovaque, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Serbie, Slovénie, Suède, Suisse, Turquie, et Union Européenne.

Observateurs à la Commission Européenne de Pharmacopée : Albanie, Algérie, Argentine, Arménie, Australie, Bélarus, Brésil, Canada, Chine, Etats-Unis d'Amérique, Fédération de Russie, Géorgie, Israël, Madagascar, Malaisie, Maroc, Moldavie, République du Kazakhstan, Sénégal, Syrie, Tunisie, Ukraine et OMS (Organisation Mondiale de la Santé).



Comment nous contacter ?

Informations et commandes **Internet : http://www.edqm.eu**

Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (DEQM)
Conseil de l'Europe - 7 allée Kastner
CS 30026, F-67081 STRASBOURG, FRANCE
Tél: +33 (0)3 88 41 30 30
Fax: +33 (0)3 88 41 27 71

Correspondance .... Via Helpdesk (http://www.edqm.eu/site/FAQ_Helpdesk-521.html)

Commande

Publications .... https://www.edqm.eu/store

Etalons de référence .... http://www.edqm.eu

Bon de commande en ligne .... http://www.edqm.eu/site/EDQM_Reference_standards-649.html

Des informations complémentaires, notamment les réponses aux questions les plus fréquemment posées concernant les commandes, sont disponibles via Helpdesk.

Tout autre sujet.................... info@edqm.eu

Tous les étalons de référence nécessaires à l'application des monographies peuvent être obtenus auprès de la DEQM.
Un catalogue des étalons de référence disponibles peut être consulté sur le site internet de la DEQM et imprimé directement.
La liste des étalons de référence les plus récents (nouveaux étalons de référence et nouveaux lots) est accessible sur le site internet http://crs.edqm.eu, en cliquant sur le lien «new».

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE 7e ÉDITION

publiée le 15 juillet 2010

remplace la 6e Edition à date du 1er janvier 2011

Les tomes 1 et 2 de cet ouvrage 7.0 constituent la 7e Edition de la Pharmacopée Européenne. Ils seront complétés par des **suppléments non cumulatifs** qui doivent tous être conservés pendant la durée de la 7e Edition. 2 suppléments paraîtront en 2010 et 3 suppléments paraîtront chaque année en 2011 et 2012. Une liste cumulative des réactifs sera publiée dans les suppléments 7.4 et 7.7.

Pour des raisons réglementaires, la date officielle de publication d'un supplément de la Pharmacopée Européenne précède de 6 mois sa date de mise en application. Cependant, il se peut qu'en pratique un supplément soit disponible avant sa date officielle de publication. Veuillez noter que cette disponibilité anticipée ne modifie pas les dates officielles de publication et de mise en application.

Si vous utilisez la 7e Edition après le 1er avril 2011, assurez-vous que vous disposez de tous les suppléments parus et consultez l'index du dernier d'entre eux pour vérifier que vous vous référez aux versions les plus récentes des monographies et chapitres généraux.

Les **archives** de la Pharmacopée Européenne contiennent les 6 premières Editions en format PDF. Elles sont accessibles à tous les abonnés à la Pharmacopée Européenne ayant une souscription à jour (livre, internet ou clé USB) et un code EPID enregistré. Pour y accéder, veuillez enregistrer le code EPID figurant sur la 2e de couverture du tome 1.

La page d'enregistrement est accessible sur le site internet de la DEQM à http://www.edqm.eu/register.

PHARMACOPÉE EUROPÉENNE - VERSION ÉLECTRONIQUE

La 7e Edition est également disponible sous forme électronique (internet et clé USB) reprenant tous les textes, monographies et chapitres généraux, publiés dans la version imprimée. Elle fait l'objet d'une mise à jour cumulative à chaque publication d'un supplément.

En plus des textes officiels en anglais et en français, une version des textes en **espagnol** est disponible pour le confort des utilisateurs.

PHARMEUROPA

Forum de la Pharmacopée Européenne, à publication trimestrielle

Tous les projets de monographies (nouvelles ou révisées) sont publiés dans Pharmeuropa, ce qui permet à toutes les parties intéressées de commenter les spécifications proposées avant leur adoption. Pharmeuropa contient également des informations relatives au programme de travail et des articles d'intérêt général. L'abonnement à Pharmeuropa peut être souscrit auprès de la DEQM. Il comprend l'abonnement à Pharmeuropa Bio & Scientific Notes (articles scientifiques traitant de sujets en relation avec la pharmacopée). L'ensemble des numéros de Pharmeuropa publiés est aussi accessible en ligne, en tant que service complémentaire aux abonnés à la version imprimée de Pharmeuropa.

HARMONISATION DES PHARMACOPÉES

Voir informations figurant dans le chapitre *5.8. Harmonisation des pharmacopées*.

INTERNET

http://www.edqm.eu

http://www.edqm.eu/store (pour prix et commandes)

HELPDESK

Pour poser une question ou contacter la DEQM, utiliser le système d'aide en ligne Helpdesk qui est accessible sur le site internet de la DEQM (consulter http://www.edqm.eu/site/FAQ_Helpdesk-261.html).

KNOWLEDGE

Consulter la base de données gratuite Knowledge disponible sur http://www.edqm.eu pour obtenir des informations sur le programme de travail de la Pharmacopée Européenne, les numéros de Pharmeuropa et de suppléments dans lesquels un texte a été publié, des noms de marque de réactifs (notamment colonnes chromatographiques) utilisés lors de l'élaboration des monographies, l'historique des révisions d'un texte depuis sa publication dans la 5e Edition, les chromatogrammes représentatifs, la liste des étalons de référence utilisés et la liste des certificats de conformité délivrés.

COMBISTATS

CombiStats est un logiciel dédié à l'analyse statistique des résultats de titrages biologiques, conformément au chapitre *5.3* de la 7e Edition de la Pharmacopée Européenne. Pour plus d'informations, consulter http://www.edqm.eu/combistats.

CLÉ DES MONOGRAPHIES

Date de version du texte

Numéro de référence du texte

Modification à prendre en compte dès la date de publication de l'ouvrage 7.0

01/2008:0884
corrigé 7.0

CARBIMAZOL

Carbimazolum

$C_7H_{10}N_2O_2S$ M_r 186,2

Numéro CAS

[22232-54-8]

DÉFINITION

Dénomination chimique selon les règles de nomenclature IUPAC

3-Méthyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazole-1-carboxylate d'éthyle.

Teneur : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance desséchée).

CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline, blanche ou blanc-jaune.

Solubilité : peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et dans l'éthanol à 96 pour cent.

IDENTIFICATION

L'application de la première et de la seconde identification est définie sous Prescriptions générales (chapitre 1)

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Point de fusion (*2.2.14*) : 122 °C à 125 °C.

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (*2.2.24*).

Préparation : pastilles.

Comparaison : *carbimazol SCR*.

Etalon de référence disponible auprès de la DEQM (voir www.edqm.eu)

C. Chromatographie sur couche mince (*2.2.27*).

Solution à examiner. Dissolvez 10 mg de carbimazol dans du *chlorure de méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Solution témoin. Dissolvez 10 mg de *carbimazol SCR* dans du chlorure de *méthylène R* et complétez à 10 mL avec le même solvant.

Plaque : *plaque au gel de silice GF_{254} pour CCM R.*

Réactif décrit au chapitre 4

Phase mobile : *acétone R*, *chlorure de méthylène R* (20:80 *V/V*).

Dépôt : 10 µL.

Développement : sur un parcours de 15 cm.

Séchage : à l'air pendant 30 min.

Informations complémentaires disponibles sur www.edqm.eu (KNOWLEDGE)

Détection : examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution à examiner est semblable quant à sa position et ses dimensions à la tache principale du chromatogramme obtenu avec la solution témoin.

ESSAI

Référence à un chapitre général

Substances apparentées. Chromatographie liquide (*2.2.29*).

Solution à examiner. Dissolvez 5,0 mg de carbimazol dans 10,0 mL d'un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*. Utilisez cette solution dans les 5 min qui suivent sa préparation.

Trait dans la marge indiquant la partie du texte qui a été modifiée (modification technique)

Solution témoin (a). Dissolvez 5 mg de *thiamazol R* et 0,10 g de *carbimazol SCR* dans un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*, et complétez à 100,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 10,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*.

Solution témoin (b). Dissolvez 5,0 mg de *thiamazol R* dans un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*, et complétez à 10,0 mL avec le même mélange de solvants. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 100,0 mL avec un mélange de 20 volumes d'*acétonitrile R* et de 80 volumes d'*eau R*.

Colonne :

– *dimensions* : l = 0,15 m, Ø = 3,9 mm,
– *phase stationnaire* : *gel de silice octadécylsilylé pour chromatographie R* (5 µm).

Phase mobile : *acétonitrile R*, *eau R* (10:90 *V/V*).

Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 254 nm.

Injection : 10 µL.

Enregistrement : 1,5 fois le temps de rétention du carbimazol.

Temps de rétention : carbimazol = environ 6 min.

Conformité du système : solution témoin (a) :

– *résolution* : au minimum 5,0 entre les pics dus à l'impureté A et au carbimazol.

Limites :

– *impureté A* : au maximum 0,5 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),
– *impuretés non spécifiées* : pour chaque impureté, au maximum 0,1 fois la surface du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,10 pour cent).

Perte à la dessiccation (*2.2.32*) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé dans un dessiccateur sur du *pentoxyde de diphosphore R* sous une pression ne dépassant pas 0,7 kPa pendant 24 h sur 1,000 g de carbimazol.

Cendres sulfuriques (*2.4.14*) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de carbimazol.

DOSAGE

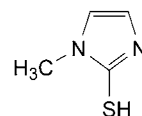
Dissolvez 50,0 mg de carbimazol dans de l'*eau R* et complétez à 500,0 mL avec le même solvant. Prélevez 10,0 mL de solution, ajoutez 10 mL d'*acide chlorhydrique dilué R* et complétez à 100,0 mL avec de l'*eau R*. Mesurez l'absorbance (*2.2.25*) au maximum d'absorption à 291 nm.

Calculez la teneur en $C_7H_{10}N_2O_2S$ en prenant 557 comme valeur de l'absorbance spécifique.

IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A.

Autres impuretés décelables (si elles sont présentes à une teneur suffisante, les substances suivantes seront détectées par l'un des essais de la monographie. Elles sont limitées par le critère général d'acceptation applicable aux autres impuretés ou impuretés non spécifiées, ou par les dispositions de la monographie générale *Substances pour usage pharmaceutique (2034)*. Il n'est donc pas nécessaire de les identifier pour démontrer la conformité de la substance. Voir également chapitre *5.10. Contrôle des impuretés dans les substances pour usage pharmaceutique*) : *B.*



A. 1-méthyl-1*H*-imidazole-2-thiol (thiamazol),

INFORMATIONS IMPORTANTES

MONOGRAPHIES GÉNÉRALES

La Pharmacopée Européenne contient un certain nombre de monographies générales couvrant des classes de produits. Ces monographies générales renferment des exigences qui sont applicables à tous les produits de la classe donnée ou, dans certains cas, à tout produit de la classe donnée pour lequel existe une monographie spécifique dans la Pharmacopée (voir *1. Prescriptions générales*, Monographies générales). Si aucune restriction concernant la portée d'une monographie générale n'est fournie en préambule, elle est applicable à tous les produits de la classe définie, que le produit fasse ou non l'objet d'une monographie spécifique dans la Pharmacopée.

A chaque utilisation d'une monographie, il est essentiel de vérifier s'il existe une monographie générale applicable au produit en question. Les monographies générales présentées ci-après sont publiées dans la section Monographies générales (sauf indication contraire). Cette liste est mise à jour, si nécessaire, et republiée dans chaque supplément.

ADN recombinant (produits obtenus par la méthode dite de l') (0784)

Anticorps monoclonaux pour usage humain (2031)

Drogues végétales (1433)

Drogues végétales pour préparations homéopathiques (2045)
(publiée dans la section Préparations homéopathiques)

Extraits (0765)

Formes pharmaceutiques
(publiées dans la section Formes pharmaceutiques)

Huiles essentielles (2098)

Huiles grasses végétales (1579)

Immunosérums d'origine animale pour usage humain (0084)

Immunosérums pour usage vétérinaire (0030)

Méthodes de préparation des souches homéopathiques et déconcentration (2371)
(publiée dans la section Préparations homéopathiques)

Plantes pour tisanes (1435)

Préparations à base de drogues végétales (1434)

Préparations homéopathiques (1038)
(publiée dans la section Préparations homéopathiques)

Préparations radiopharmaceutiques (0125)

Produits allergènes (1063)

Produits comportant un risque de transmission d'agents d'encéphalopathies spongiformes animales (1483)

Produits de fermentation (1468)

Substances pour usage pharmaceutique (2034)

Teintures mères pour préparations homéopathiques (2029)
(publiée dans la section Préparations homéopathiques)

Vaccins pour usage humain (0153)

Vaccins pour usage vétérinaire (0062)